Elvanse

résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Elvanse 20 mg gélules
Elvanse 30 mg gélules
Elvanse 40 mg gélules
Elvanse 50 mg gélules
Elvanse 60 mg gélules
Elvanse 70 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gélules de 20 mg : chaque gélule contient 20 mg de dimésylate de lisdexamfétamine équivalant à 5,9 mg de dextroamphétamine.

Gélules de 30 mg : chaque gélule contient 30 mg de dimésylate de lisdexamfétamine équivalant à 8,9 mg de dextroamphétamine.

Gélules de 40 mg : chaque gélule contient 40 mg de dimésylate de lisdexamfétamine équivalant à 11,9 mg de dextroamphétamine.

Gélules de 50 mg : chaque gélule contient 50 mg de dimésylate de lisdexamfétamine équivalant à 14,8 mg de dextroamphétamine.

Gélules de 60 mg : chaque gélule contient 60 mg de dimésylate de lisdexamfétamine équivalant à 17,8 mg de dextroamphétamine.

Gélules de 70 mg : chaque gélule contient 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine équivalant à 20,8 mg de dextroamphétamine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Elvanse 20 mg gélules : corps opaque ivoire et coiffe opaque ivoire avec les mentions « S489 » et « 20 mg » imprimées à l'encre noire.
Elvanse 30 mg gélules : corps opaque blanc et coiffe opaque rose avec les mentions « S489 » et « 30 mg » imprimées à l'encre noire.
Elvanse 40 mg gélules : corps opaque blanc et coiffe opaque bleu-vert avec les mentions « S489 » et « 40 mg » imprimées à l'encre noire.
Elvanse 50 mg gélules : corps opaque blanc et coiffe opaque bleue avec les mentions « S489 » et « 50 mg » imprimées à l'encre noire.
Elvanse 60 mg gélules : corps opaque bleu turquoise et coiffe opaque bleu turquoise avec les mentions « S489 » et « 60 mg » imprimées à l'encre noire.
Elvanse 70 mg gélules : corps opaque bleu et coiffe opaque rose avec les mentions « S489 » et « 70 mg » imprimées à l'encre noire.

Les gélules mesurent environ 16 mm de longueur et 6 mm de largeur

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Elvanse est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante.

Elvanse est également indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les adultes présentant des symptômes de TDAH préexistants dans l'enfance.

Le traitement doit être supervisé par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent (chez les patients pédiatriques) ou par un spécialiste des troubles du comportement (chez les patients adultes). Le diagnostic doit se fonder sur une anamnèse approfondie et sur une évaluation complète du patient selon les critères du DSM ou les recommandations actuelles de la CIM. Le diagnostic ne doit pas reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

Chez l'adulte, la présence de symptômes préexistants du TDAH dans l'enfance est requise et doit être confirmée a posteriori (sur la base du dossier médical du patient ou, à défaut, par des instruments ou des entretiens appropriés et structurés). Sur la base du jugement clinique, les patients devraient avoir un TDAH d'une gravité au moins modérée, comme indiqué par une déficience fonctionnelle au moins modérée dans deux contextes ou plus (par exemple, le fonctionnement social, scolaire et/ou professionnel), affectant plusieurs aspects de la vie d'un individu.

L'étiologie spécifique de ce trouble est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Un diagnostic adéquat nécessite l'utilisation de ressources médicales et spécialisées en matière psychologique, éducative et sociale.

Elvanse n'est pas indiqué chez tous les patients atteints de TDAH et la décision d'utiliser le médicament doit prendre en considération le profil du patient, y compris une évaluation approfondie de la gravité et de la chronicité des symptômes du patient, le potentiel d'abus, de mésusage ou de détournement et la réponse clinique à toute pharmacothérapie antérieure pour le traitement du TDAH.

Une prise en charge globale comprend généralement des mesures psychologiques, éducatives, comportementales, professionnelles et sociales ainsi qu'un traitement médicamenteux ; elle vise à stabiliser le patient présentant des troubles du comportement caractérisé par des symptômes pouvant inclure des antécédents chroniques de capacité d'attention limitée, une distractibilité, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. L'apprentissage peut être altéré ou non (chez les patients pédiatriques).

Un placement éducatif approprié est essentiel (pour les patients pédiatriques), et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Elvanse doit toujours être utilisé de cette manière conformément à l'indication autorisée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin spécialisé dans les troubles du comportement.

Evaluation avant le traitement

Avant la prescription, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient incluant la pression artérielle et la fréquence cardiaque doit être réalisée. L'anamnèse complète doit documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes médicaux et psychiatriques concomitants passés et présents, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué et la mesure précise du poids avant le traitement. Pour les patients pédiatriques, la taille et le poids devront être notés sur une courbe de croissance (voir rubrique 4.3 et rubrique 4.4).

Comme avec d'autres psychostimulants, le potentiel d'abus, de mésusage ou de détournement d'Elvanse doit être pris en compte avant de prescrire le médicament (voir rubrique 4.4).

Surveillance continue

La croissance (patients pédiatriques), l'état psychiatrique et l'état cardiovasculaire doivent être surveillés de façon continue (voir également rubrique 4.4).

- La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être notées lors de chaque ajustement de la dose et au moins tous les six mois. Pour les patients pédiatriques, ces mesures doivent être notées sur une courbe en centiles.
- Pour les patients pédiatriques : la taille, le poids et l'appétit doivent être enregistrés au moins tous les six mois en tenant à jour une courbe de croissance.
- Chez les adultes, le poids doit être noté régulièrement.
- L'apparition de troubles psychiatriques *de novo* ou l'aggravation de troubles préexistants doit être surveillée lors de chaque ajustement de la dose, puis au moins tous les six mois et lors de chaque consultation.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter un détournement, un mésusage ou un abus d'Elvanse.

Posologie

La posologie doit être adaptée au cas par cas en fonction des besoins thérapeutiques et de la réponse du patient. Une titration prudente de la dose est nécessaire au début du traitement par Elvanse.

La dose initiale est de 30 mg une fois par jour le matin. Lorsque le clinicien juge qu'une dose plus faible est appropriée, les patients peuvent commencer le traitement à la dose de 20 mg une fois par jour le matin.

La dose peut être augmentée par paliers de 10 ou 20 mg à intervalles d'environ une semaine. Elvanse doit être administré par voie orale à la dose minimale efficace.

La dose maximale recommandée est de 70 mg/jour ; des doses plus élevées n'ont pas été étudiées.

Le traitement doit être arrêté en l'absence d'amélioration des symptômes après un ajustement approprié de la dose sur une période d'un mois. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres événements indésirables intolérables, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté.

Mode d'administration

Elvanse peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les gélules Elvanse peuvent être avalées entières ; elles peuvent également être ouvertes et leur contenu complet mélangé avec un aliment semi-liquide tel que yaourt, ou avec de l'eau ou du jus d'orange. Si la gélule contient de la poudre compactée, une cuiller peut être utilisée pour morceler la poudre dans l'aliment semi-liquide ou le liquide. Le contenu doit être mélangé jusqu'à dispersion complète. Le patient doit ingérer immédiatement et en totalité le mélange d'aliment semi-liquide ou de liquide ; le mélange ne doit pas être conservé. La substance active se dissout complètement après dispersion ; cependant, un film contenant les excipients peut rester dans le verre ou le récipient après l'ingestion du mélange.

Le patient ne doit pas prendre moins d'une gélule par jour et une gélule ne doit pas être fractionnée.

En cas d'oubli d'une dose, le traitement par Elvanse peut être repris le lendemain. La prise du médicament dans l'après-midi doit être évitée en raison de la possibilité d'insomnie.

Utilisation au long cours

Le traitement pharmacologique du TDAH peut être nécessaire pendant de longues durées. Le médecin qui décide d'utiliser Elvanse pendant de longues périodes (plus de 12 mois) devra réévaluer l'utilité du médicament au moins une fois par an et envisager des périodes d'essai sans traitement afin d'évaluer le fonctionnement du patient sans traitement pharmacologique, de préférence pendant les périodes de congés scolaires ou de congés professionnels.

Population âgée

Les données sont limitées chez les patients âgés ; par conséquent, une évaluation approfondie avant le traitement et une surveillance continue de la pression artérielle et de l'état cardiovasculaire sont nécessaires (voir rubriques 4.3 et 4.4).
La clairance de la dexamfétamine étant réduite chez les personnes âgées, un ajustement de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Du fait de la diminution de la clairance chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à < 30 ml/min/1,73 m^2 ou ClCr < 30 ml/min), la dose maximale ne doit pas dépasser 50 mg/jour. Une réduction supplémentaire de la dose doit être envisagée chez les patients sous dialyse. La lisdexamfétamine et la dextroamphétamine ne sont pas éliminées par la dialyse.

Insuffisance hépatique

Il n'a pas été mené d'études chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Enfants âgés de moins de 6 ans

Elvanse ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans. La sécurité et l'efficacité dans cette tranche d'âge n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux sympathomimétiques ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou utilisation d'un tel traitement au cours des 14 jours précédents (en raison du risque de crise hypertensive ; voir rubrique 4.5).
Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose.
Etats d'agitation.
Maladie cardiovasculaire symptomatique.
Artériosclérose à un stade avancé.
Hypertension artérielle modérée à sévère.
Glaucome.
Phéochromocytome.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Abus et dépendance

Les psychostimulants, y compris le dimésylate de lisdexamfétamine, présentent un potentiel d'abus, de mésusage, de dépendance ou de détournement à des fins non thérapeutiques que les médecins doivent prendre en compte lors de la prescription de ce médicament. Le risque de mésusage peut être plus important chez les adultes (en particulier les jeunes adultes) que dans la population pédiatrique. Les psychostimulants doivent être prescrits avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus médicamenteux ou de dépendance.

L'abus d'amphétamines peut entraîner une accoutumance et une dépendance psychique avec divers degrés de comportements anormaux. Les symptômes d'abus d'amphétamines peuvent être des dermatoses, des insomnies, une irritabilité, une instabilité émotionnelle et une psychose. Des symptômes de sevrage tels que la fatigue et la dépression ont été rapportés.

Les aidants et/ou les patients doivent être informés des modalités appropriées de conservation et d'élimination des médicaments non utilisés, afin d'éviter tout détournement (par exemple par des amis ou des membres de la famille).

Evénements cardiovasculaires indésirables

Mort subite chez des patients présentant des anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou d'autres troubles cardiaques graves

Enfants et adolescents : Des cas de mort subite ont été rapportés chez des enfants et adolescents prenant des psychostimulants, y compris chez des sujets présentant des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres troubles cardiaques graves. Bien que certains troubles cardiaques graves entraînent eux-mêmes un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne doivent généralement pas être utilisés chez les enfants ou adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles graves, une cardiomyopathie, des arythmies graves ou d'autres troubles cardiaques graves susceptibles de les rendre plus vulnérables aux effets sympathomimétiques d'un médicament psychostimulant.

Adultes : Des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde ont été rapportés chez des adultes prenant des psychostimulants aux doses habituelles utilisées dans le traitement du TDAH. Bien que le rôle des psychostimulants dans ces cas soit également inconnu, les adultes sont plus susceptibles que les enfants de présenter des anomalies cardiaques structurelles graves, une cardiomyopathie, des arythmies graves, une maladie coronarienne ou d'autres troubles cardiaques graves. En général, les adultes présentant ces troubles ne doivent pas non plus être traités par des psychostimulants.

Hypertension et autres affections cardiovasculaires

Les médicaments psychostimulants peuvent provoquer une légère augmentation de la pression artérielle moyenne (environ 2 à 4 mmHg) et de la fréquence cardiaque moyenne (environ 3 à 6 bpm), et les augmentations peuvent être plus importantes chez certains patients. Même si ces modifications moyennes en soi ne devraient pas avoir de conséquences à court terme, tous les patients doivent être surveillés afin que des modifications plus importantes de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle puissent être détectées. La prudence est recommandée lors du traitement de patients dont les affections sous-jacentes pourraient être aggravées par des augmentations de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, par exemple les patients présentant une hypertension préexistante ou une insuffisance cardiaque, ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou présentant des arythmies ventriculaires.

Il a été démontré que la lisdexamfétamine allonge l'intervalle QTc chez certains patients. Elle doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, chez les patients traités par des médicaments altérant l'intervalle QTc, ou chez les patients présentant une maladie cardiaque préexistante pertinente ou des altérations des électrolytes.

L'utilisation du dimésylate de lisdexamfétamine est contre-indiquée chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire symptomatique et chez les patients atteints d'hypertension modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Comme la prévalence de l'hypertension augmente avec l'âge, une surveillance continue de la pression artérielle et de l'état cardiovasculaire est nécessaire pendant le traitement (voir rubrique 4.2).

Cardiomyopathie

Des cas de cardiomyopathie ont été rapportés lors de l'utilisation régulière d'amphétamines, y compris de dimésylate de lisdexamfétamine.

Evaluation de l'état cardiovasculaire chez les patients traités par des psychostimulants

Chez tous les patients pour lesquels un traitement par des psychostimulants est envisagé, une anamnèse détaillée (incluant les antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmies ventriculaires) et un examen clinique approfondi doivent être réalisés pour rechercher la présence d'une cardiopathie ; si les résultats font suspecter une telle maladie, d'autres examens cardiaques (par exemple électrocardiographie ou échocardiographie) doivent être effectués. Un bilan cardiaque doit être réalisé rapidement en cas d'apparition de symptômes tels que douleur thoracique à l'effort, syncope inexpliquée ou d'autres symptômes évocateurs d'une cardiopathie pendant le traitement par un psychostimulant.

Evénements indésirables psychiatriques

Psychose préexistante

L'administration de psychostimulants peut exacerber les symptômes des troubles du comportement et de la pensée chez les patients présentant des troubles psychotiques préexistants.

Trouble bipolaire

Des précautions particulières doivent être prises en cas d'utilisation de psychostimulants pour le traitement du TDAH chez les patients présentant un trouble bipolaire coexistant en raison du risque possible de déclenchement d'un épisode mixte ou maniaque chez ces patients. Avant l'instauration du traitement par un psychostimulant chez des patients présentant des symptômes dépressifs, un dépistage approprié doit être réalisé afin de déterminer le risque de trouble bipolaire ; ce dépistage doit comprendre une anamnèse psychiatrique détaillée incluant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

L'apparition pendant le traitement de symptômes psychotiques ou maniaques, par exemple hallucinations, idées délirantes ou manie chez les enfants et adolescents n'ayant pas d'antécédents de trouble psychotique ou maniaque peut être causée par les psychostimulants utilisés aux doses habituelles. En cas de survenue de tels symptômes, un rôle causal possible du psychostimulant doit être envisagé et l'arrêt du traitement peut être approprié.

Agressivité

Un comportement agressif ou hostile est souvent observé chez les enfants et adolescents atteints de TDAH et il a été rapporté dans les études cliniques et depuis la commercialisation de certains médicaments indiqués dans le traitement du TDAH, y compris le dimésylate de lisdexamfétamine. Les psychostimulants peuvent provoquer un comportement agressif ou hostile. L'apparition ou l'aggravation d'un comportement agressif ou hostile doit être surveillée chez les patients qui commencent un traitement du TDAH.

Tics

Les psychostimulants peuvent exacerber les tics moteurs et verbaux et aggraver le syndrome de Gilles de la Tourette. Par conséquent, l'utilisation de médicaments psychostimulants doit être précédée d'une évaluation clinique afin de rechercher la présence de tics et de syndrome de Gilles de la Tourette chez l'enfant et sa famille.

Effets sur la croissance (taille et poids) à long terme

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans

Les psychostimulants ont été associés à un ralentissement du gain pondéral et à une diminution de la taille définitive. La croissance doit être surveillée pendant le traitement par des psychostimulants et il peut être nécessaire d'arrêter le traitement chez les patients qui ne présentent pas la croissance ou la prise de poids attendue. La taille, le poids et l'appétit doivent être enregistrés au moins tous les six mois.

Dans une étude contrôlée menée chez des patients âgés de 6 à 17 ans, les variations moyennes (écart-type) de poids corporel après sept semaines de traitement étaient de -2,35 (2,084) kg avec le dimésylate de lisdexamfétamine, de +0,87 (1,102) kg avec le placebo et de -1,36 (1,552) kg avec le chlorhydrate de méthylphénidate.

Adultes

Les psychostimulants ont été associés à une perte de poids. Le poids doit être surveillé pendant le traitement par des psychostimulants et il peut être nécessaire d'arrêter le traitement chez les patients qui présentent une perte de poids.

Crises convulsives

Des données cliniques indiquent que les psychostimulants peuvent abaisser le seuil épileptogène chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives, chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'EEG en l'absence de crises convulsives et, dans de très rares cas, chez les patients n'ayant pas d'antécédents de crises convulsives ni de signes d'épilepsie sur l'EEG. En cas d'apparition ou d'aggravation des crises convulsives, le traitement doit être arrêté.

Troubles visuels

Des difficultés d'accommodation et une vision trouble ont été rapportées lors du traitement par des psychostimulants.

Prescription et délivrance

Il convient de prescrire ou de délivrer la dose minimale possible de dimésylate de lisdexamfétamine afin de réduire au minimum le risque de surdosage possible par le patient.

Utilisation avec d'autres sympathomimétiques

Le dimésylate de lisdexamfétamine doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par d'autres médicaments sympathomimétiques (voir rubrique 4.5).

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibition enzymatique *in vitro*

In vitro, le dimésylate de lisdexamfétamine n'était pas un inhibiteur des principales isoformes humaines du CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) dans les suspensions de microsomes de foie humain ; il n'était pas non plus un inducteur *in vitro* du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A4/5 dans les hépatocytes humains frais en culture. Le dimésylate de lisdexamfétamine n'était pas un substrat *in vitro* de la P-gp dans les cellules MDCKII ni un inhibiteur *in vitro* de la P-gp dans les cellules Caco-2 ; il est donc peu probable qu'il soit impliqué dans des interactions cliniques avec des médicaments transportés par la pompe P-gp. Une étude *in vivo* du dimésylate de lisdexamfétamine chez l'homme n'a pas révélé d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par le CYP1A2, le CYP2D6, le CYP2C19 ou le CYP3A.

Médicaments dont les concentrations sanguines peuvent être modifiées par le dimésylate de lisdexamfétamine

Guanfacine à libération prolongée [R1]: dans une étude d'interactions, l'administration d'une formulation de guanfacine à libération prolongée en association avec le dimésylate de lisdexamfétamine a entraîné une diminution de 19 % de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la guanfacine, tandis que l'exposition (aire sous la courbe, ASC) a été augmentée de 7 %. Ces faibles modifications ne devraient pas être cliniquement significatives. Dans cette étude, il n'a pas été observé d'effet sur l'exposition à la dextroamphétamine après l'administration concomitante de guanfacine à libération prolongée et de dimésylate de lisdexamfétamine.

Venlafaxine à libération prolongée : dans une étude d'interactions, l'administration de 225 mg d'une formulation à libération prolongée de venlafaxine, un substrat du CYP2D6, en association avec 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine a induit une diminution de 9 % de la C_{max} et de 17 % de l'ASC du principal métabolite actif, la O-[R2]desméthylvenlafaxine, et une augmentation de 10 % de la C_{max} et de 13 % de l'ASC de la venlafaxine. La dextroamphétamine peut être un inhibiteur faible du CYP2D6. La lisdexamfétamine n'a pas d'effet sur l'ASC et la C_{max} du composite de venlafaxine et O-desméthylvenlafaxine. Ces faibles modifications ne devraient pas être cliniquement significatives. Dans cette étude, il n'a pas été observé d'effet sur l'exposition à la dextroamphétamine après l'administration concomitante de venlafaxine à libération prolongée et de dimésylate de lisdexamfétamine.

Médicaments et situations qui modifient le pH urinaire et ont un effet sur l'élimination urinaire et la demi-vie des amphétamines

L'acide ascorbique et d'autres médicaments et situations (diurétiques thiazidiques, alimentation riche en protéines animales, diabète, acidose respiratoire) qui acidifient les urines augmentent l'élimination urinaire et diminuent la demi-vie des amphétamines. Le bicarbonate de sodium et d'autres médicaments et situations (alimentation riche en fruits et légumes, infections urinaires et vomissements) qui alcalinisent les urines diminuent l'élimination urinaire et allongent la demi-vie des amphétamines.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Les amphétamines ne doivent pas être administrées pendant ou dans les 14 jours suivant un traitement par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) en raison de la possibilité d'augmentation de la libération de noradrénaline et d'autres monoamines. Cela peut provoquer des céphalées sévères et d'autres signes de crise hypertensive. Différents effets neurotoxiques et une hyperthermie maligne, parfois d'issue fatale, peuvent survenir (voir rubrique 4.3).

Médicaments sérotoninergiques

De rares cas de syndrome sérotoninergique sont survenus lors de l'utilisation d'amphétamines, telles que le dimésylate de lisdexamfétamine, administrées en association avec des médicaments sérotoninergiques, dont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRI) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Ce syndrome a également été observé lors d'un surdosage d'amphétamines, y compris de dimésylate de lisdexamfétamine (voir rubrique 4.9).

Médicaments dont les effets peuvent être diminués par les amphétamines

Antihypertenseurs : les amphétamines peuvent diminuer l'efficacité de la guanéthidine ou d'autres médicaments antihypertenseurs.

Médicaments dont les effets peuvent être potentialisés par les amphétamines

Les amphétamines potentialisent l'effet analgésique des antalgiques opioïdes.

Médicaments pouvant diminuer les effets des amphétamines

Chlorpromazine : la chlorpromazine exerce une action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques et noradrénergiques, ce qui inhibe les effets stimulants centraux des amphétamines.

Halopéridol : l'halopéridol exerce une action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques, ce qui inhibe les effets stimulants centraux des amphétamines.

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

Alcool

Les données concernant une interaction possible avec l'alcool sont limitées.

Interférence avec les analyses biologiques/tests de dépistage de drogues

Les amphétamines peuvent entraîner une augmentation significative des taux plasmatiques d'hormones stéroïdiennes. Cette augmentation est la plus importante le soir. Les amphétamines peuvent interférer avec le dosage des stéroïdes urinaires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La dextroamphétamine, le métabolite actif de la lisdexamfétamine, traverse la barrière placentaire. Les données issues d'une étude de cohorte portant sur un total d'environ 5 570 grossesses exposées à l'amphétamine au cours du premier trimestre ne suggèrent pas une augmentation du risque de malformations congénitales. Les données issues d'une autre étude de cohorte portant sur environ 3 100 grossesses exposées à l'amphétamine au cours des 20 premières semaines de grossesse suggèrent une augmentation du risque de prééclampsie et de naissance prématurée. Les nouveau-nés exposés à l'amphétamine pendant la grossesse peuvent présenter des symptômes de sevrage.

Dans les études de reproduction animale, le dimésylate de lisdexamfétamine administré par voie orale à des rates et lapines gestantes n'a pas eu d'effet sur le développement embryonnaire ou fœtal ni sur la survie *in utero* (voir rubrique 5.3). L'administration de dimésylate de lisdexamfétamine à de jeunes rats a entraîné des diminutions des paramètres de croissance aux expositions cliniquement pertinentes.

Le médecin doit parler du traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine avec les patientes en âge de procréer. Le dimésylate de lisdexamfétamine ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les amphétamines sont excrétées dans le lait maternel. Le dimésylate de lisdexamfétamine ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets du dimésylate de lisdexamfétamine sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce n'ont pas été étudiés dans les études de reproduction animale. Dans une étude chez le rat, l'amphétamine n'a pas eu d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Les effets du dimésylate de lisdexamfétamine sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le dimésylate de lisdexamfétamine peut provoquer des sensations vertigineuses, une somnolence et des troubles visuels comprenant des difficultés d'accommodation et une vision floue. Ces effets pourraient avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de ces effets possibles et avertis que s'ils surviennent, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables observés lors du traitement par dimésylate de lisdexamfétamine sont essentiellement les effets indésirables fréquemment associés à l'utilisation de psychostimulants. Les effets indésirables très fréquents sont : diminution de l'appétit, insomnie, sécheresse buccale, céphalées, douleur abdominale haute et perte de poids.

Tableau récapitulatif des réactions indésirables

Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables observés dans les études cliniques et signalés dans le cadre de notifications spontanées.

Les fréquences sont définies comme suit :
Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Un astérisque (*) indique que des informations supplémentaires sur l'effet indésirable sont présentées sous le tableau.

Classe de systèmes d'organes	**Effet indésirable**	**Enfants (6 à 12 ans)**	**Adolescents (13 à 17 ans)**	**Adultes**

Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	Hypersensibilité	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Affections psychiatriques	*Insomnie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Agitation	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Anxiété	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Logorrhée	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Baisse de la libido	Sans objet	Non rapporté	Fréquent
	Dépression	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Tics	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Labilité émotionnelle	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Dysphorie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Euphorie	Fréquence indéterminée	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hyperactivité psychomotrice	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Bruxisme	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Trouble obsessionnel compulsif (y compris trichotillomanie et dermatillomanie)	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Episodes psychotiques	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	Manie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hallucinations	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
	Agressivité	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
	Syndrome de Gilles de la Tourette aggravé	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Impatiences	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Tremblements	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Somnolence	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Crises convulsives	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	Dyskinésies	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Syncope	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent

Affections oculaires	Vision trouble	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	Peu fréquent
	Mydriase	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Palpitations	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Allongement de l'intervalle QTc	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	Cardiomyopathie	Fréquence indéterminée	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Phénomène de Raynaud	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	Epistaxis	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
	Diarrhée	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Constipation	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Douleur abdominale haute	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
	Nausées	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Vomissements	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	*Hépatite à éosinophiles	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	Rash	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
	*Angio-œdème	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	*Syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile	Sans objet	Peu fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Irritabilité	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Nervosité	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
	Pyrexie	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Investigations	Augmentation de la pression artérielle	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	*Perte de poids	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent

Description de certains effets indésirables

Insomnie

Inclut insomnie, insomnie de début de nuit, insomnie de milieu de nuit et insomnie terminale.

Perte de poids

Dans une étude contrôlée sur le dimésylate de lisdexamfétamine d'une durée de 4 semaines menée chez des enfants âgés de 6 à 12 ans, la perte de poids moyenne à la fin de l'étude par rapport au poids à l'inclusion était de 0,4, 0,9 et 1,1 kg chez les patients randomisés pour recevoir le dimésylate de lisdexamfétamine 30 mg, 50 mg et 70 mg respectivement, contre une prise de poids de 0,5 kg chez les patients recevant le placebo. Des doses plus élevées ont été associées à une perte de poids plus importante pendant un traitement de 4 semaines. Le suivi attentif du poids chez les enfants âgés de 6 à 12 ans recevant le dimésylate de lisdexamfétamine pendant 12 mois semble indiquer qu'un traitement continu (c'est-à-dire traitement pendant 7 jours par semaine toute l'année) diminue la vitesse de croissance mesurée par le poids, comme l'a montré la variation moyenne de -13,4 du percentile normalisé pour l'âge et le sexe sur un an par rapport à la valeur initiale. Les percentiles moyens lors de l'inclusion (n = 271) et au mois 12 (n = 146) étaient de respectivement 60,9 et 47,2.

Dans une étude contrôlée sur le dimésylate de lisdexamfétamine d'une durée de 4 semaines menée chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans, la perte de poids moyenne à la fin de l'étude par rapport au poids à l'inclusion était de 1,2, 1,9 et 2,3 kg chez les patients randomisés pour recevoir le dimésylate de lisdexamfétamine 30 mg, 50 mg et 70 mg respectivement, contre une prise de poids de 0,9 kg chez les patients recevant le placebo. Le suivi attentif du poids chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans recevant le dimésylate de lisdexamfétamine pendant 12 mois semble indiquer qu'un traitement continu (c'est-à-dire un traitement pendant 7 jours par semaine toute l'année) diminue la vitesse de croissance mesurée par le poids, comme l'a montré la variation moyenne de -6,5 du percentile normalisée pour l'âge et le sexe, sur un an par rapport à la valeur initiale. Les percentiles moyens lors de l'inclusion (n = 265) et au mois 12 (n = 156) étaient de respectivement 66,0 et 61,5.

Chez les enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) recevant le dimésylate de lisdexamfétamine pendant deux ans, le suivi attentif du poids a semblé indiquer qu'un traitement continu (c'est-à-dire un traitement pendant 7 jours par semaine toute l'année) entraîne un ralentissement de la croissance mesurée par le poids. Chez les enfants et adolescents, les percentiles moyens de poids (écart-type ET) lors de l'inclusion (n = 314) et au mois 24 (Semaine 104, n = 189) étaient de respectivement 65,4 (ET 27,11) et 48,2 (ET 29,94). La variation moyenne du percentile normalisée pour l'âge et le sexe sur 2 ans par rapport à la valeur initiale était de -16,9 (ET 17,33).

Dans une étude clinique contrôlée sur le dimésylate de lisdexamfétamine menée chez des enfants âgés de 4 à 5 ans recevant 5 à 30 mg de dimésylate de lisdexamfétamine, aucun changement cliniquement significatif du poids par rapport au poids à l'inclusion n'a été observé après 6 semaines de suivi. Le suivi attentif du poids chez les enfants âgés de 4 à 5 ans recevant le dimésylate de lisdexamfétamine pendant 12 mois dans une étude d'extension en ouvert semble indiquer qu'un traitement continu (c'est-à-dire un traitement pendant 7 jours par semaine toute l'année) diminue la vitesse de croissance mesurée par le poids, comme l'a montré la variation moyenne en percentile de -17,92 (ET = 13,767) normalisée pour l'âge et le sexe, sur un an par rapport à la valeur initiale. Les percentiles moyens lors de l'inclusion (n = 113) et au mois 12 (n = 69) étaient de respectivement 66,51 (ET = 25,173) et 47,45 (ET = 26,144).

Hépatite à éosinophiles

Il n'a pas été rapporté de cas dans les études cliniques.

Angio-œdème

Il n'a pas été rapporté de cas dans les études cliniques.

Syndrome de Stevens-Johnson

Il n'a pas été rapporté de cas dans les études cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La libération prolongée de dextroamphétamine après l'administration de dimésylate de lisdexamfétamine doit être prise en compte lors de la prise en charge d'un surdosage.

Les manifestations d'un surdosage aigu d'amphétamines sont notamment : agitation, tremblements, hyperréflexie, respiration rapide, confusion, agressivité, hallucinations, états de panique, hyperthermie et rhabdomyolyse. La stimulation du système nerveux central est généralement suivie de fatigue et dépression. Les effets indésirables cardiovasculaires comprennent arythmies, hypertension ou hypotension et collapsus cardiovasculaire. Les symptômes gastro-intestinaux comprennent nausées, vomissements, diarrhée et crampes abdominales. L'issue fatale d'une intoxication est généralement précédée de convulsions et de coma.

Un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) a été rapporté en lien avec un surdosage d'amphétamines. Les symptômes évoquant un SEPR incluent des céphalées, une altération de l'état mental, des convulsions et des troubles de la vision. Le diagnostic doit être confirmé par examen radiologique (par exemple, IRM). Les symptômes du SEPR sont généralement réversibles, mais sont susceptibles d'évoluer vers un accident vasculaire cérébral ischémique ou une hémorragie cérébrale.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'amphétamines. Le traitement d'une intoxication aiguë par les amphétamines est essentiellement symptomatique et peut consister en l'administration de charbon actif, de purgatifs et de sédatifs.

La lisdexamfétamine et la dextroamphétamine ne sont pas éliminées par la dialyse.

En cas de surdosage d'amphétamines, veuillez consulter le centre antipoisons pour des conseils ou traiter selon les indications cliniques. L'action prolongée de l'amphétamine doit être prise en compte en cas de traitement des patients pour surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : sympathomimétiques d'action centrale, code ATC : N06BA12.

Mécanisme d'action

Le dimésylate de lisdexamfétamine est une prodrogue pharmacologiquement inactive. Après administration orale, la lisdexamfétamine est rapidement absorbée au niveau de l'appareil digestif et hydrolysée principalement par des enzymes érythrocytaires en dextroamphétamine, qui est responsable de l'activité du médicament.

Les amphétamines sont des amines sympathomimétiques non-catécholamines ayant une activité de stimulation du SNC. Le mécanisme d'action thérapeutique des amphétamines dans le TDAH n'est pas totalement établi ; cependant, il serait dû à la capacité à inhiber la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau des neurones présynaptiques et à augmenter la libération de ces monoamines dans la fente synaptique. *In vitro*, la prodrogue lisdexamfétamine ne se lie pas aux sites responsables de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

Efficacité et sécurité cliniques

Les effets du dimésylate de lisdexamfétamine dans le traitement du TDAH ont été démontrés dans trois études contrôlées menées chez des enfants âgés de 6 à 12 ans, trois études contrôlées menées chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans, trois études contrôlées menées chez des enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) et quatre études contrôlées menées chez des adultes qui répondaient aux critères de TDAH du DSM-IV-TR.

Dans les études cliniques menées chez les enfants et les adultes, les effets du dimésylate de lisdexamfétamine étaient maintenus pendant 13 heures chez les enfants et pendant 14 heures chez les adultes lorsque le médicament était administré une fois par jour le matin.

Population pédiatrique

Trois cent trente-six patients âgés de 6 à 17 ans ont été évalués lors de la phase III pivot de l'étude européenne SPD489-325. Dans cette étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo et comparateur actif, avec optimisation de la dose et d'une durée de sept semaines, le dimésylate de lisdexamfétamine a été significativement plus efficace que le placebo.

L'échelle *ADHD Rating Scale* est une mesure des principaux symptômes du TDAH. Chez les patients traités par dimésylate de lisdexamfétamine, la réduction moyenne ajustée pour la valeur sous placebo du score ADHD-RS-IV total par rapport au score initial était de 18,6 points ($p < 0,001$). Lors de chaque visite pendant le traitement et à la fin de l'étude, les pourcentages de patients qui répondaient aux critères de réponse prédéfinis (diminution ≥ 30 % du score ADHD-RS-IV total par rapport au score initial et score de 1 ou 2 sur l'échelle d'évaluation de l'amélioration CGI-I [*Clinical Global Impression-Improvement*]) étaient significativement plus élevés ($p < 0,001$) chez les patients traités par dimésylate de lisdexamfétamine que chez les patients recevant le placebo. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 1. Les résultats étaient également significativement meilleurs avec le dimésylate de lisdexamfétamine qu'avec le placebo lorsque les composantes des critères de réponse étaient évaluées individuellement. De plus, les scores moyens de l'échelle d'évaluation des symptômes du TDAH après l'arrêt du traitement n'étaient pas supérieurs aux scores initiaux avant le traitement, ce qui indique l'absence d'effet de rebond.

Les études cliniques ont démontré qu'en plus d'une diminution des symptômes, le dimésylate de lisdexamfétamine améliore significativement les

critères fonctionnels. Dans l'étude SPD489-325 en particulier, 75 % des patients traités par dimésylate de lisdexamfétamine ont présenté une amélioration (définie comme « très forte amélioration » ou « forte amélioration ») sur l'échelle CGI-I, *versus* 14,2 % des patients recevant le placebo (p < 0,001).

Le dimésylate de lisdexamfétamine a entraîné une amélioration significative des performances scolaires des enfants, mesurées par le domaine Réalisations de l'instrument d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé CHIP-CE:PRF (*Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition* - Questionnaire d'évaluation par les parents de l'état de santé de l'enfant - édition destinée aux enfants). Comparativement au placebo, le dimésylate de lisdexamfétamine a entraîné une amélioration significative par rapport à l'inclusion (dimésylate de lisdexamfétamine : 9,4 *versus* placebo -1,1) avec une différence moyenne de 10,5 entre les deux groupes de traitement (p < 0,001).

Tableau 1 : Résultats à la fin de l'étude SPD489-325[1] (population complète d'analyse)

	Dimésylate de lisdexamfétamine	Placebo	Chlorhydrate de méthylphénidate
Variation du score ADHD-RS IV total			
Moyenne des moindres carrés	-24,3	-5,7	-18,7
Taille d'effet (*versus* placebo)	1,804	S/O	1,263
Valeur p (*versus* placebo)	< 0,001	S/O	< 0,001
Répondeurs selon l'échelle ADHD-RS-IV			
Patients présentant une réponse[2]	83,7 % (87/104)	22,6 % (24/106)	68,2 % (73/107)
Différence de la réponse par rapport au placebo	61,0	S/O	45,6
Valeur p (*versus* placebo)	< 0,001	S/O	< 0,001
Répondeurs selon l'échelle CGI-I			
Patients présentant une amélioration[3]	75,0 % (78/104)	14,2 % (15/106)	58,9 % (63/107)
Différence de l'amélioration par rapport au placebo	60,8	S/O	44,7
Valeur p (*versus* placebo)	< 0,001	S/O	< 0,001
Variation du score du domaine Réalisation du questionnaire CHIP-CE:PRF			
Moyenne des moindres carrés	9,4	-1,1	6,4
Taille d'effet (*versus* placebo)	1,280	S/O	0,912
Valeur p (*versus* placebo)	< 0,001	S/O	< 0,001

[1] Fin de l'étude : dernière visite sous traitement après l'inclusion pendant la période d'optimisation de la dose ou la période de maintien de la dose (visites 1 à 7) avec une valeur valide.
[2] La réponse est définie comme une réduction ≥ 30 % du score ADHD-RS-IV total par rapport au score initial.
[3] Amélioration (« très forte amélioration » ou « forte amélioration »).

Des résultats comparables en termes de scores ADHD-RS et CGI-I ont été observés dans deux études contrôlées contre placebo, une étude chez des enfants (n = 297) et l'autre chez des adolescents (n = 314), menées toutes deux aux États-Unis.

Une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, avec optimisation de la dose, a été menée chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (n = 267) qui répondaient aux critères de TDAH du DSM-IV. Dans cette étude de neuf semaines, les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir le matin une dose quotidienne de dimésylate de lisdexamfétamine (30, 50 ou 70 mg/jour) ou d'atomoxétine (dose adaptée au poids du patient allant jusqu'à 100 mg). Pendant une période d'optimisation de la dose de 4 semaines, la posologie était ajustée jusqu'à l'atteinte d'une dose optimale, déterminée en fonction du jugement clinique et des événements indésirables apparus sous traitement (EIAT). Le délai jusqu'à la première réponse a été plus court chez les patients traités par dimésylate de lisdexamfétamine que chez ceux qui étaient traités par l'atomoxétine (médiane, 13,0 *versus* 21,0 jours respectivement ; p = 0,003), la réponse étant définie comme un score CGI-I de 1 (très forte amélioration) ou 2 (forte amélioration) lors de toute visite de la période de traitement en double aveugle. A toutes les visites de la période de traitement en double aveugle, le pourcentage de répondeurs a été constamment plus élevé dans le groupe dimésylate de lisdexamfétamine que dans le groupe atomoxétine. La différence allait de 16 à 24 %. A la fin de l'étude, les variations de la moyenne des moindres carrés du score ADHD-RS-IV total par rapport au score initial dans les groupes dimésylate de lisdexamfétamine et atomoxétine étaient de respectivement -26,1 et -19,7, avec une différence entre les groupes de -6,4.

Deux études en double aveugle, contrôlées contre comparateur actif (formulation OROS à libération prolongée de MPH[Concerta]), en groupes parallèles ont été menées chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de TDAH. Les deux études comportaient également un groupe témoin recevant un placebo. L'étude avec optimisation de la dose d'une durée de 8 semaines (SPD489-405) comprenait une période d'optimisation de la dose de 5 semaines et une période de maintien de la dose de 3 semaines. Pendant la période d'optimisation de la dose, la posologie était adaptée une fois par semaine en fonction des EIAT et de la réponse clinique jusqu'à une dose optimale de 30, 50 ou 70 mg/jour (chez les patients recevant le SPD489) ou de 18, 36, 54 ou 72 mg/jour (chez les patients recevant le MPH LP), qui était maintenue pendant une période de maintien de la dose de 3 semaines. Les doses moyennes à la fin de l'étude étaient de 57,9 mg et 55,8 mg dans les études SPD489 et OROS-MPH respectivement. Dans cette étude, ni le SPD489 ni le MPH LP n'était statistiquement supérieur à l'autre produit à la semaine 8. L'étude à dose fixe de 6 semaines (SPD489-406) comprenait une période de titration forcée de 4 semaines et une période de maintien de la dose de 2 semaines. Aux doses les plus élevées de SPD489 (70 mg) et de MPH LP (72 mg), le SPD489 a été supérieur au MPH LP, comme l'a montré l'analyse du critère d'efficacité principal (variation du score ADHD-RS total à la semaine 6 par rapport au score initial) et l'analyse du principal critère d'efficacité secondaire (score CGI-I lors de la dernière visite de l'étude (voir tableau 2).

Tableau 2 : Variation du score ADHD-RS-IV total et du score CGI-I à la fin de l'étude par rapport aux scores initiaux (population complète d'analyse)

SPD489-405	**Critère d'évaluation principal - score ADHD-RS-IV à la semaine 8**		**Placebo**	**SPD489**	**MPH LP**
	Score total à l'inclusion	N Moyenne (ET)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
	Variation à la semaine 8 par rapport au score initial	N Moyenne des MC (ET) [a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -23,5 (0,80)
	Différence lisdexamfétamine *versus* MPH LP	Moyenne des MC (ET) [a] (IC à 95 %) [a] Taille d'effet [b] Valeur p	S/O	-2,1 (1,15) -4,3, 0,2 0,2 0,0717	S/O
	Différence traitement actif *versus* placebo	Moyenne des MC (ET) [a] (IC à 95 %) [a] Taille d'effet [b] Valeur p	S/O	-12,2 (1,45) -15,1, -9,4 1,16 < 0,0001	-10,1 (1,43) -13,0, -7,3 0,97 < 0,0001
	Principal critère d'évaluation secondaire - score CGI-I				
	Patients analysés (n)		89	178	184
	Amélioration (%) [c] Pas d'amélioration (%) [d]		31 (34,8) 58 (65,2)	148 (83,1) 30 (16,9)	149 (81,0) 35 (19,0)
	Lisdexamfétamine *versus* MPH LP [e] Traitement actif *versus* placebo [e]		S/O S/O	0,6165 < 0,0001	S/O < 0,0001
SPD489-406	**Critère d'évaluation principal - score ADHD-RS-IV à la semaine 6**		**Placebo**	**SPD489**	**MPH LP**
	Score total à l'inclusion	N Moyenne (ET)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
	Variation à la semaine 6 par rapport au score initial	N Moyenne des MC (ET) [a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -22,1 (0,73)
	Différence lisdexamfétamine *versus* MPH LP	Moyenne des MC (ET) [a] (IC à 95 %) [a] Taille d'effet [b] Valeur p	S/O	-3,4 (1,04) -5,4, -1,3 0,33 0,0013	S/O
	Différence traitement actif *versus* placebo	Moyenne des MC (ET) [a] (IC à 95 %) [a] Taille d'effet [b] Valeur p	S/O	-8,5 (1,27) -11,0, -6,0 0,82 < 0,0001	-5,1 (1,27) -7,6, -2,6 0,50 < 0,0001
	Principal critère d'évaluation secondaire - score CGI-I				
	Patients analysés (n)		106	210	216
	Amélioration (%) [c] Pas d'amélioration (%) [d]		53 (50,0) 53 (50,0)	171 (81,4) 39 (18,6)	154 (71,3) 62 (28,7)
	Lisdexamfétamine *versus* MPH LP [e] Traitement actif *versus* placebo [e]		S/O S/O	0,0188 < 0,0001	S/O S/O

[a] Selon un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) incluant le groupe de traitement, la visite nominale, l'interaction groupe de traitement x visite comme facteurs, le score ADHD-RS-IV total initial comme covariable et avec ajustement pour l'interaction score ADHD-RS-IV total initial x visite. Le modèle est basé sur une méthode d'estimation REML (méthode du maximum de vraisemblance restreint) et utilise une matrice de covariance non structurée.
[b] La taille d'effet est la différence de la moyenne des MC divisée par l'écart-type estimé à partir de la matrice de covariance non structurée.
[c] La catégorie « Amélioration » inclut les réponses « très forte amélioration » et « forte amélioration ».
[d] La catégorie « Pas d'amélioration » inclut les réponses « amélioration minimale », « pas de changement », « aggravation minimale », « forte aggravation » et « très forte aggravation ».

[e] A partir d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel avec stratification en fonction du score CGI-S à l'inclusion.
Note : N = nombre de patients dans chaque groupe de traitement, n = nombre de patients analysés.

Une étude de sécurité en ouvert de deux ans a été menée chez 314 enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) atteints de TDAH. Parmi ceux-ci, 191 patients ont terminé l'étude.

De plus, le maintien de l'effet a été démontré dans une étude de sevrage randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (n = 157) qui répondaient aux critères diagnostiques de TDAH (critères DSM-IV). Les patients ont reçu une dose optimisée de dimésylate de lisdexamfétamine en ouvert pendant une période prolongée (au moins 26 semaines) avant d'entrer dans la période de sevrage randomisée de 6 semaines. Les patients éligibles étaient randomisés pour continuer à recevoir leur dose optimisée de dimésylate de lisdexamfétamine ou pour passer au placebo. Les patients étaient surveillés pendant la phase en double aveugle afin de détecter une rechute (échec thérapeutique). L'échec thérapeutique était défini comme une augmentation ≥ 50 % (aggravation) du score ADHD-RS total et une augmentation ≥ 2 points du score CGI-S par rapport aux scores lors de l'entrée dans la phase de sevrage randomisée en double aveugle. Le taux d'échec thérapeutique a été significativement plus faible (p < 0,001) chez les patients recevant le dimésylate de lisdexamfétamine (15,8 %) que chez ceux qui recevaient le placebo (67,5 %). Chez la majorité des patients (70,3 %) présentant un échec thérapeutique quel que soit le traitement, une aggravation des symptômes du TDAH a été observée avant ou au moment de la visite de la Semaine 2 suivant la randomisation.

Une étude à dose fixe sur la sécurité et l'efficacité a été menée chez des enfants d'âge préscolaire âgés de 4 à 5 ans souffrant de TDAH. Les patients ont été randomisés selon un rapport 5:5:5:5:6 pour recevoir le dimésylate de lisdexamfétamine (dosage de 5, 10, 20, 30 mg) ou un placebo (voir aussi rubrique 5.2). La durée de la période d'évaluation en double aveugle était de 6 semaines. Dans cette étude, les EIAT les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant Elvanse étaient une diminution de l'appétit (13,7 % des patients), une irritabilité (9,6 % des patients), ainsi qu'une labilité affective et une toux (4,8 % des patients chacun). Dans une étude en ouvert de 52 semaines, l'EIAT le plus fréquent a été une diminution de l'appétit (15,9 %) (voir rubrique 4.8).

Population adulte

L'efficacité du dimésylate de lisdexamfétamine dans le traitement des patients adultes répondant aux critères du DSM-IV-TR pour le TDAH a été établie dans quatre études randomisées contrôlées ayant recruté 846 patients au total.

L'étude 1 chez l'adulte était une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, menée chez des adultes (n = 420). Dans cette étude de 4 semaines, les patients ont été randomisés dans des groupes de traitement à dose fixe recevant des doses finales de 30, 50 ou 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine ou de placebo. Tous les patients recevant du dimésylate de lisdexamfétamine ont débuté le traitement à une dose de 30 mg pendant la première semaine de traitement. Chez les patients inclus dans les groupes de doses de 50 et 70 mg, la dose a été augmentée de 20 mg par semaine jusqu'à atteindre la dose assignée. Des améliorations significatives dans les symptômes du TDAH, déterminées par les évaluations de l'investigateur et par le score total sur l'échelle ADHD-RS (*ADHD Rating Scale*) avec instructions spécifiques aux adultes, ont été observées à la fin de l'étude pour toutes les doses de dimésylate de lisdexamfétamine par rapport au placebo (voir Tableau 3). Le traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine a significativement réduit le degré d'altération fonctionnelle, mesuré par l'amélioration du score sur l'échelle d'évaluation CGI-I (*Clinical Global Impression-Improvement*) par rapport au placebo.

Tableau 3 : évolution, entre l'inclusion et la fin de l'étude, du Score total sur l'échelle ADHD-RS avec instructions spécifiques aux adultes[1] (population complète d'analyse)

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Score total à l'inclusion	N	62	115	117	120
	Moyenne (ET)	39,4 (6,42)	40,5 (6,21)	40,8 (7,30)	41,0 (6,02)
Variation entre l'inclusion et la fin de l'étude	N	62	115	117	120
	Moyenne MC (ES)	-8,2 (1,43)	-16,2 (1,06)	-17,4 (1,05)	-18,6 (1,03)
Différence ajustée en fonction du placebo	Moyenne MC (IC à 95 %) Valeur de *p*	SO	-8,04 (-12,14 ; -3,95) < 0,0001	-9,16 (-13,25 ; -5,08) < 0,0001	-10,41 (-14,49 ; -6,33) < 0,0001

[1] La fin de l'étude est la dernière semaine de traitement post-randomisation pour laquelle un score total ADHD-RS-IV valide est obtenu.
Remarque : le test de Dunnett a été utilisé pour la construction des IC et des valeurs de *p* ; les valeurs de *p* sont les valeurs de *p* ajustées et doivent être comparées à un risque alpha critique de 0,05.
MC = moindres carrés ; ET = écart-type ; ES = erreur standard.

L'étude 2 chez l'adulte était une étude de 10 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo, visant à évaluer l'évolution des comportements liés aux fonctions exécutives, les principaux résultats en matière de qualité de vie et les symptômes du TDAH chez des adultes souffrant de TDAH avec altération cliniquement significative des fonctions exécutives. L'étude a été menée chez des adultes âgés de 18 à 55 ans (n = 161) qui répondaient aux critères du DSM-IV pour le TDAH, évalués par un score total ≥ 65 sur l'échelle *Behaviour Rating Inventory of Executive Function - Adult Version* (BRIEF-A) *Global Executive Composite* (GEC) *T-score* tel que rapporté par le patient et un score ≥ 28 au questionnaire ADHD-RS Adulte avec instructions lors de la visite d'inclusion. À la Semaine 10, le T-score GEC de BRIEF-A moyen rapporté par les patients était de 68,3 pour le groupe placebo et de 57,2 pour le groupe SPD489, soit une variation respective de la moyenne des MC par rapport à l'inclusion de -11,1 et -22,3. La taille d'effet était de 0,74 en faveur du groupe SPD489. La différence de variation de la moyenne des MC entre l'inclusion et la semaine 10 (-11,2) était significativement meilleure dans le groupe dimésylate de lisdexamfétamine que dans le groupe placebo (*p* < 0,0001). Les mesures secondaires de l'efficacité [*Adult ADHD Impact Module* (AIM-A), ADHD-RS avec instructions spécifiques aux adultes, CGI-I et T-score de l'indice ADHD de l'échelle *Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version* (CAARS-O:S)] étaient toutes significativement meilleures dans le groupe dimésylate de lisdexamfétamine que dans le groupe placebo.

L'étude 3 chez l'adulte était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et avec permutation. Cette étude sur le dimésylate de lisdexamfétamine, conçue pour simuler un environnement de travail, a recruté 142 adultes. Après une phase de 4 semaines en ouvert destinée à l'optimisation de la posologie de dimésylate de lisdexamfétamine (30, 50 ou 70 mg/jour le matin), les patients ont été randomisés vers l'une des deux séquences de traitement suivantes : 1) dimésylate de lisdexamfétamine (dose optimisée) suivi d'un placebo, chacun pendant une semaine, ou 2) placebo suivi de dimésylate de lisdexamfétamine, chacun pendant une semaine. L'efficacité a été évaluée à la fin de chaque semaine à l'aide du test PERMP (*Permanent Product Measure of Performance*). Le PERMP est un test mathématique ajusté aux compétences, destiné à mesurer l'attention dans le TDAH. Comparé au placebo, le traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'attention à tous les points temporels après l'administration de la dose, mesurée par les scores totaux moyens au test PERMP lors d'une journée d'évaluation, ainsi qu'à chaque point temporel de mesure. Les évaluations par le test PERMP étaient effectuées avant l'administration de la dose (-0,5 heure) puis 2, 4, 8, 10, 12 et 14 heures après l'administration de la dose.

L'étude 4 chez l'adulte a porté sur le maintien de l'efficacité. Il s'agit d'une étude de sevrage, en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez des adultes âgés de 18 à 55 ans (n = 123) répondant aux critères du DSM-IV pour le TDAH. Au moment de leur entrée dans l'étude, les sujets devaient avoir reçu un traitement documenté par le dimésylate de lisdexamfétamine pendant au moins 6 mois et devaient démontrer une réponse au traitement définie par un score CGI-S ≤ 3 et un score total à l'ADHD-RS avec instructions spécifiques aux adultes < 22. Le score total de l'échelle ADHD-RS avec instructions spécifiques aux adultes est une mesure des principaux symptômes du TDAH. Les patients ayant présenté un maintien de la réponse au traitement à la Semaine 3 de la phase de traitement en ouvert (n = 116) étaient éligibles pour intégrer la phase de sevrage randomisée en double aveugle, et ont reçu leur dose initiale de dimésylate de lisdexamfétamine (n = 56) ou de placebo (n = 60). Le maintien de l'efficacité chez les sujets traités par le dimésylate de lisdexamfétamine a été démontré par la proportion significativement plus faible d'échecs thérapeutiques (< 9 %) chez les patients recevant le produit actif que chez les patients recevant le placebo (75 %) lors de la phase de sevrage randomisée en double aveugle. L'échec du traitement était défini comme une hausse ≥ 50 % (aggravation) du score total de l'échelle ADHD-RS avec instructions spécifiques aux adultes et une augmentation ≥ 2 points du score CGI-S par rapport aux scores obtenus à l'entrée dans la phase de sevrage randomisée en double aveugle.

Etudes du potentiel d'abus

Dans une étude du potentiel d'abus, au cours de laquelle des doses orales équivalentes de 100 mg de dimésylate de lisdexamfétamine et de 40 mg de sulfate de dextroamphétamine à libération immédiate ont été administrées chez des sujets ayant des antécédents de pharmacodépendance, les taux de réponse subjective sur une échelle d'évaluation de l' « appétence pour le produit » (critère d'évaluation principal) étaient significativement plus faibles avec le dimésylate de lisdexamfétamine 100 mg qu'avec la dextroamphétamine 40 mg à libération immédiate. Cependant, l'administration orale de dimésylate de lisdexamfétamine 150 mg a induit une augmentation du taux de réponse subjective positive sur cette échelle, qui était comparable à celui observé après l'administration orale de 40 mg de dextroamphétamine à libération immédiate et de 200 mg of diéthylpropion.

L'administration intraveineuse de 50 mg de dimésylate de lisdexamfétamine chez des sujets ayant des antécédents de pharmacodépendance a induit des taux de réponse subjective positive sur les échelles d'évaluation des items « appétence pour le produit », « euphorie » « effets des amphétamines » et « effets de la benzédrine » qui étaient plus élevés qu'avec le placebo mais inférieurs à ceux observés avec une dose équivalente (20 mg) de dextroamphétamine intraveineuse.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale chez des volontaires sains adultes et des enfants (6 à 12 ans) atteints de TDAH, le dimésylate de lisdexamfétamine est rapidement absorbé au niveau de l'appareil digestif, probablement en raison de la capacité élevée du transporteur PEPT1 (*peptide transporter 1*).

Chez des volontaires sains adultes, les aliments ne modifient pas l'ASC et la C_{max} de la dextroamphétamine après administration orale d'une dose unique de 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine, mais prolongent d'environ une heure le T_{max} (de 3,8 heures après administration à jeun à 4,7 heures après administration avec un repas hyperlipidique). Après administration de dimésylate de lisdexamfétamine sous forme de solution et de gélules intactes chez des sujets à jeun de 8 heures, les ASC de la dextroamphétamine étaient équivalentes.

Distribution

Chez 18 enfants (âgés de 6 à 12 ans) atteints de TDAH, le T_{max} de la dextroamphétamine était d'environ 3,5 heures après administration le matin d'une dose orale unique de dimésylate de lisdexamfétamine 30 mg, 50 mg ou 70 mg après un jeûne de 8 heures. Le T_{max} du dimésylate de lisdexamfétamine était d'environ une heure. Après administration d'une dose orale unique de dimésylate de lisdexamfétamine chez des enfants âgés de 6 à 12 ans, la linéarité de la pharmacocinétique de la dextroamphétamine a été établie sur l'éventail de doses de 30 mg à 70 mg.

Après administration d'une dose de 70 mg/jour de lisdexamfétamine pendant 7 jours, l'ASC et la C_{max} de la dextroamphétamine normalisées pour le poids et la dose étaient plus faibles de respectivement 22 % et 12 % chez les femmes que chez les hommes le jour 7. Après administration de doses uniques de 30 à 70 mg, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} normalisées pour le poids et la dose étaient similaires chez les filles et les garçons.

Il n'est pas observé d'accumulation de la dextroamphétamine à l'état d'équilibre chez les volontaires sains adultes ni d'accumulation du dimésylate de lisdexamfétamine après administration une fois par jour pendant 7 jours consécutifs.

Biotransformation

Le dimésylate de lisdexamfétamine est transformé en dextroamphétamine et L-lysine par métabolisme dans le sang, dû principalement à l'activité hydrolytique des enzymes érythrocytaires. La capacité de métabolisme des enzymes érythrocytaires est élevée, puisque des données *in vitro* ont montré une hydrolyse importante même à de faibles taux d'hématocrite. La lisdexamfétamine n'est pas métabolisée par les enzymes du cytochrome P450.

L'amphétamine est oxydée en position 4 du cycle benzène pour former la 4-hydroxyamphétamine ou sur la chaîne latérale des carbones α ou β pour former respectivement l'alpha-hydroxy-amphétamine ou la noradrénaline. La noradrénaline et la 4-hydroxy-amphétamine sont toutes les deux actives et sont ensuite oxydées pour former la 4-hydroxy-noradrénaline. L'alpha-hydroxy-amphétamine subit une désamination pour former la phénylacétone, avec ensuite formation d'acide benzoïque et de son glucuronide, et finalement d'acide hippurique par conjugaison avec la glycine. Bien que les enzymes impliquées dans le métabolisme de l'amphétamine n'aient pas été clairement définies, il est établi que le CYP2D6 participe à la formation de la 4-hydroxy-amphétamine.

Elimination

Après administration orale d'une dose de 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine radiomarqué chez 6 volontaires sains, environ 96 % de la radioactivité de la dose orale ont été retrouvés dans les urines avec seulement 0,3 % dans les fèces sur une période de 120 heures. Sur la radioactivité retrouvée dans les urines, 42 % étaient liés à l'amphétamine, 25 % à l'acide hippurique et 2 % à la lisdexamfétamine sous forme inchangée. Les concentrations plasmatiques de la lisdexamfétamine non métabolisée sont faibles et transitoires et ne peuvent généralement plus être quantifiées 8 heures après l'administration. Dans les études menées avec le dimésylate de lisdexamfétamine chez des volontaires sains, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la lisdexamfétamine était généralement inférieure à une heure. La demi-vie de la dextroamphétamine est de 11 heures.

Populations particulières

Après correction pour le poids corporel, la pharmacocinétique de la dextroamphétamine, évaluée par la clairance, est similaire chez les enfants (âgés de 6 à 12 ans) et les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de TDAH et chez les volontaires sains adultes.

L'exposition systémique à la dextroamphétamine est comparable chez les hommes et les femmes ayant reçu la même dose en mg/kg.

Il n'a pas été mené d'études pharmacocinétiques formelles en fonction du groupe ethnique. Il n'a pas été mis en évidence d'effet du groupe ethnique sur la pharmacocinétique de la dextroamphétamine.

Dans une étude pharmacocinétique menée chez 40 sujets (8 sujets dans chacun des cinq groupes de fonction rénale : fonction rénale normale, insuffisance rénale légère, modérée, sévère et insuffisance rénale terminale), la clairance de la dextroamphétamine était diminuée de 0,7 L/h/kg chez les sujets ayant une fonction rénale normale à 0,4 L/h/kg chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à < 30 ml/min/1,73 m^2 ou ClCr < 30 ml/min).

L'exposition moyenne à l'état d'équilibre de la dextroamphétamine était environ 44 % plus élevée chez les patients pédiatriques âgés de 4 à 5 ans, par rapport à la population pédiatrique âgée de 6 à 11 ans recevant la même dose (30 mg/jour), d'après une analyse pharmacocinétique de population.

Dans une étude menée chez 47 patients âgés de 55 ans et plus, la clairance de la dextroamphétamine était d'environ 0,7 L/h/kg chez les sujets âgés de 55 à 74 ans et d'environ 0,55 L/h/kg chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Cela représente une légère réduction par rapport aux adultes plus jeunes (environ 1 L/h/kg chez les sujets âgés de 18 à 45 ans).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études non cliniques sur le risque d'abus indiquent que le dimésylate de lisdexamfétamine peut produire des effets subjectifs chez le rat et le singe qui sont semblables à ceux du stimulant du SNC dextroamphétamine, mais qui sont transitoires avec un délai d'apparition plus long, tandis que les effets de récompense, déterminés dans des études d'auto-administration, sont inférieurs à ceux du méthylphénidate ou de la cocaïne.

Dans les études de toxicologie en administration répétée, les principales observations étaient des modifications du comportement telles qu'une augmentation de l'activité typique de l'administration d'un psychostimulant, avec des réductions associées de la prise de poids, des paramètres de croissance et de la consommation alimentaire, considérées comme la conséquence d'une réponse pharmacologique excessive.

Le dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas été génotoxique dans le test d'Ames et dans l'essai sur cellules de lymphome de souris *in vitro* ni dans l'essai des micronoyaux sur moelle osseuse de souris *in vivo*. Il n'a pas été mené d'études de cancérogenèse avec le dimésylate de lisdexamfétamine. Il n'a pas été observé de signes de carcinogénicité dans les études chez la souris et le rat au cours desquelles la *d*-,*l*-amphétamine (rapport d'énantiomères de 1/1) a été administrée dans l'alimentation pendant 2 ans à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour chez la souris mâle, 19 mg/kg/jour chez la souris femelle et 5 mg/kg/jour chez le rat mâle et femelle.

Le dimésylate de lisdexamfétamine administré par voie orale à des rates gestantes à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour et à des lapines gestantes à des doses allant jusqu'à 120 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur le développement embryonnaire ou fœtal ni sur la survie *in utero*.

Il a été démontré que l'administration aiguë de fortes doses d'amphétamine (*d*- ou *d*-, *l*-) produisait des effets neurotoxiques durables chez les rongeurs, notamment des lésions irréversibles des fibres nerveuses. Toutefois, lors d'études définitives de toxicité juvénile menées avec le dimésylate de lisdexamfétamine chez le rat et le chien, aucune modification indésirable du système nerveux central n'est apparue. La signification de ces résultats pour l'homme est inconnue.

L'amphétamine (rapport des énantiomères *d*-/*l* - de 3/1) administrée chez le rat à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour n'a pas eu d'effets délétères sur la fertilité ou sur le développement embryonnaire précoce.

Différentes études menées chez les rongeurs indiquent que l'exposition à l'amphétamine (*d*- ou *d*-, *l*-) *in utero* ou dans les premiers temps de la période postnatale à des doses similaires à celles utilisées en clinique peut provoquer des modifications neurochimiques et des troubles du comportement à long terme. Les effets comportementaux rapportés sont des déficits d'apprentissage et de mémoire, une altération de l'activité locomotrice et des modifications de la fonction sexuelle. Il n'a pas été mené d'études similaires avec le dimésylate de lisdexamfétamine. Toutefois, une évaluation de la fertilité après l'arrêt du traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine a été incluse dans une étude de toxicité sur des rats juvéniles, sans qu'aucun effet indésirable sur la fertilité ne soit observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique (E468)
Stéarate de magnésium (E572)

Enveloppe de la gélule

Gélatine

20 mg : dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer jaune (E172).
30 mg : dioxyde de titane (E171) et érythrosine (E127).
40 mg : dioxyde de titane (E171), bleu brillant FCF (E133), oxyde de fer noir (E172) et oxyde de fer jaune (E172).
50 mg : dioxyde de titane (E171 et bleu brillant FCF (E133).
60 mg : dioxyde de titane (E171 et bleu brillant FCF (E133).
70 mg : dioxyde de titane (E171), bleu brillant FCF (E133) et érythrosine (E127).

Encre d'impression

Gomme laque (E904)
Hydroxyde de potassium (E525)
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol (E1520)
Solution concentrée d'ammoniaque (E527)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité muni d'un bouchon de sécurité enfant en polypropylène avec pellicule intérieure en aluminium.

Présentations : 28, 30 ou 90 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Brand
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique
Elvanse 20 mg gélules : BE562026
Elvanse 30 mg gélules : BE562035
Elvanse 40 mg gélules : BE562044
Elvanse 50 mg gélules : BE562053
Elvanse 60 mg gélules : BE562062
Elvanse 70 mg gélules : BE562071

Luxembourg
Elvanse 20 mg gélules : 2020090252

- 0897548 (28), 0897551 (30), 0988365 (90)

Elvanse 30 mg gélules : 2020090253

- 0897565 (28), 0897579 (30), 0988379 (90)

Elvanse 40 mg gélules : 2020090254

- 0897582 (28), 0897596 (30), 0988382 (90)

Elvanse 50 mg gélules : 2020090255

- 0897601 (28), 0897615 (30), 0988396 (90)

Elvanse 60 mg gélules : 2020090256

- 0897629 (28), 0897632 (30), 0988401 (90)

Elvanse 70 mg gélules : 2020090257

- 0897646 (28), 0897663 (30), 0988415 (90)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 mai 2020
Date de dernier renouvellement : 26 mai 2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2026