MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

ADDERALL XR®

Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée

5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg et 30mg

à prise orale

Stimulant du système nerveux central

Takeda Canada Inc.

22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800

Toronto (Ontario)

M5H 4E3

Date de l'autorisation initiale :
2004-01-23

Date de révision :
2023-03-09

Numéro de contrôle : 269618

ADDERALL XR[MD] et ADDERALL[MD] sont des marques de commerce déposées de Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. TAKEDA[MD] et le logo TAKEDA[MD] sont des marques de commerce déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Aucune modification importante apportée à la monographie au cours des 24 derniers mois.

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 5

1.2 Personnes âgées 5

2 CONTRE-INDICATIONS 5

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 6

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.4 Administration 7

4.5 Dose omise 7

5 SURDOSAGE 7

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 8

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 15

7.1.1 Femmes enceintes 15

7.1.2 Femmes qui allaitent 15

7.1.3 Enfants 15

7.1.4 Personnes âgées 15

8 EFFETS INDÉSIRABLES 15

8.1 Aperçu des effets indésirables 15

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 16

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants 19

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 22

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 22

9.1 Interactions médicamenteuses graves 22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 22
9.4 Interactions médicament-médicament 23
9.5 Interactions médicament-aliment 24
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 24
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 24
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 24
10.1 Mode d'action 24
10.2 Pharmacodynamie 25
10.3 Pharmacocinétique 26
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 31
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 31
14 ÉTUDES CLINIQUES 32
14.1 Études cliniques par indication 32
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 34
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 36
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

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

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

Considérations diagnostiques particulières

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

Nécessité d'un programme thérapeutique global

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

Emploi prolongé

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

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

L'emploi d'ADDERALL XR chez les personnes âgées n'a pas été étudié; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation chez cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

ADDERALL XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

ADDERALL XR est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Artériosclérose à un stade avancé
- Maladie cardiovasculaire symptomatique
- Hypertension modérée à grave
- Hyperthyroïdie
- Hypersensibilité ou sensibilité particulière connue aux amines sympathomimétiques
- Glaucome
- États d'agitation
- Antécédents d'abus de médicaments ou de drogues
- Pendant un traitement par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), ou dans les 14 jours suivant un tel traitement (des crises hypertensives peuvent survenir; voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament)
- Allergie aux amphétamines

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Usage inapproprié et effets indésirables cardiovasculaires graves

Les amphétamines peuvent entraîner un abus, un usage inapproprié, une dépendance ou un détournement à des fins non thérapeutiques que les médecins doivent prendre en compte lorsqu'ils prescrivent ce médicament (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance).

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- ADDERALL XR est une gélule à posologie uniquotidienne prise par voie orale, le matin. La dose d'ADDERALL XR doit être déterminée en fonction des besoins et de la réponse du patient.
- Le traitement par ADDERALL XR doit être amorcé à la plus faible dose possible; la posologie doit ensuite être adaptée individuellement et progressivement jusqu'à l'atteinte de la dose efficace la plus faible, étant donné que la réponse à ADDERALL XR varie grandement d'un patient à un autre.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] de 15 à < 30 mL/min/1,73 m^2), la dose maximale ne doit pas dépasser 20 mg/jour. On doit envisager de réduire la dose encore plus chez les patients sous dialyse (voir les sections 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).
- Avant d'instaurer le traitement par un sympathomimétique, le médecin doit s'enquérir des antécédents personnels et familiaux du patient (y compris les antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmies ventriculaires) et effectuer un examen physique afin de dépister toute affection cardiaque. En présence des facteurs de risque pertinents et selon le jugement du clinicien, une évaluation cardiovasculaire plus approfondie peut être envisagée (p. ex., réalisation d'un électrocardiogramme et d'un échocardiogramme) (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire). On doit procéder sans délai à une évaluation cardiaque chez les patients traités pour un TDAH qui présentent, pendant le traitement, des symptômes tels qu'une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexpliquée ou d'autres symptômes évocateurs d'une affection cardiaque.
- La santé cardiovasculaire des patients qui ont besoin d'un traitement prolongé par ADDERALL XR doit être évaluée périodiquement (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Enfants (âgés de 6 à 12 ans)

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

30 mg par jour.

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

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

4.4 Administration

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

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

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

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

4.5 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

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

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

Traitement : Le traitement du surdosage consiste en des mesures de soutien appropriées. Veuillez consulter un centre antipoison certifié pour obtenir des conseils et des directives à jour. La prise en charge de l'intoxication aiguë par des amphétamines est en grande partie symptomatique et comprend notamment l'administration de charbon activé, d'un cathartique et de sédatifs. Il existe trop peu de

données sur l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale pour que des recommandations puissent être formulées à cet égard. La *d*-amphétamine n'est pas dialysable. L'acidification de l'urine accroît l'excrétion d'amphétamines, mais pourrait augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë en présence de myoglobinurie. Si le surdosage d'amphétamines entraîne une hypertension aiguë grave, l'administration de phentolamine par voie intraveineuse a été proposée. Cependant, dans la plupart des cas, la tension artérielle diminue graduellement lorsque la sédation est suffisante. La chlorpromazine est un antagoniste des effets stimulants centraux des amphétamines et peut être utilisée pour traiter une intoxication par des amphétamines.

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

Études de toxicologie menées chez l'animal

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélules dosées à 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg	- amidon - bleu FD et C n° 2[a] - capsules de gélatine (contenant des encres comestibles, de la gélatine kascher et du dioxyde de titane) - citrate d'éthyle - copolymère d'acide méthacrylique - hydroxypropylméthylcellulose - opadry beige - oxyde de fer jaune[b] - oxyde de fer rouge[b] - sphères de sucre - talc

[a] Gélules dosées à 5 mg, 10 mg et 15 mg seulement
[b] Gélules dosées à 20 mg, 25 mg et 30 mg seulement

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

Tableau 2 – Quantités d'amphétamines dans les gélules ADDERALL XR

	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg	30 mg
Saccharate de *d*-amphétamine (mg)	1,25	2,5	3,75	5,0	6,25	7,5
Aspartate d'amphétamine monohydraté (mg)	1,25	2,5	3,75	5,0	6,25	7,5
Sulfate de *d*-amphétamine, USP (mg)	1,25	2,5	3,75	5,0	6,25	7,5
Sulfate d'amphétamine, USP (mg)	1,25	2,5	3,75	5,0	6,25	7,5
Équivalence totale d'amphétamine basique [racémique] (mg)	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
Équivalence totale de *d*-amphétamine basique [non racémique] (mg)	1,6	3,3	4,9	6,5	8,1	9,8

Gélule ADDERALL XR dosée à 5 mg : Transparente/bleue, portant les inscriptions « ADDERALL XR » sur une extrémité et « 5mg » sur l'autre. Flacons de 100.
Gélule ADDERALL XR dosée à 10 mg : Bleue/bleue, portant les inscriptions « ADDERALL XR » sur une extrémité et « 10mg » sur l'autre. Flacons de 100.
Gélule ADDERALL XR dosée à 15 mg : Bleue/blanche, portant les inscriptions « ADDERALL XR » sur une extrémité et « 15mg » sur l'autre. Flacons de 100.
Gélule ADDERALL XR dosée à 20 mg : Orange/orange, portant les inscriptions « ADDERALL XR » sur une extrémité et « 20mg » sur l'autre. Flacons de 100.
Gélule ADDERALL XR dosée à 25 mg : Orange/blanche, portant les inscriptions « ADDERALL XR » sur une extrémité et « 25mg » sur l'autre. Flacons de 100.
Gélule ADDERALL XR dosée à 30 mg : Transparente/orange, portant les inscriptions « ADDERALL XR » sur une extrémité et « 30mg » sur l'autre. Flacons de 100.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES de la section 3.

Généralités

La quantité d'amphétamines prescrite ou remise en une fois doit être aussi faible que possible afin de réduire au minimum les risques de surdosage. ADDERALL XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) doit être employé avec prudence chez les patients qui prennent d'autres agents sympathomimétiques.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée lors d'études où la *d,l*-amphétamine (rapport d'énantiomères de 1:1) a été administrée dans la ration alimentaire, pendant 2 ans, à des doses maximales de 30 mg/kg/jour chez des souris mâles, de 19 mg/kg/jour chez des souris femelles et de 5 mg/kg/jour chez des rats mâles et femelles. Ces doses sont environ 2,4 fois, 1,5 fois et 0,8 fois plus élevées, respectivement, que la dose maximale recommandée chez l'être humain, qui est de 30 mg/jour (en fonction de la dose exprimée en mg par m^2 de surface corporelle).

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

Cardiovasculaire

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

Enfants et adolescents : On a signalé des cas de mort subite associés à l'administration de sympathomimétiques à des doses thérapeutiques pour le traitement du TDAH chez des enfants ou des adolescents souffrant d'anomalies cardiaques structurales ou d'autres troubles cardiaques graves. Bien que certains troubles cardiaques graves comportent en soi un risque accru de mort subite, ADDERALL XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) ne doit pas, en général, être prescrit aux enfants ou aux adolescents que l'on sait atteints d'anomalies cardiaques structurales graves ou d'autres troubles cardiaques graves (p. ex., cardiomyopathie, graves anomalies du rythme cardiaque) qui pourraient les rendre plus vulnérables aux effets sympathomimétiques des médicaments utilisés dans le traitement du TDAH (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

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

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

Hypertension et autres troubles cardiovasculaires

Les sympathomimétiques peuvent provoquer une élévation modeste de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque moyennes, et ces augmentations peuvent être plus marquées chez certaines personnes. Même si les variations moyennes de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ne devraient pas entraîner à elles seules de conséquences à court terme, on doit être à l'affût de variations plus importantes de ces paramètres chez tous les patients. La prudence est recommandée lorsqu'on traite des patients dont les troubles médicaux sous-jacents pourraient être aggravés par une élévation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque, p. ex., les patients qui ont des

antécédents d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde récent ou d'arythmies ventriculaires (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS). La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées à des intervalles appropriés chez les patients traités par ADDERALL XR, en particulier chez ceux qui sont hypertendus.

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

Dépendance/tolérance

La consommation abusive d'amphétamines est un problème important (voir l'ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES de la section 3). Des cas de tolérance, de dépendance psychologique extrême et de dysfonctionnement social grave ont été signalés. Des rapports font état de patients ayant pris des doses plusieurs fois supérieures à celles recommandées. La quantité de médicament prescrite ou remise en une fois doit être aussi faible que possible. Il faut garder à l'esprit qu'une tolérance et une dépendance psychologique peuvent survenir, en particulier en cas d'usage excessif. Il faut donc faire preuve de prudence dans le choix des patients qui seront traités par ADDERALL, surtout dans le cas des patients qui ont des antécédents de consommation abusive de médicaments, de drogues ou d'alcool ou de dépendance à l'égard de telles substances. L'arrêt brusque du traitement après l'emploi prolongé de fortes doses provoque une fatigue extrême et un état dépressif; il entraîne aussi des changements sur l'électroencéphalogramme (EEG) de sommeil. Une supervision minutieuse est donc recommandée pendant le sevrage. Les manifestations d'une intoxication chronique par les amphétamines sont notamment des dermatoses graves, une insomnie marquée, de l'irritabilité, de l'hyperactivité et des changements de la personnalité. La manifestation la plus grave de l'intoxication chronique est la psychose, souvent impossible à distinguer cliniquement de la schizophrénie.

Endocrinien/métabolisme

Arrêt de la croissance à long terme

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

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

cesser l'administration d'amphétamines chez ceux dont la taille ou le poids n'augmente pas comme prévu.

Neurologique

Tics

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

Crises épileptiques

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

Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est un trouble potentiellement mortel survenu en association avec l'utilisation d'amphétamines, comme ADDERALL XR, en particulier lorsque celles-ci étaient administrées en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques, notamment des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Les autres médicaments sérotoninergiques courants sont les suivants : antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), agonistes des récepteurs 5-HT_1 (triptans) et antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT_3 (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament).

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

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

Si l'état clinique exige un traitement par ADDERALL XR conjointement avec d'autres agents sérotoninergiques, une surveillance attentive du patient est recommandée, en particulier au moment de l'instauration du traitement et de l'augmentation de la dose (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, il faut envisager l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques.

Ophtalmologique

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

Psychiatrique

Antécédents de psychose

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

Dépistage du trouble bipolaire chez les patients

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

Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

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

Agressivité

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

Comportement et idées suicidaires

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

d'une évaluation immédiate. Le médecin doit instaurer le traitement approprié de l'état psychiatrique sous-jacent et envisager de changer de schéma thérapeutique contre le TDAH.

Rénal

En raison d'une diminution de la clairance de la *d*-amphétamine chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m^2), observée lors d'une étude sur la lisdexamfétamine, la dose maximale d'ADDERALL XR ne doit pas dépasser 20 mg/jour. On doit envisager de réduire la dose encore plus chez les patients sous dialyse étant donné que la *d*-amphétamine n'est pas dialysable (voir les sections 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

  Les amphétamines, dans le rapport d'énantiomères que contient ADDERALL XR (proportion des formes *d*- et *l*- de 3:1), n'ont pas entraîné d'effets défavorables sur la fertilité ni sur le développement précoce de l'embryon chez les rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (environ 5 fois la dose maximale de 30 mg/jour recommandée chez l'être humain, en fonction de la dose exprimée en mg par m^2 de surface corporelle).

- **Risque tératogène**

  Les amphétamines, dans le ratio d'énantiomères que contient ADDERALL XR (proportion des formes *d*- et *l*- de 3:1), n'ont eu aucun effet apparent sur le développement morphologique ni sur la survie des embryons ou des fœtus après l'administration orale à des rates et à des lapines gravides, tout au long de la période d'organogenèse, de doses pouvant atteindre 6 mg/kg/jour et 16 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont environ 1,5 fois et 8 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'être humain, qui est de 30 mg/jour (en fonction de la dose exprimée en mg par m^2 de surface corporelle). Des malformations fœtales et des morts ont été signalées chez des souris après l'administration par voie parentérale de doses de *d*-amphétamine de 50 mg/kg/jour (environ 6 fois la dose maximale de 30 mg/jour recommandée chez l'être humain, en fonction de la dose exprimée en mg par m^2 de surface corporelle) ou plus chez des animaux gravides. L'administration de ces doses a également été associée à des effets toxiques graves chez les mères.

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

  Voir la section 7.1.1 Femmes enceintes.

Vasculaire

Vasculopathie périphérique, dont le phénomène de Raynaud

Les stimulants, tels qu'ADDERALL XR, sont associés à une vasculopathie périphérique, dont le phénomène de Raynaud. Les signes et symptômes sont habituellement légers et intermittents; cependant, des séquelles très rares sont possibles, comme l'ulcération digitale ou la nécrose des tissus

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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

ADDERALL XR n'a fait l'objet d'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. On a signalé un cas de malformations osseuses graves, de fistule trachéo-œsophagienne et d'imperforation de l'anus (syndrome VATER) chez un bébé dont la mère avait pris du sulfate de *d*-amphétamine et de la lovastatine pendant le premier trimestre de la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

L'emploi d'ADDERALL XR chez les personnes âgées n'a pas été étudié.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre du programme de développement ayant précédé sa mise en marché, ADDERALL XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) a fait l'objet d'essais cliniques chez une population totale de 1315 participants (635 enfants âgés de 6 à 12 ans, 350 adolescents âgés de 13 à

17 ans et 248 adultes constituant le groupe des patients, ainsi que 82 sujets adultes en bonne santé). Les 635 enfants ont été évalués lors de 2 essais cliniques contrôlés, d'un essai clinique ouvert et de 2 études pharmacologiques portant sur une dose unique (n = 40). Les 248 patients adultes ont été évalués lors d'un essai clinique contrôlé et d'un essai clinique ouvert. Les 350 adolescents ont été évalués lors d'un essai clinique contrôlé et d'une étude pharmacocinétique. Les données sur l'innocuité recueillies chez tous les patients sont incluses dans la discussion qui suit. Les réactions indésirables ont été évaluées à partir des effets indésirables observés, des résultats d'examens physiques, des signes vitaux, des mesures du poids, des épreuves de laboratoire et des électrocardiogrammes (ECG).

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Effets indésirables survenus lors d'un essai contrôlé

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

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

Tableau 3 – Effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des adultes recevant des doses fixes d'ADDERALL XR (doses finales de 20 mg, de 40 mg ou de 60 mg par jour) dont la fréquence a été plus élevée que celle qui a été associée au placebo lors d'une étude clinique contrôlée		
	ADDERALL XR (n = 191) (%)	**Placebo (n = 64) (%)**
Métabolisme et nutrition		
Perte de poids	10	0
Bilirubinémie	1	0
Augmentation de l'ASAT	1	0
Augmentation de l'ALAT	1	0
Appareil locomoteur		
Contractions musculaires	3	0
Myalgie	2	2[a]
Arthralgie	1	0
Appareil respiratoire		
Dyspnée	3	0
Augmentation de la toux	1	0
Sinusite	1	0
Peau et annexes cutanées		
Transpiration	3	0
Éruption cutanée	2	0
Sens		
Altération gustative	2	0
Appareil génito-urinaire		
Infection des voies urinaires	5	0
Dysménorrhée	2	0
Impuissance	2	0
Oligurie	1	0
Trouble des voies urinaires	1	0
Trouble mictionnel	1	0

[a] Semble le même parce que le pourcentage a été arrondi

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

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

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

Troubles oculaires : mydriase, vision brouillée

Métabolisme et nutrition : perte de poids

Système nerveux : comportement agressif, colère, bruxisme, dépression, dermatillomanie, étourdissements, dyskinésie, dysphorie, euphorie, céphalées, hostilité, insomnie, irritabilité, modification de la libido, logorrhée, hyperstimulation, épisodes psychotiques et maniaques aux doses recommandées (p. ex., hallucinations, idées délirantes et manie), paresthésie (y compris des

fourmillements), impatience motrice, tremblements, survenue de nouveaux tics ou exacerbation des tics vocaux et moteurs et du syndrome de Gilles de La Tourette, crises épileptiques

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

Appareil génito-urinaire : impuissance

Troubles vasculaires : phénomène de Raynaud, froideur périphérique

Effets indésirables associés à l'abandon du traitement

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

Les effets indésirables ayant conduit à l'abandon d'essais sur ADDERALL XR réalisés chez des adultes étaient conformes à ceux qui ont été signalés lors des essais sur ADDERALL XR menés chez des enfants (voir la section 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants); ces effets étaient aussi conformes aux effets indésirables connus pour les amphétamines.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Effets indésirables survenus lors d'un essai contrôlé

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

Tableau 4 – Effets indésirables signalés chez plus de 1 % des enfants âgés de 6 à 12 ans recevant des doses fixes d'ADDERALL XR (doses finales de 10 mg, de 20 mg ou de 30 mg/jour) dont la fréquence a été plus élevée que celle qui a été associée au placebo lors d'une étude clinique contrôlée

	ADDERALL XR (n = 374) (%)	Placebo (n = 210) (%)
Organisme dans son ensemble		
Douleur abdominale (maux d'estomac)	14	10
Fièvre	5	2
Infection	4	2
Blessure accidentelle	3	2
Asthénie (fatigue)	2	0
Infection virale	2	0

Tableau 4 – Effets indésirables signalés chez plus de 1 % des enfants âgés de 6 à 12 ans recevant des doses fixes d'ADDERALL XR (doses finales de 10 mg, de 20 mg ou de 30 mg/jour) dont la fréquence a été plus élevée que celle qui a été associée au placebo lors d'une étude clinique contrôlée		
	ADDERALL XR (n = 374) (%)	**Placebo (n = 210) (%)**
Appareil digestif		
Perte d'appétit	22	2
Vomissements	7	4
Nausées	5	3
Diarrhée	2	1
Dyspepsie	2	1
Système nerveux		
Insomnie	17	2
Labilité émotionnelle	9	2
Nervosité	6	2
Étourdissements	2	0
Métabolisme et nutrition		
Perte de poids	4	0

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

Tableau 5 – Effets indésirables signalés chez 1 %[a] ou plus des adolescents pesant ≤ 75 kg / 165 lb recevant ADDERALL XR dont la fréquence a été plus élevée que celle qui a été associée au placebo lors d'une étude d'adaptation de la dose hebdomadaire forcée[a]		
	ADDERALL XR (n = 233) (%)	**Placebo (n = 54) (%)**
Organisme dans son ensemble		
Douleur abdominale (maux d'estomac)	11	2
Asthénie	3	0
Appareil cardiovasculaire		
Tachycardie	1	0
Appareil digestif		
Perte d'appétit[b]	36	2
Sécheresse buccale	4	0
Dyspepsie	3	0
Nausées	3	0
Vomissements	3	0
Diarrhée	2	0

Tableau 5 – Effets indésirables signalés chez 1 %[a] ou plus des adolescents pesant ≤ 75 kg / 165 lb recevant ADDERALL XR dont la fréquence a été plus élevée que celle qui a été associée au placebo lors d'une étude d'adaptation de la dose hebdomadaire forcée[a]		
	ADDERALL XR (n = 233) (%)	**Placebo (n = 54) (%)**
Système nerveux		
Insomnie[b]	12	4
Nervosité	6	6[c]
Somnolence	5	4
Labilité émotionnelle	3	0
Dépression	1	0
Contractions musculaires	1	0
Métabolisme et nutrition		
Perte de poids[b]	9	0
Peau et annexes cutanées		
Herpès	1	0
Appareil génito-urinaire		
Albuminurie	2	0
Dysménorrhée	1	0

[a] Comprenait des doses allant jusqu'à 40 mg
[b] Effets indésirables liés à la dose
[c] Semble le même parce que le pourcentage a été arrondi

Effets indésirables associés à l'abandon du traitement

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

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été relevés après l'homologation d'ADDERALL XR. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Appareil digestif : ischémie mésentérique

Troubles vasculaires : épistaxis, contusion

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
• Administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO); voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament, **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase**

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Agents sérotoninergiques

En de rares occasions, un syndrome sérotoninergique est survenu en association avec l'utilisation d'amphétamines, comme ADDERALL XR, lorsque celles-ci étaient administrées en concomitance avec des agents sérotoninergiques, notamment des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique). Il a également été signalé en association avec un surdosage d'amphétamines, y compris avec ADDERALL XR (voir la section 5 SURDOSAGE).

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mépéridine : Les amphétamines potentialisent les effets analgésiques de la mépéridine.

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

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

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

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments n'ont aucune incidence sur l'absorption des gélules ADDERALL XR, mais allongent le T_{max} de 2,5 heures. L'absorption est la même que la gélule soit prise intacte à jeun ou qu'elle soit ouverte et son contenu saupoudré sur de la compote de pommes.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

dans le neurone présynaptique et accroître la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal.

10.2 Pharmacodynamie

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

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

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

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

Les récepteurs D_1 et D_2 sont les principaux médiateurs des effets engendrés par l'amphétamine. De plus, on a avancé l'hypothèse selon laquelle les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_3 ainsi que les récepteurs NMDA jouent un rôle dans la libération de dopamine provoquée par l'amphétamine, dans la régulation de la fréquence de décharge et dans le circuit des neurones dopaminergiques dans le mésencéphale, respectivement.

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Données pharmacocinétiques chez des adultes et des enfants en bonne santé

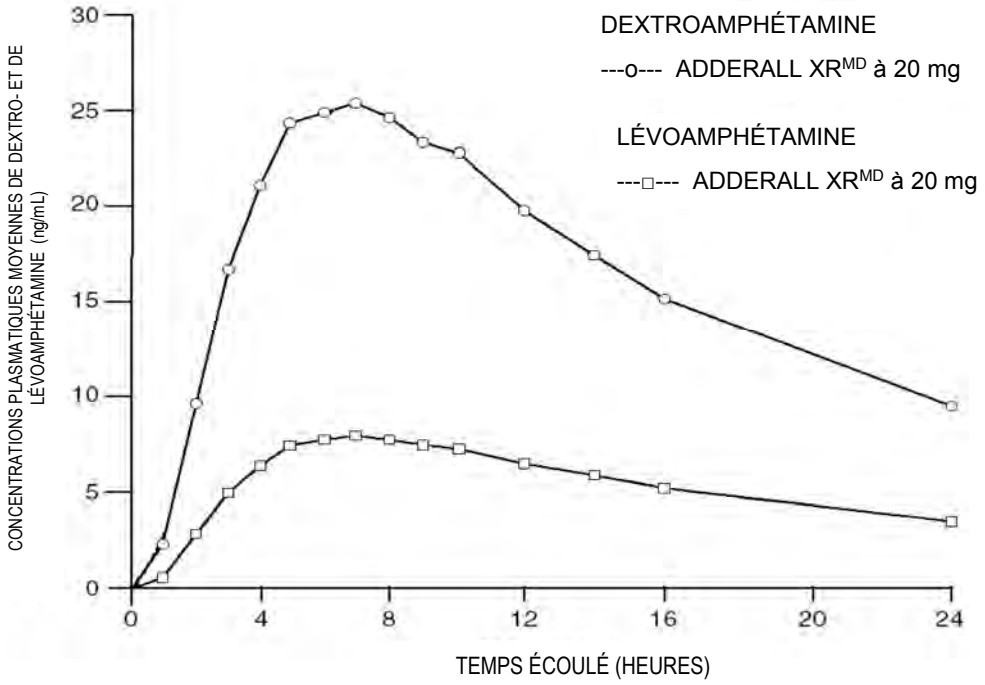
Après l'administration par voie orale d'une dose unique d'ADDERALL XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) à des sujets adultes en bonne santé, des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de 28,1 ng/mL de *d*-amphétamine et de 8,7 ng/mL de *l*-amphétamine ont été atteintes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

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne de la *d*-amphétamine a été réduite de 1 heure et celle de la *l*-amphétamine de 2 heures chez les enfants âgés de 6 à 12 ans par rapport aux valeurs observées chez les adultes (la $t_{1/2}$ de la *d*-amphétamine a été de 10 heures alors que celle de la *l*-amphétamine a été de 13 heures chez les adultes, comparativement à 9 heures et à 11 heures, respectivement, chez les enfants). L'exposition générale des enfants à l'amphétamine (C_{max} et ASC) a été supérieure à celle des adultes lors de l'administration d'une dose donnée d'ADDERALL XR, phénomène qu'on a attribué à la dose plus importante administrée aux enfants par mg/kg de poids corporel comparativement aux adultes. Après normalisation de la dose en fonction des mg/kg, les enfants ont présenté une exposition générale à l'amphétamine de 30 % inférieure à celle des adultes.

Tableau 7 – Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 20 mg d'ADDERALL XR

Traitement	*d*-amphétamine			*l*-amphétamine		
	$ASC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$ASC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)
ADDERALL XR (20 mg par jour)	567	7,0	28,1	203	8,2	8,7

Figure 1 – Concentrations plasmatiques moyennes de *d*-amphétamine et de *l*-amphétamine après l'administration d'une dose unique de 20 mg d'ADDERALL XR, le matin, à des sujets non à jeun.



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

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

Absorption

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

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

Lorsqu'on compare les propriétés pharmacocinétiques de la *d*–amphétamine et de la *l*–amphétamine après l'administration par voie orale d'ADDERALL XR à des enfants (âgés de 6 à 12 ans) et à des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de TDAH ainsi qu'à des volontaires adultes en bonne santé, on constate que le poids corporel est le principal facteur expliquant les différences observées au

chapitre des propriétés pharmacocinétiques de la *d*–amphétamine et de la *l*–amphétamine pour tous les groupes d'âges. L'exposition générale au médicament mesurée au moyen de l'aire sous la courbe à l'infini (ASC_{∞}) et de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) diminuaient lorsque le poids corporel augmentait, tandis que le volume de distribution par voie orale (V_z/F), la clairance par voie orale (CL/F) et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) étaient accrus lorsque le poids corporel augmentait.

Distribution

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

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

Métabolisme

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

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

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

Élimination

Lorsque le pH de l'urine est normal, environ la moitié d'une dose d'amphétamine se retrouve dans l'urine sous forme de dérivés de l'alpha-hydroxy-amphétamine, et une autre fraction de 30 à 40% de la dose environ se retrouve dans l'urine sous forme d'amphétamine proprement dite. Comme l'amphétamine a un pKa de 9,9, la quantité d'amphétamine récupérée dans l'urine dépend en grande partie du pH et du débit urinaire. Des pH urinaires alcalins donnent lieu à une ionisation moindre et à une diminution de l'élimination par voie rénale; des pH acides et des débits urinaires élevés entraînent une élimination rénale accrue s'accompagnant de clairances supérieures aux taux de filtration glomérulaire, ce qui traduit une sécrétion active. On a fait état de taux de récupération urinaire de l'amphétamine allant de 1 à 75 %, selon le pH de l'urine; la fraction restante de la dose est métabolisée par le foie. Par conséquent, une atteinte hépatique et rénale peut inhiber l'élimination de l'amphétamine et entraîner une exposition prolongée à cette substance. En outre, on sait que les médicaments qui influent sur le pH urinaire modifient l'élimination de l'amphétamine; une diminution de la biotransformation de l'amphétamine qui pourrait survenir en raison d'interactions médicamenteuses ou de polymorphismes génétiques est plus susceptible d'être cliniquement significative lorsque l'élimination rénale est réduite (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et 9.4 Interactions médicament-médicament).

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

  Données pharmacocinétiques chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH

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

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

Tableau 8 – Paramètres pharmacocinétiques d'ADDERALL XR à l'état d'équilibre chez des enfants atteints de TDAH

Traitement	*d*-amphétamine			*l*-amphétamine		
	ASC_{0-24} (ng•h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	ASC_{0-24} (ng•h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)
ADDERALL XR (10 mg)	432	6,4	28,8	138	6,4	8,8

ADDERALL XR (20 mg)	777	5,8	54,6	262	5,7	17,2
ADDERALL XR (30 mg)	1364	5,5	89,0	444	5,5	28,1

- **Insuffisance rénale**

  Dans une étude portant sur la pharmacocinétique de la lisdexamfétamine chez des sujets dont la fonction rénale était normale ou altérée, la clairance de la *d*-amphétamine a été réduite de 0,7 L/h/kg chez les sujets normaux à 0,4 L/h/kg chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m^2). La *d*-amphétamine n'est pas dialysable (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

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

Tout produit médicamenteux inutilisé doit être mis au rebut conformément aux exigences locales en vigueur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Noms propres :

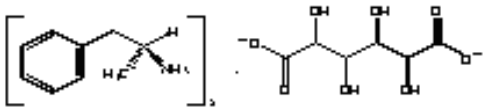
1. Saccharate de *d*-amphétamine
2. Aspartate d'amphétamine monohydraté
3. Sulfate de *d*-amphétamine, USP
4. Sulfate d'amphétamine, USP

Noms chimiques :

1. Saccharate de (+)-α-méthylphénéthylamine (2:1)
2. Aspartate de (±)-α-méthylphénéthylamine monohydraté
3. Sulfate de (+)-α-méthylphénéthylamine (2:1)
4. Sulfate de (±)-α-méthylphénéthylamine (2:1)

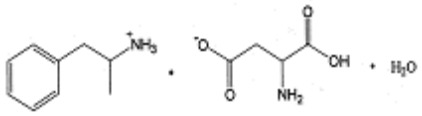
Formules de structure, formules moléculaires et masses moléculaires :

1) Saccharate de *d*-amphétamine



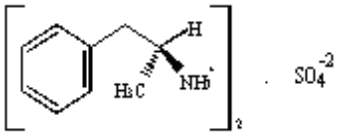
$(C_9H_{13}N)_2 \bullet C_6H_{10}O_8$ 480,56

2) Aspartate d'amphétamine monohydraté



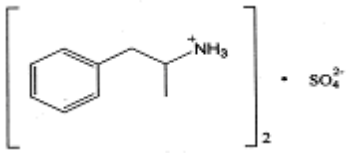
$C_9H_{13}N \bullet C_4H_7NO_4 \bullet H_2O$ 286,33

3) Sulfate de *d*-amphétamine



$(C_9H_{13}N)_2 \bullet H_2SO_4$ 368,50

4) Sulfate d'amphétamine



$(C_9H_{13}N)_2 \bullet H_2SO_4$ 368,50

Propriétés physicochimiques : Les 4 sels d'amphétamine sont des poudres cristallines dont la couleur va de blanc à blanc cassé. Le sulfate d'amphétamine est très soluble dans l'eau, alors que le sulfate de *d*-amphétamine, l'aspartate d'amphétamine et le saccharate de *d*-amphétamine sont solubles dans l'eau. De plus, les sels d'amphétamine sont reconnus comme étant des molécules stables.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Traitement du TDAH chez les enfants (entre 6 et 12 ans)

Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques chez les enfants (entre 6 et 12 ans)

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SLI381.301	Étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo avec groupes parallèles	ADDERALL XR à 10, 20 ou 30 mg ou un placebo Voie orale, 1 f.p.j. pendant trois semaines	584	8,6 ans (entre 6 et 12 ans)	Masculin : 77 % et féminin : 23 %
SLI381.201	Étude croisée à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par un placebo et un traitement actif	ADDERALL XR à 10, 20 ou 30 mg ou un placebo ou ADDERALL à 10 mg Voie orale, 1 f.p.j. pendant une semaine*	51	9,5 ans (entre 6 et 12 ans)	Masculin : 86 % et féminin : 14 %

* Chaque sujet était affecté aléatoirement à un groupe pour prendre successivement chacun des 5 traitements pendant une semaine, pendant une durée totale de 5 semaines

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

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

Lors de ces 2 essais cliniques menés dans des contextes différents, ADDERALL XR, pris une fois le matin, s'est révélé efficace dans le traitement du TDAH (type combiné ou type hyperactivité-impulsivité) pendant au moins 12 heures.

Traitement du TDAH chez les adolescents (entre 13 et 17 ans)

Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques chez les adolescents (entre 13 et 17 ans)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SLI381.314a	Étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles contrôlée par placebo	ADDERALL XR à 10, 20, 30, 40, 50 ou 60 mg ou un placebo Voie orale, 1 f.p.j. pendant quatre semaines	327	14,2 ans (entre 13 et 17 ans)	Masculin : 65 % et féminin : 35 %

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

Traitement du TDAH chez les adultes (18 ans ou plus)

Tableau 11 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques chez les adultes (18 ans ou plus)

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SLI381.303	Étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo avec groupes parallèles	ADDERALL XR à 20, 40 ou 60 mg ou un placebo Voie orale, 1 f.p.j. pendant quatre semaines	255	39,2 ans (entre 18 et 76 ans)	Masculin : 60 % et féminin : 40 %
SLI381.304	Étude de prolongation multicentrique en mode ouvert de longue durée	ADDERALL XR à 20, 40 ou 60 mg ou un placebo Voie orale, 1 f.p.j. pendant douze mois	223	39,8 ans (entre 18 et 76 ans)	Masculin : 59 % et féminin : 41 %

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

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

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

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

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

Tableau 12 – Paramètres pharmacocinétiques d'ADDERALL XR				
Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité **Gélules ADDERALL XR, 4 x 5 mg *vs* 1 x 20 mg – chez des patients à jeun À partir des données mesurées**				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (IC à 90 %)
	ADDERALL XR 4 gélules à 5 mg	ADDERALL XR 1 gélule à 20 mg		
***d*-amphétamine**				
ASC_T (ng•h/mL)	823,5 843,5 (22,2 %)	775,7 794,8 (22,6 %)	106,2	101,0-111,6
ASC_I (ng•h/mL)	845,8 863,9 (21,1 %)	797,8 815,3 (21,4 %)	106,0	101,5-110,7
C_{max} (ng/mL)	50,4 51,9 (24,5 %)	49,9 51,9 (28,9 %)	101,0	92,4-110,3
T_{max}[a] (h)	4,65 (50,0 %)	4,50 (37,8 %)		
$t_{½}$[a] (h)	8,10 (14,5 %)	7,98 (17,0 %)		
***l*-amphétamine**				
ASC_T (ng•h/mL)	276,8 286,2 (26,4 %)	238,5 247,0 (27,1 %)	116.0	108,6-124,0
ASC_I (ng•h/mL)	297,1 304,0 (22,3 %)	263,7 269,6 (21,7 %)	112,7	107,6-118,0
C_{max} (ng/mL)	16,2 16,7 (24,1 %)	15,2 15,8 (28,6 %)	106,6	98,5-115,3
T_{max}[a] (h)	4,95 (50,1 %)	4,85 (39,7 %)		
$t_{½}$[a] (h)	9,16 (14,5 %)	9,13 (18,5 %)		

[a] Moyenne arithmétique (CV%)

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études sur la toxicité aiguë

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

Tableau 13 : DL_{50} aiguë de l'amphétamine	
Espèce	DL_{50} (mg/kg)
Souris (voie i.v.)	52
Souris (voie orale)	353
Rat (voie i.p.)	70
Chien (voie i.v.)	8,5
Singe (voies i.v. et orale)	5

Lors d'études sur la toxicité aiguë réalisées chez la souris, le rat, le chien et le singe, les réponses ont été similaires et proportionnelles à la dose. Le classement par ordre de toxicité relative, en fonction de la comparaison des valeurs de la DL_{50}, a été le suivant : singe > chien > souris.

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

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

Études sur la toxicité subaiguë et subchronique

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

Études sur la génotoxicité

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

Études de cancérogénicité

Aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée lors d'études où la *d,l*-amphétamine (rapport d'énantiomères de 1:1) a été administrée dans la ration alimentaire, pendant 2 ans, à des doses maximales de 30 mg/kg/jour chez des souris mâles, de 19 mg/kg/jour chez des souris femelles et de 5 mg/kg/jour chez des rats mâles et femelles. Ces doses sont environ 2,4 fois, 1,5 fois et 0,8 fois plus élevées, respectivement, que la dose maximale recommandée chez l'être humain, qui est de 30 mg/jour (en fonction de la dose exprimée en mg par m^2 de surface corporelle).

Études sur la reproduction et la tératologie

Les amphétamines, dans le rapport d'énantiomères que contient ADDERALL XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) (proportion des formes *d*- et *l*- de 3:1), n'ont pas entraîné d'effets défavorables sur la fertilité ni sur le développement précoce de l'embryon chez les rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (environ 5 fois la dose maximale de 30 mg/jour recommandée chez les êtres humains, en fonction de la dose exprimée en mg par m^2 de surface corporelle). Des malformations fœtales et des morts ont été signalées chez des souris après l'administration par voie parentérale de doses de *d*-amphétamine de 50 mg/kg/jour (environ 6 fois la dose maximale de 30 mg/jour recommandée chez l'être humain, en fonction de la dose exprimée en mg par m^2 de surface corporelle) ou plus chez des animaux gravides. L'administration de ces doses a également été associée à des effets toxiques graves chez les mères.

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

ADDERALL XR®
Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée

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

Mises en garde et précautions importantes
L'utilisation d'ADDERALL XR peut mener à une dépendance à ce médicament chez vous ou votre enfant. ADDERALL XR peut aussi devenir l'objet d'un usage abusif ou inapproprié. **L'usage inapproprié d'ADDERALL XR peut causer des problèmes cardiaques graves et même la mort subite.**

Pourquoi utilise-t-on ADDERALL XR?

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

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

Comment ADDERALL XR agit-il?

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

Quels sont les ingrédients d'ADDERALL XR?

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

Ingrédients non médicinaux : amidon, bleu FD et C n° 2 (gélules dosées à 5, 10 et 15 mg), citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, encres alimentaires, gélatine kascher, hydroxypropylméthylcellulose, opadry beige, oxyde de fer jaune (gélules dosées à 20, 25 et 30 mg), oxyde de fer rouge (gélules dosées à 20, 25 et 30 mg), sphères de sucre, talc.

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

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

N'utilisez pas ADDERALL XR, ni vous ni votre enfant, dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ou avant que votre enfant utilise ADDERALL XR, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé ou de ceux de votre enfant, notamment :

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

Autres mises en garde

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

Les troubles suivants ont été signalés au cours de l'utilisation de médicaments contre le TDAH, tel que ADDERALL XR :

Syndrome sérotoninergique :

ADDERALL XR peut causer un syndrome sérotoninergique, un trouble rare mais qui peut mettre la vie en danger. La prise d'autres agents sérotoninergiques pendant le traitement par ADDERALL XR comporte un risque d'effets indésirables graves. Il est recommandé que votre médecin exerce une

surveillance attentive si vous ou votre enfant prenez ADDERALL XR avec les médicaments suivants :

- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)
- inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
- antidépresseurs tricycliques
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)
- agonistes des récepteurs 5-HT_1 (triptans)
- antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT_3

Le syndrome sérotoninergique comprend les symptômes suivants :

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

Troubles cardiaques : Les troubles cardiaques suivants ont été signalés chez des personnes prenant des médicaments contre le TDAH, tel que ADDERALL XR :

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

On a signalé des cas de mort subite associés à l'administration de médicaments utilisés dans le traitement du TDAH chez des enfants et des adolescents qui souffraient de problèmes dans la structure du cœur ou d'autres troubles cardiaques graves. ADDERALL XR ne doit pas, en général, être prescrit aux enfants, aux adolescents ou aux adultes que l'on sait atteints de graves maladies du cœur telles que :

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

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

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

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

Troubles mentaux (psychiatriques) :

- Apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments suicidaires, c'est-à-dire penser à vous tuer ou avoir envie de le faire ou faire une tentative de suicide. Les idées ou comportements suicidaires peuvent survenir à n'importe quel moment durant le traitement, particulièrement au début de celui-ci ou lors des modifications de la dose, et également après l'arrêt du

traitement par ADDERALL XR. Si cela devait vous arriver, à vous ou à votre enfant, **consultez immédiatement le médecin traitant. L'étroite surveillance d'un médecin s'impose en pareil cas**

- Apparition de symptômes de manie, c'est-à-dire excitation inhabituelle, hyperactivité ou absence d'inhibition
- Apparition ou aggravation d'un trouble bipolaire, qui peut se manifester par des sautes d'humeur extrêmes (excitation inhabituelle, hyperactivité ou absence d'inhibition en alternance avec des périodes de dépression, de sentiments de tristesse, de dévalorisation ou de désespoir)
- Apparition ou aggravation d'un comportement agressif, anxieux, agité ou hostile
- Apparition de symptômes psychotiques qui consistent à entendre des voix qui n'existent pas, croire à des choses qui ne sont pas vraies, être suspicieux)

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

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

Usage abusif et dépendance

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

Croissance chez l'enfant

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

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

Interactions médicamenteuses graves
Ne prenez pas ADDERALL XR si vous : • prenez ou avez pris récemment (au cours des 14 derniers jours) des IMAO comme la phénelzine, la tranylcypromine ou le moclobémide, car vous pourriez présenter des effets secondaires graves.

Les produits suivants pourraient interagir avec ADDERALL XR :

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

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

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

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

Comment utiliser ADDERALL XR :

- Vous ou votre enfant devez prendre ADDERALL XR exactement comme le médecin vous l'a indiqué. **NE** prenez **PAS** plus que la dose prescrite.
- Prenez ADDERALL XR seulement par la bouche, 1 fois par jour, tôt le matin.
- Évitez de prendre ADDERALL XR en après-midi, car il pourrait alors causer de l'insomnie.
- Vous ou votre enfant pouvez prendre ADDERALL XR de deux façons :
  - Soit en avalant les gélules telles quelles
  - Soit en ouvrant les gélules et en répandant tous les granules qu'elles contiennent sur de la compote de pommes. Mangez celle-ci immédiatement et ne la conservez pas en vue d'un usage ultérieur, si vous choisissez cette méthode.
- **Vous ne devez pas broyer ni mâcher la gélule ou les granules avant de les avaler.**
- Vous pouvez prendre ADDERALL XR avec ou sans repas.
- Les gélules peuvent être avalées telles quelles avec de l'eau.

Dose habituelle

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

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

Votre médecin ou le médecin de votre enfant pourrait :

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

Surdose

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

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ADDERALL XR?

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

- Changements de comportement
  - Anxiété
  - Irritabilité
  - Sautes d'humeur
  - Nervosité
- Frissons
- Diminution ou perte d'appétit
- Difficulté à s'endormir
- Problèmes digestifs
  - Constipation
  - Diarrhée
  - Indigestion
  - Nausées
  - Vomissements
- Étourdissements
- Somnolence
- Sécheresse de la bouche et soif
- Fièvre

- Grincements de dents
- Maux de tête
- Douleur dans le cou
- Diminution du désir sexuel
- Sensibilité à la lumière
- Maux d'estomac
- Transpiration
- Goût désagréable dans la bouche
- Perte de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
COURANT			
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		✓	
Dysménorrhée (crampes menstruelles) : Douleur pulsatile ou crampes, dans le bas de l'abdomen, qui peuvent être intenses	✓		
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		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
PEU COURANT			
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 brouillée		✓	
FRÉQUENCE 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			✓
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, 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		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
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 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'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation

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

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

Pour en savoir plus sur ADDERALL XR :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant www.takeda.com/fr-ca/, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario)
M5H 4E3

Dernière révision 2023-03-09

ADDERALL XR[MD] et ADDERALL[MD] sont des marques de commerce déposées de Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

TAKEDA[MD] et le logo TAKEDA[MD] sont des marques de commerce déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.