

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **BIPHENTIN®**

Chlorhydrate de méthylphénidate

Capsules à libération contrôlée, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 et 80 mg, voie orale

Stimulant du système nerveux central

Elvium Life Sciences  
3381 Steeles Avenue East, Suite 310  
Toronto (Ontario)  
M2H 3S7

Date d'autorisation initiale :  
28 mars 2006

Date de révision :  
10 janvier 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 272109

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	09/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	09/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/toxicité sérotoninergique	09/2021

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose omise .....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>9</b>
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
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>16</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	16

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	16
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	18
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques....	21
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants.....	22
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	22
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>23</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	23
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	23
9.3	Interactions médicament-comportement.....	23
9.4	Interactions médicament-médicament.....	24
9.5	Interactions médicament-aliment.....	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	25
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	25
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>25</b>
10.1	Mode d'action .....	25
10.2	Pharmacodynamie.....	26
10.3	Pharmacocinétique.....	26
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>28</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>28</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>29</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>29</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>29</b>
14.1	Études cliniques sur l'efficacité et l'innocuité.....	29
14.2	Résultats des études.....	31
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>34</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>34</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>36</b>

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

### 1 INDICATIONS

BIPHENTIN® (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les :

- enfants (de 6 à 11 ans)
- adolescents (de 12 à 18 ans)
- adultes (> 18 ans)

#### Utilisation à long terme

L'efficacité de BIPHENTIN à long terme, c'est-à-dire pendant plus de 4 semaines, n'a pas été évaluée de façon systématique dans le cadre d'essais contrôlés par placebo. Le professionnel de la santé qui décide de prescrire BIPHENTIN pendant des périodes prolongées doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour le patient traité (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

#### Nécessité d'un programme de traitement complet

BIPHENTIN est indiqué dans le cadre d'un programme de traitement global du TDAH qui peut également comprendre d'autres mesures (psychologiques, éducatives, sociales ou autres) pour les patients atteints de ce syndrome. Le traitement médicamenteux n'est pas indiqué chez tous les patients présentant ce syndrome. Le traitement médicamenteux ne convient pas aux patients qui présentent des symptômes secondaires à certains facteurs environnementaux et/ou à des troubles psychiatriques primaires, notamment la psychose. Le placement en milieu scolaire approprié est essentiel pour les enfants et adolescents présentant ce diagnostic, et l'intervention psychosociale est souvent utile. Quand ces mesures se révèlent insuffisantes à elles seules, la décision de prescrire des médicaments dépendra de l'évaluation du professionnel de la santé quant à la chronicité et à la gravité des symptômes du patient.

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 6 ans) : BIPHENTIN ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de BIPHENTIN chez les enfants de moins de 6 ans et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Enfants (de 6 à 18 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité de BIPHENTIN ont été établies chez les enfants de 6 ans ou plus. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

## 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de BIPHENTIN chez les personnes âgées et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

BIPHENTIN est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Anxiété, tension
- Agitation
- Thyrotoxicose
- Artériosclérose avancée
- Maladie cardiovasculaire symptomatique
- Hypertension modérée ou grave
- Glaucome
- Antécédents de consommation abusive de drogues.
- Patients présentant des tics moteurs ou des antécédents familiaux ou un diagnostic de syndrome de Gilles de la Tourette (tics verbaux) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)).
- Administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : Pendant le traitement par des inhibiteurs de la monoamine oxydase, ainsi que pendant au moins 14 jours après l'arrêt d'un tel traitement (des crises d'hypertension pouvant en résulter) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, inhibiteurs de la monoamine oxydase](#); [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

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

### Mises en garde et précautions importantes

- Pharmacodépendance – Comme les autres stimulants, BIPHENTIN est associé à un risque d'abus s'il n'est pas pris correctement, ce qui peut mener à la dépendance et à la tolérance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- BIPHENTIN n'a pas été comparé à d'autres préparations de méthylphénidate à libération contrôlée sur le marché canadien et n'est donc pas interchangeable.

- BIPHENTIN doit être administré à la dose la plus faible possible au début. La posologie doit ensuite être ajustée lentement et individuellement, à la dose efficace la plus faible, puisque la réponse de chaque patient à BIPHENTIN varie grandement. S'il survient une aggravation paradoxale des symptômes ou d'autres effets indésirables, on doit réduire la dose ou, si nécessaire, mettre fin au traitement.
- On doit interrompre périodiquement l'administration de BIPHENTIN pour évaluer l'état du patient. L'amélioration peut être soutenue lorsque le médicament est arrêté temporairement ou définitivement.
- Les patients recevant actuellement une préparation à libération immédiate de méthylphénidate peuvent passer au palier posologique immédiatement inférieur de BIPHENTIN, selon la dose quotidienne totale de méthylphénidate reçue. La posologie doit alors être ajustée lentement et individuellement à **la dose efficace la plus faible**.
- La dose quotidienne maximale ne devrait pas dépasser 60 mg pour les enfants et les adolescents (de 6 à 18 ans) ou 80 mg pour les adultes (> 18 ans).
- Évaluation de l'état cardiovasculaire chez les patients prenant des médicaments sympathomimétiques

BIPHENTIN ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire symptomatique et ne doit généralement pas être administré à des patients présentant des anomalies structurelles cardiaques connues (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

En théorie, pour tous les médicaments utilisés dans le traitement du TDAH, il existe un potentiel pharmacologique d'augmentation du risque de mort subite ou de mort cardiaque. Bien qu'on ne dispose pas de données confirmant qu'il existe un risque accru d'effets indésirables cardiaques attribuables aux médicaments utilisés dans le traitement du TDAH, les prescripteurs doivent tenir compte de cette possibilité.

On doit utiliser avec prudence tout médicament à effet sympathomimétique prescrit pour la prise en charge du TDAH chez les patients : a) qui participent à des exercices vigoureux ou à des activités intenses, b) qui prennent d'autres stimulants ou c) qui ont des antécédents familiaux de mort subite ou de mort cardiaque.

Avant d'instaurer le traitement, le médecin doit obtenir les antécédents personnels et familiaux du patient (y compris les antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmie ventriculaire) et procéder à un examen physique pour évaluer la présence de maladie cardiaque. Chez les patients présentant des facteurs de risque pertinents et selon le jugement du médecin, une évaluation cardiovasculaire plus approfondie pourrait être envisagée (p. ex., un électrocardiogramme et un échocardiogramme). Les patients qui manifestent des symptômes comme une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexplicite, ou d'autres symptômes évoquant une maladie cardiaque durant le traitement du TDAH doivent rapidement subir une évaluation cardiaque. Les patients chez qui l'on considère que le traitement par BIPHENTIN doit se poursuivre pendant une période prolongée doivent subir une évaluation périodique de leur état cardiovasculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- **Enfants (< 6 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants de moins de 6 ans (voir [1.1 Enfants](#)).

- **Enfants (de 6 à 18 ans) :** On doit administrer BIPHENTIN en dose quotidienne unique le matin. La dose initiale habituelle doit être de 10 à 20 mg/jour par voie orale. La dose quotidienne totale peut être ajustée par paliers hebdomadaires de 10 mg/jour jusqu'à un maximum de 60 mg/jour. Le patient doit adopter une routine en ce qui concerne les repas (voir [4.4 Administration](#)).

Chez certains enfants, des doses plus élevées (maximum de 1 mg/kg/jour) peuvent être nécessaires et, dans ces cas, une surveillance minutieuse des effets indésirables doit être instaurée. Si des effets indésirables surviennent, on doit réduire la dose ou, si nécessaire, arrêter le traitement. Si on n'observe pas d'amélioration après un ajustement approprié de la posologie, on mettra fin au traitement.

- **Adultes (> 18 ans) :** On doit administrer BIPHENTIN en dose quotidienne unique le matin. La dose initiale habituelle doit être de 10 à 20 mg/jour par voie orale. La dose quotidienne doit être ajustée chaque semaine, par paliers de 10 mg, selon la réponse individuelle, jusqu'à une dose maximale de 80 mg/jour. Le patient doit adopter une routine en ce qui concerne les repas (voir [4.4 Administration](#)).
- **Personnes âgées (> 65 ans) :** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les personnes âgées (voir [1.2 Personnes âgées](#)).
- **Insuffisance hépatique :** Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du méthylphénidate chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale :** Il existe très peu de données sur l'utilisation du méthylphénidate chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La clairance rénale est négligeable pour l'élimination du méthylphénidate, mais le principal métabolite du méthylphénidate, l'acide ritalinique inactif, s'élimine en majeure partie (80 %) dans l'urine.
- **Utilisation à long terme :** On ne dispose pas de données probantes issues d'essais contrôlés pour déterminer la longueur du traitement par BIPHENTIN chez un patient atteint de TDAH. On s'entend généralement pour dire que le traitement pharmacologique du TDAH peut être nécessaire pendant des périodes prolongées. Le médecin qui décide de prescrire BIPHENTIN pendant des périodes prolongées chez des patients atteints de TDAH doit périodiquement réévaluer l'utilité à long terme du traitement pour chaque patient et interrompre de temps en temps la médication afin d'évaluer le fonctionnement du patient sans pharmacothérapie.
- **Réduction de la dose et interruption du traitement :** S'il survient une aggravation paradoxale des symptômes ou d'autres effets indésirables, on doit réduire la dose ou, si nécessaire, mettre fin au traitement. Si l'état s'améliore peu ou ne s'améliore pas après un ajustement approprié de la posologie sur une période d'un mois, on doit mettre fin au traitement.

#### 4.4 Administration

**Les capsules BIPHENTIN doivent être avalées entières et ne doivent jamais être écrasées ou mâchées.**

Pour les patients qui sont incapables d'avaler la capsule, on peut ouvrir cette dernière et en saupoudrer tout le contenu sur une cuillerée à soupe de compote de pommes, de crème glacée ou de yogourt. Ne pas saupoudrer sur un liquide. La totalité du mélange doit être ingérée immédiatement ou dans les 30 minutes qui suivent sans être mâchée, et doit être jetée si elle n'est pas consommée. La dose d'une seule capsule ne doit pas être divisée. Le contenu de la totalité d'une capsule doit être pris; les patients ne doivent pas prendre moins d'une capsule par jour. Il faut se rincer la bouche après l'ingestion afin de s'assurer d'avaler tout le contenu.

BIPHENTIN peut être pris avec ou sans aliments. Toutefois, la prise concomitante de nourriture a des effets variables sur l'exposition au méthylphénidate. Il faut donc qu'une routine matinale soit établie en ce qui concerne la teneur et l'heure des repas, afin que l'efficacité et l'innocuité soient constantes (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

#### 4.5 Dose omise

Si une dose de BIPHENTIN est oubliée, le patient doit avoir pour consigne de prendre la dose habituelle à l'heure habituelle le matin suivant. On doit dire au patient de ne pas prendre une dose en après-midi ni de doubler une dose.

### 5 SURDOSAGE

Les signes et symptômes d'un surdosage aigu, résultant principalement d'une stimulation excessive du système nerveux central et d'effets sympathomimétiques excessifs, peuvent inclure les suivants : agitation, arythmies cardiaques, confusion, convulsions (parfois suivies d'un coma), délire, diarrhée, euphorie, bouffées de chaleur, hallucinations, céphalées, hyperpyrexie, hyperréflexie, hypertension, secousses musculaires, mydriase et sécheresse des muqueuses, nausées, palpitations, rhabdomyolyse, hyperhidrose, tachycardie, tachypnée, tremblements et vomissements.

Le traitement consiste à assurer les mesures de soutien requises. Le patient doit être protégé contre l'automutilation et les stimuli externes qui pourraient exacerber la stimulation excessive déjà présente. Il ne faut pas induire les vomissements avant l'arrivée à l'hôpital en raison du risque de crises convulsives d'apparition soudaine. Des soins intensifs doivent être prodigués pour maintenir la circulation et l'échange respiratoire, et des manœuvres externes de refroidissement permettront de réduire l'hyperpyrexie au besoin. On n'a pas établi l'efficacité de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse extracorporelle en cas de surdosage au méthylphénidate.

La libération contrôlée de méthylphénidate à partir des capsules BIPHENTIN doit être prise en compte dans le traitement d'un surdosage.

L'alcool peut induire la production de méthylphénidate. La quantité de méthylphénidate produite est proportionnelle à la concentration d'alcool dans le sang (voir [9.3 Interactions médicament-comportement](#)). Comme pour la prise en charge de tout surdosage, une possible ingestion de plusieurs substances, y compris d'alcool, doit être envisagée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la 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	Capsules à libération contrôlée : 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 80 mg.	Citrate de triéthyle, copolymère ammonio-méthacrylate (type B), copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, dioxyde de titane, gélatine*, granules de sucre, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol et talc  * Colorants dans l'enrobage des capsules : 10 mg : FD&C bleu n° 1 15 mg : D&C rouge n° 28, D&C jaune n° 10, FD&C rouge n° 40 20 mg : D&C rouge n° 33, D&C jaune n° 10 30 mg : FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 3 40 mg : D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40 50 mg : D&C jaune n° 10, FD&C vert n° 3 60 mg : oxyde de fer noir 80 mg : FD&C rouge n° 40, FD&C jaune n° 6, D&C jaune n° 10

BIPHENTIN est offert en capsules dont le corps est blanc pour toutes les teneurs et dont la coiffe est de la couleur suivante pour chaque teneur : 10 mg (bleu turquoise pâle), 15 mg (orange), 20 mg (jaune), 30 mg (bleu violet), 40 mg (rose), 50 mg (vert pâle), 60 mg (gris fer) et 80 mg (orange rougeâtre). Chaque capsule porte l'impression « BIPHENTIN » et un chiffre correspondant à la teneur en mg.

BIPHENTIN est offert dans les présentations suivantes :

- flacons de plastique opaque de 100 capsules pour les teneurs de 10, 15, 20, 30 et 40 mg;
- flacons de plastique opaque de 50 capsules pour les teneurs de 50, 60 et 80 mg.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Généralités

BIPHENTIN n'a pas été comparé à d'autres préparations de méthylphénidate à libération contrôlée sur le marché canadien et n'est donc pas interchangeable.

Le traitement médicamenteux n'est pas indiqué dans tous les cas de TDAH et ne devrait être envisagé qu'à la lumière d'une anamnèse et d'une évaluation complètes. La décision de prescrire BIPHENTIN doit dépendre de l'évaluation par le professionnel de la santé de la chronicité et de la sévérité des symptômes du patient et de leur pertinence pour son âge. Le traitement ne doit pas seulement dépendre de la présence d'une ou de plusieurs caractéristiques comportementales anormales. Lorsque ces symptômes sont associés à des réactions de stress aigu, le traitement par le méthylphénidate n'est habituellement pas indiqué.

Les patients ayant un élément d'agitation peuvent réagir de façon négative; arrêter le traitement si nécessaire.

Fatigue : On ne doit pas utiliser BIPHENTIN pour la prévention ou le traitement des états de fatigue normaux.

L'utilisation concomitante de BIPHENTIN et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, Administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase \[IMAO\]](#)).

Il faut user de prudence lors de la prescription de médicaments concomitants.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Pour des renseignements sur les données obtenues chez les animaux, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité et Cancérogénicité](#)).

### **Appareil cardiovasculaire**

- Mésusage et effets indésirables cardiovasculaires graves  
Le mésusage des stimulants du système nerveux central peut causer des effets indésirables cardiovasculaires graves et la mort subite.
- Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres problèmes cardiaques graves
  - *Enfants et adolescents* : On a signalé des cas de mort subite lors de l'administration de médicaments stimulants utilisés dans le traitement du TDAH à des doses habituelles chez des enfants et des adolescents ayant une anomalie cardiaque structurelle ou d'autres problèmes cardiaques graves. Comme certains problèmes cardiaques graves seuls peuvent comporter un risque accru de mort subite, BIPHENTIN ne doit généralement pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles graves et connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques graves qui peuvent les rendre plus vulnérables aux effets sympathomimétiques d'un médicament stimulant (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
  - *Adultes* : On a signalé des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde chez des adultes prenant des médicaments stimulants à des doses habituelles pour le TDAH. Bien que le rôle des stimulants chez ces adultes soit aussi inconnu, les adultes ont une probabilité plus élevée que les enfants d'avoir des anomalies cardiaques structurelles graves, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque, une maladie coronarienne, ou d'autres problèmes cardiaques graves. Les adultes porteurs de telles anomalies ne doivent généralement pas être traités par des médicaments stimulants (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- Affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales préexistantes

Les stimulants du système nerveux central (SNC) doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une affection du système cardiovasculaire ou vasculaire cérébral, en tenant compte des facteurs de risque prédictifs pour ces affections. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage des affections cardiovasculaires ou vasculaires cérébrales préexistantes ou sous-jacentes avant l'instauration du traitement par un stimulant et d'une surveillance pour déceler toute nouvelle affection du cœur ou du cerveau en cours de traitement.

- Hypertension et autres affections cardiovasculaires

L'hypertension peut survenir durant le traitement par le méthylphénidate chez certains patients. La prudence est particulièrement indiquée lorsqu'on traite des patients dont les affections sous-jacentes pourraient être aggravées par des augmentations de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque, p. ex., ceux qui présentent une hypertension préexistante, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde récent ou une hyperthyroïdie.

On doit surveiller la tension artérielle à intervalles appropriés chez les patients qui prennent des stimulants, particulièrement chez ceux qui présentent des affections préexistantes pouvant entraîner de l'hypertension.

### **Dépendance et tolérance**

Comme les autres stimulants, BIPHENTIN est associé à un risque d'abus. On doit faire preuve de prudence quand on envisage de prescrire BIPHENTIN, surtout à des patients qui ont des antécédents de pharmacodépendance ou d'alcoolisme, parce que ces patients peuvent augmenter leur posologie de leur propre initiative (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Un usage abusif chronique peut entraîner une tolérance marquée et une dépendance psychologique accompagnées de comportement anormal à des degrés divers. Des épisodes psychotiques manifestes peuvent survenir, particulièrement en cas d'abus par voie parentérale.

Une surveillance attentive est essentielle pendant la période de sevrage du médicament, car une dépression sévère peut se produire. Le sevrage suivant une utilisation thérapeutique prolongée peut mettre en évidence des symptômes d'un trouble sous-jacent qui peut nécessiter un suivi.

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

Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses, car le méthylphénidate pourrait altérer la capacité à accomplir ces activités. Les patients doivent être avertis en conséquence et faire attention jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que BIPHENTIN n'altère pas leur capacité d'accomplir de telles activités.

### **Système endocrinien et métabolisme**

Inhibition de la croissance à long terme

On ne dispose pas pour l'instant de données suffisantes sur l'innocuité de l'utilisation à long terme du méthylphénidate chez les enfants. Bien qu'on n'ait pas établi de relation causale, l'inhibition de la croissance (poids et/ou taille) a été signalée en cas d'utilisation à long terme de stimulants chez les enfants. On doit donc surveiller de près les patients qui nécessitent un traitement à long terme et interrompre le traitement chez les patients qui arrêtent de grandir ou de prendre du poids normalement.

## Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est recommandé de procéder à des épreuves de laboratoire périodiques en cas de traitement prolongé. Ces épreuves devraient inclure, notamment, les paramètres hématologiques comme la formule sanguine complète, la formule leucocytaire et la numération plaquettaire, ainsi que les enzymes hépatiques.

## Système nerveux

- Crises convulsives

Certaines données cliniques indiquent que le méthylphénidate pourrait abaisser le seuil convulsif chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives ou d'anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG) sans crises convulsives et même, dans des cas très rares, en l'absence de tels antécédents. L'expérience clinique a montré qu'une augmentation de la fréquence des crises convulsives pendant un traitement par le méthylphénidate peut survenir chez un petit nombre de patients. Si la fréquence des crises convulsives augmente, on doit arrêter l'administration du médicament.

- Tics moteurs et vocaux, et aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette

Les stimulants du système nerveux central (SNC), y compris le méthylphénidate, ont été associés à l'apparition ou à l'exacerbation de tics moteurs et vocaux. L'aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été signalée avec d'autres stimulants du SNC. Il est recommandé d'évaluer les antécédents familiaux et de faire une évaluation clinique de la présence de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette avant l'instauration d'un traitement par le méthylphénidate. Durant le traitement par le méthylphénidate, il est recommandé d'effectuer une surveillance régulière afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette, et ce, à chaque ajustement posologique et à chaque visite. Le traitement doit être interrompu si la situation clinique l'exige (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- Syndrome sérotoninergique/toxicité sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique, aussi appelé toxicité sérotoninergique, est un syndrome susceptible de menacer le pronostic vital qui a été signalé chez des patients traités par le méthylphénidate, y compris BIPHENTIN, particulièrement lorsque le traitement était administré en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments sérotoninergiques](#)).

Le syndrome sérotoninergique se caractérise 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 Hunter, le diagnostic de syndrome sérotoninergique est probable lorsque, après l'administration d'au moins un médicament sérotoninergique, on observe l'un des signes suivants :

- Clonus spontané;
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- Tremblements et surréflexivité;
- Hypertonie, température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible.

Si un traitement concomitant par BIPHENTIN et d'autres médicaments sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance étroite du patient est recommandée, particulièrement à l'instauration du traitement et lorsque la dose est augmentée (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments sérotoninergiques](#)). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, l'arrêt du traitement par les médicaments sérotoninergiques doit être envisagé.

### Fonction visuelle

- Troubles visuels

Des symptômes de troubles visuels ont été rapportés, quoique rarement. On a signalé des troubles de l'accommodation et une vision brouillée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### Fonctions mentale et psychique

- Comportement et idées suicidaires

Des événements liés au suicide ont été signalés après la mise en marché chez des patients prenant des médicaments contre le TDAH, notamment des idées suicidaires, des tentatives de suicide et très rarement, des suicides. Le mécanisme expliquant ce risque n'est pas connu. Le TDAH et ses comorbidités peuvent être associés à un risque accru de comportement et/ou d'idées suicidaires. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les patients prenant des médicaments contre le TDAH afin de déceler tout signe de comportement suicidaire, y compris lors de l'instauration du traitement, de l'optimisation de la dose et de l'arrêt du traitement. On doit encourager les patients à signaler toute pensée ou émotion angoissante à leur professionnel de la santé à tout moment.

Les patients qui commencent à avoir un comportement ou des idées suicidaires doivent être évalués immédiatement. Le professionnel de la santé doit instaurer un traitement approprié contre l'affection psychiatrique sous-jacente et envisager de modifier le schéma thérapeutique contre le TDAH (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

- Agressivité, anxiété et agitation

On observe souvent un comportement agressif ou de l'hostilité, ou encore une anxiété marquée ou une agitation chez les enfants et les adolescents souffrant de TDAH, et cela a été signalé dans les essais cliniques et l'expérience de pharmacovigilance de certains médicaments indiqués dans le traitement du TDAH. Bien qu'il n'y ait pas de preuves systématiques que les stimulants causent un comportement agressif ou de l'hostilité, les patients qui commencent un traitement contre le TDAH doivent être surveillés afin de déceler l'apparition ou l'aggravation d'un comportement agressif, d'une hostilité, d'une anxiété marquée ou d'une agitation.

- Émergence de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Les stimulants aux doses habituelles peuvent entraîner l'émergence, en cours de traitement, de symptômes psychotiques ou maniaques, p. ex., hallucinations, pensées délirantes ou manie, chez les enfants et les adolescents sans antécédents préalables de maladie psychotique ou maniaque. Si de tels symptômes surviennent, on doit tenir compte d'un rôle causal possible du stimulant, et l'arrêt du traitement peut être approprié. Dans une analyse cumulée de plusieurs études à court terme et contrôlées par placebo, de tels symptômes sont survenus chez environ 0,1 % (4 patients ayant subi des événements sur 3 482 exposés au méthylphénidate ou à l'amphétamine pendant plusieurs semaines à des doses habituelles) des patients traités par un stimulant comparativement à 0 chez les patients recevant un placebo.

- Dépistage du trouble bipolaire

On doit être particulièrement prudent quand on se sert de stimulants pour traiter le TDAH chez les patients qui souffrent de trouble bipolaire comorbide en raison d'une crainte d'une induction possible d'un épisode mixte/maniaque chez ces patients. Avant l'instauration du traitement par un stimulant, les patients qui présentent des symptômes dépressifs comorbides doivent faire l'objet d'un dépistage adéquat pour déterminer s'ils sont à risque de trouble bipolaire; un tel dépistage doit inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, notamment des antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

- Psychose préexistante

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

- Dépression

On ne doit pas utiliser BIPHENTIN pour traiter la dépression exogène ou endogène grave.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

- Fonction reproductive

Priapisme : Des érections prolongées et douloureuses nécessitant des soins médicaux immédiats (dont parfois une intervention chirurgicale) ont été signalées avec l'utilisation de préparations de méthylphénidate, tant chez les enfants que chez les adultes (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Le priapisme peut survenir quelque temps après l'instauration du traitement par le méthylphénidate, souvent à la suite d'une augmentation de la dose. Le priapisme s'est aussi manifesté pendant l'interruption du traitement par le méthylphénidate (congéls de médicaments ou arrêt du traitement). Les patients qui présentent une érection anormalement soutenue ou des érections fréquentes et douloureuses doivent obtenir des soins médicaux immédiats.

- Risque de tératogénicité

Il a été montré que le chlorhydrate de méthylphénidate avait des effets tératogènes chez des lapines ayant reçu des doses de 200 mg/kg/jour, ce qui représente environ 100 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en mg/kg et 40 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en mg/m<sup>2</sup> (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## Troubles vasculaires

Vasculopathie périphérique, dont le phénomène de Raynaud

Les stimulants utilisés pour traiter le TDAH, comme BIPHENTIN, sont associés à la vasculopathie périphérique, dont le phénomène de Raynaud. Les signes et les symptômes sont habituellement légers et intermittents; toutefois, on peut observer des séquelles très rares comme l'ulcération digitale et/ou la dégradation des tissus mous. Des effets de la vasculopathie périphérique, dont le phénomène de Raynaud, ont été signalés après la mise en marché à différents moments et à des doses thérapeutiques dans tous les groupes d'âge tout au long du traitement. Les signes et les symptômes s'atténuent généralement après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Il est nécessaire de porter une attention particulière aux changements digitaux lors d'un traitement contre le TDAH par des stimulants. Une évaluation clinique plus approfondie (p. ex., orientation vers un rhumatologue) pourrait être indiquée chez certains patients.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

On n'a pas mené d'études pour établir l'utilisation sécuritaire du méthylphénidate chez les femmes enceintes. BIPHENTIN ne doit donc être prescrit aux femmes enceintes que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

#### 7.1.2 Femmes qui allaitent

Des rapports de cas ont montré que le méthylphénidate passait dans le lait maternel, atteignant un rapport lait/plasma d'environ 2,5 (voir [10.3 Pharmacocinétique, Élimination](#)). On ne peut exclure un risque pour l'enfant allaité; par conséquent, des précautions s'imposent étant donné que de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Il faut donc choisir entre l'allaitement ou le traitement par BIPHENTIN après avoir soupesé les avantages de l'allaitement pour l'enfant et ceux du traitement pour la mère.

Un des rapports décrit le cas d'un nourrisson qui a présenté une perte de poids non précisée au cours de la période d'exposition pour ensuite se rétablir et prendre du poids après l'arrêt du traitement par le méthylphénidate par la mère.

#### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 6 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de BIPHENTIN chez les enfants de moins de 6 ans et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [1.1 Enfants](#)).

#### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de BIPHENTIN chez les personnes âgées et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [1.2 Personnes âgées](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité et l'efficacité de BIPHENTIN ont été étudiées chez les adultes (> 18 ans) et les enfants (de 6 à 18 ans). Les effets indésirables les plus fréquents signalés au cours des études cliniques chez au moins 10 % des patients étaient : céphalées, diminution de l'appétit, nervosité, insomnie, nausées, anxiété, sécheresse buccale, somnolence et labilité émotionnelle. Quatre effets indésirables graves, jugés comme étant non liés au médicament à l'étude, ont été signalés chez des enfants dans le cadre des études cliniques ou de l'utilisation à titre humanitaire de BIPHENTIN : trouble de l'adaptation avec trouble mixte des conduites et des émotions (n = 1), migraine déclenchée par une blessure (n = 1), appendicite (n = 1) et trouble de conversion (n = 1).

Bien qu'ils n'aient pas été signalés durant les études cliniques sur BIPHENTIN, des cas de mort subite sont survenus chez des enfants qui présentaient des anomalies cardiaques structurelles et d'autres problèmes cardiaques graves et qui prenaient des stimulants du SNC aux doses recommandées pour le TDAH, et des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde sont survenus chez des adultes traités par des stimulants du SNC aux doses recommandées. Bien qu'ils n'aient pas été signalés durant les études cliniques sur BIPHENTIN, les stimulants du SNC présentent un haut risque d'abus et de dépendance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

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

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Ainsi, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les effets indésirables chez les adultes atteints de TDAH ont été évalués au cours d'un essai canadien contrôlé et avec répartition aléatoire mené en comparaison avec un placebo. Un résumé des effets indésirables survenus à une fréquence de 1 % ou plus figure au [tableau 2](#), qui comprend tous les effets, qu'ils aient été considérés par l'investigateur clinique comme liés au médicament à l'étude ou non.

**Tableau 2 – Effets indésirables<sup>a</sup> signalés à une fréquence ≥ 1 % chez des adultes (> 18 ans) atteints de TDAH et traités par BIPHENTIN**

	<b>BIPHENTIN</b> n = 50 (%)	<b>Placebo</b> n = 50 (%)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Asthénie	8,0	10,0
Pyrexie	4,0	0,0
Douleur	2,0	6,0
Douleur thoracique	2,0	2,0
Blessure accidentelle	2,0	0,0
Odeur corporelle	2,0	0,0
Réaction allergique	2,0	0,0



	<b>BIPHENTIN</b> n = 50 (%)	<b>Placebo</b> n = 50 (%)
Frissons	0,0	2,0
Hernie	0,0	2,0
Syndrome grippal	0,0	2,0
Infection	0,0	4,0
<b>Troubles cardiovasculaires</b>		
Tachycardie	6,0	4,0
Palpitations	2,0	2,0
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Trouble de l'oreille	2,0	0,0
<b>Troubles oculaires</b>		
Altération de la vision	2,0	0,0
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	28,0	24,0
Acathisie	6,0	0,0
Étourdissements	4,0	2,0
Hypertension	4,0	2,0
Somnolence	2,0	4,0
Secousses musculaires	2,0	2,0
Névrose	2,0	0,0
Paresthésie	2,0	0,0
Vasodilatation	2,0	0,0
Trouble de la personnalité	0,0	2,0
Effet de rebond	0,0	2,0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diminution de l'appétit	26,0	6,0
Nausées	20,0	8,0
Sécheresse buccale	12,0	2,0
Douleur abdominale	4,0	6,0
Dyspepsie	4,0	4,0
Nausées et vomissements	2,0	0,0
Constipation	2,0	0,0
Vomissements	2,0	0,0
Diarrhée	0,0	6,0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Perte de poids	2,0	0,0
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	2,0	2,0
Myalgie	0,0	2,0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Nervosité	24,0	4,0
Insomnie	22,0	10,0
Anxiété	18,0	0,0
Labilité émotionnelle	10,0	2,0

	<b>BIPHENTIN</b> n = 50 (%)	<b>Placebo</b> n = 50 (%)
Dépression	8,0	2,0
Agitation	6,0	4,0
Pensées anormales	4,0	0,0
Dépersonnalisation	2,0	2,0
État confusionnel	2,0	0,0
Névrose	2,0	0,0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Rhinite	4,0	0,0
Toux	2,0	0,0
Pharyngite	2,0	0,0
Épistaxis	0,0	2,0
Hoquet	0,0	2,0
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Hyperhidrose	6,0	0,0
Ecchymoses	0,0	2,0
<b>Troubles vasculaires</b>		
Maladie vasculaire périphérique	2,0	0,0

<sup>a</sup>. Effets rapportés, quel que soit le lien de causalité déterminé par l'investigateur clinique.

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

Les effets indésirables chez les enfants (de 6 à 11 ans) et les adolescents (de 12 à 18 ans) atteints de TDAH ont été évalués dans le cadre de deux essais cliniques canadiens contrôlés et avec répartition aléatoire menés sur BIPHENTIN en comparaison avec un placebo et le méthylphénidate à libération immédiate (LI). Le [tableau 3](#) et le [tableau 4](#) énumèrent tous les effets indésirables survenus à une fréquence de 1 % ou plus, dans les deux essais, chez des enfants (de 6 à 11 ans) et des adolescents (de 12 à 18 ans), qu'ils aient été considérés par l'investigateur clinique comme liés au médicament à l'étude ou non.

**Tableau 3 – Effets indésirables<sup>a</sup> signalés à une fréquence ≥ 1 % chez des enfants (de 6 à 11 ans) atteints de TDAH et traités par BIPHENTIN**

	<b>BIPHENTIN</b> n = 68 (%)	<b>Méthylphénidate à LI</b> n = 69 (%)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Céphalées	11,8	8,8
Douleur abdominale	8,8	8,8
Douleur	2,9	1,5
Asthénie	1,5	2,9
Malaise	1,5	0,0
Frissons	1,5	4,4
Pyrexie	1,5	1,5
Hypersensibilité	1,5	0,0
Effet de rebond	4,4	1,5
Néoplasme (polype nasal bénin)	0,0	1,5
<b>Troubles oculaires</b>		
Altération de la vision	1,5	0,0
<b>Infections et infestations</b>		
Grippe	5,9	7,4
Infection	2,9	2,9
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Somnolence	11,8	4,4
Tic (verbal)	2,9	0,0
Trouble de l'élocution	2,9	1,5
Tic (moteur)	2,9	1,5
Étourdissements	1,5	0,0
Dépersonnalisation	0,0	1,5
Hallucinations	0,0	1,5
Hyperkinésie	0,0	1,5
Tremblements	0,0	1,5
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diminution de l'appétit	22,1	19,1
Nausées	5,9	2,9
Vomissements	2,9	1,5
Diarrhée	0,0	2,9
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Augmentation de l'appétit	2,9	0,0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	22,1	14,7
Nervosité	8,8	8,8
Apathie	7,4	4,4
Dépression	7,4	4,4
Labilité émotionnelle	2,9	8,8
Trouble obsessionnel-compulsif	2,9	2,9

	<b>BIPHENTIN</b> n = 68 (%)	<b>Méthylphénidate à LI</b> n = 69 (%)
Trouble du sommeil	1,5	2,9
Humeur euphorique	1,5	1,5
Anxiété	1,5	0,0
Stéréotypie	1,5	0,0
Agitation	0,0	1,5
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Pharyngite	2,9	2,9
Asthme	1,5	1,5
Toux	1,5	5,9
Rhinite	0,0	1,5
Bronchite	0,0	1,5
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée	5,9	2,9
Eczéma	1,5	0,0
Réaction de photosensibilité	1,5	0,0
Dyschromie	1,5	0,0
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	1,5	0,0
Vasodilatation	1,5	0,0
<b>Organes des sens</b>		
Conjonctivite	1,5	0,0
Lésion cornéenne	1,5	0,0
Otite moyenne	1,5	0,0

<sup>a</sup>. Effets rapportés, quel que soit le lien de causalité déterminé par l'investigateur clinique.

**Tableau 4 – Effets indésirables<sup>a</sup> signalés à une fréquence ≥ 1 % chez des adolescents (de 12 à 18 ans) atteints de TDAH et traités par BIPHENTIN**

	<b>BIPHENTIN</b> n = 40 (%)	<b>Méthylphénidate à LI</b> n = 40 (%)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Asthénie	2,5	2,5
Soif	0,0	2,5
Douleur	0,0	2,5
<b>Troubles cardiaques</b>		
Palpitations	2,5	0,0
Tachycardie	0,0	2,5
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	25,0	22,5
Somnolence	15,0	7,5
Étourdissements	7,5	10,0
Tic (vocal)	2,5	2,5
Vertiges	2,5	2,5

	<b>BIPHENTIN</b> n = 40 (%)	<b>Méthylphénidate à LI</b> n = 40 (%)
Syncope	0,0	2,5
Effet de rebond	0,0	2,5
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diminution de l'appétit	7,5	27,5
Douleur abdominale	5,0	10,0
Nausées	5,0	5,0
Augmentation de l'appétit	5,0	12,5
Vomissements	2,5	2,5
Diarrhée	2,5	0,0
<b>Infections et infestations</b>		
Grippe	7,5	7,5
Infection	0,0	2,5
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	2,5	2,5
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Pharyngite	5,0	2,5
Toux	0,0	5,0
Asthme	0,0	2,5
Sinusite	0,0	2,5
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Nervosité	27,5	25,0
Insomnie	7,5	12,5
Dépersonnalisation	7,5	0,0
Dépression	2,5	5,0
Labilité émotionnelle	5,0	5,0
Trouble du sommeil	2,5	2,5
Apathie	2,5	0,0
Trouble obsessionnel-compulsif	2,5	0,0
Anxiété	0,0	2,5
Névrose	0,0	2,5
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Prurit	0,0	2,5
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>		
Dysménorrhée	0,0	2,5

<sup>a</sup>. Effets rapportés, quel que soit le lien de causalité déterminé par l'investigateur clinique.

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

On n'a signalé aucun effet indésirable survenu chez < 1 % des adultes dans l'essai clinique sur BIPHENTIN.

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

On n'a signalé aucun effet indésirable survenu chez < 1 % des enfants (de 6 à 11 ans) dans les essais cliniques sur BIPHENTIN.

On n'a signalé aucun effet indésirable survenu chez < 1 % des adolescents (de 12 à 17 ans) dans les essais cliniques sur BIPHENTIN.

Après sa mise en marché, BIPHENTIN (10 à 40 mg) a fait l'objet de deux essais cliniques contrôlés par placebo, d'une durée de 1 semaine, dans une population pédiatrique : l'un chez des enfants de 6 à 12 ans, et l'autre chez des enfants et adolescents de 6 à 17 ans. Les deux essais ont été menés chez un total de 256 patients atteints de TDAH. Au cours de ces essais, les effets suivants ont aussi été signalés avec BIPHENTIN :

*Examens* : élévation du taux sanguin de créatine-phosphokinase, allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme

*Troubles du métabolisme et de la nutrition* : diminution de l'appétit

*Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif* : raideur musculosquelettique

*Troubles du système nerveux* : léthargie

*Troubles psychiatriques* : pleurs, irritabilité, trouble oppositionnel avec provocation, hyperactivité psychomotrice, tendance à pleurer constamment

### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

- Comportement et idées suicidaires

Des événements liés au suicide, notamment des suicides, des tentatives de suicide et des idées suicidaires, ont été signalés après la mise en marché chez des patients prenant des médicaments contre le TDAH. Dans certains de ces cas, des affections comorbides peuvent avoir contribué à la survenue de l'événement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique, Comportement et idées suicidaires](#)).

- Effets indésirables signalés avec les préparations de chlorhydrate de méthylphénidate

La nervosité et l'insomnie sont les effets indésirables les plus courants signalés avec les préparations de méthylphénidate. D'autres effets comprennent les suivants : hypersensibilité (notamment éruptions cutanées, urticaire, fièvre, arthralgie, dermatite exfoliatrice, érythème multiforme avec signes histopathologiques de vascularite nécrosante, purpura thrombocytopénique); insuffisance hépatique aiguë; douleur abdominale; anémie; angine; anorexie; changements de tension artérielle et de pouls, à la hausse et à la baisse; bradycardie; somnolence; céphalées; leucopénie; nausées; pancréatite; syndrome de Stevens-Johnson; mort cardiaque subite; tachycardie; perte de poids durant un traitement prolongé. Il y a eu de rares rapports de syndrome de Gilles de la Tourette. On a également signalé une psychose toxique.

Les effets suivants ont aussi été signalés avec les préparations de méthylphénidate, y compris BIPHENTIN :

Alopécie, œdème de Quincke, vision trouble, convulsions, étourdissements, dyskinésie, érythème, bouffées de chaleur, hallucinations, incontinence, mydriase, trouble psychotique, tremblements, trismus, phénomène de Raynaud, épistaxis, réaction anaphylactique, réaction de photosensibilité, coloration anormale de la peau, odeur de la peau inhabituelle, crampes musculaires, mouvements choréo-athétosiques, présyncope, somnambulisme, dysphémie, humeur euphorique, troubles visuels, difficultés d'accommodation, vasodilatation, arythmies cardiaques, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG), baisse de l'attention soutenue, dermatillomanie, hallucinations, comportement impulsif, logorrhée, trouble obsessionnel-compulsif, onychophagie, comportements autodestructeurs, anomalies de la pensée, anémie aplasique, pancytopénie, leucopénie, thrombocytopénie, hypoglycémie, rhabdomyolyse, humeur dépressive transitoire et priapisme.

Bien qu'une relation causale claire n'ait pas été établie, on a signalé les effets suivants chez les patients prenant des préparations de méthylphénidate : cas de fonction hépatique anormale (allant, par exemple, d'une élévation du taux des transaminases au coma hépatique); cas isolés d'artérite cérébrale et/ou d'occlusion et gynécomastie. De très rares cas de syndrome neuroleptique malin (SNM) ont été signalés et dans la plupart d'entre eux, les patients recevaient en même temps un traitement associé au SNM. Un rapport isolé a fait état d'un garçon de dix ans qui avait pris du méthylphénidate pendant environ 18 mois et qui a subi un événement ressemblant à un SNM moins de 45 minutes après l'ingestion de sa première dose de venlafaxine. Il est incertain si ce cas représentait une interaction médicamenteuse, une réaction à l'un ou l'autre médicament pris séparément, ou un événement de toute autre cause.

## 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](#)).
- Administration concomitante de clonidine; voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Clonidine](#).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Compte tenu de la possibilité d'élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre BIPHENTIN avec des médicaments ayant des effets pharmacologiques semblables.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

#### Alcool

Il faut conseiller aux patients traités par BIPHENTIN d'éviter de prendre de l'alcool pendant le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

L'alcool peut exacerber les effets indésirables de BIPHENTIN sur le système nerveux central. L'alcool peut induire la production de méthylphénidate. La quantité de méthylphénidate produite est proportionnelle à la concentration d'alcool dans le sang.

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

- Antihypertenseurs

Le méthylphénidate peut diminuer l'efficacité des médicaments servant à traiter l'hypertension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

- Antipsychotiques

Puisque l'une des actions principales du méthylphénidate est l'augmentation des taux de dopamine extracellulaire, BIPHENTIN peut être associé à des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est administré en association avec certains antipsychotiques. La prudence est de mise chez les patients recevant à la fois BIPHENTIN et un antipsychotique, puisque des symptômes extrapyramidaux pourraient se manifester lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance ou lors de l'ajustement de la dose de l'un des médicaments ou des deux.

- Clonidine

Des effets indésirables graves, y compris la mort subite, ont été signalés dans les cas d'utilisation concomitante avec la clonidine. Aucun lien de causalité n'a pu être établi en raison des données insuffisantes.

- Vasopresseurs

En raison d'augmentations possibles de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, BIPHENTIN doit être utilisé avec prudence avec d'autres médicaments ayant des effets similaires.

- Inhibition du métabolisme de certains médicaments par le méthylphénidate

Les études pharmacologiques réalisées chez l'humain ont indiqué que le méthylphénidate peut inhiber le métabolisme :

- des anticoagulants coumariniques (p. ex., warfarine);
- des anticonvulsivants (p. ex., phénobarbital, phénytoïne, primidone);
- de certains antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine).

Il faut parfois réduire les doses de ces médicaments quand ils sont administrés de façon concomitante avec le méthylphénidate. Quand on instaure ou arrête un traitement concomitant par le méthylphénidate, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie et de surveiller les concentrations plasmatiques de ces médicaments (ou, dans le cas des anticoagulants coumariniques, les temps de coagulation).

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Le méthylphénidate est contre-indiqué pendant le traitement par des inhibiteurs de la monoamine oxydase, ainsi que pendant au moins 14 jours après l'arrêt d'un tel traitement (des crises d'hypertension pourraient en résulter). Les mêmes précautions s'imposent avec BIPHENTIN (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).



- **Médicaments sérotoninergiques**

L'utilisation concomitante du méthylphénidate et de médicaments sérotoninergiques n'est pas recommandée, car elle peut entraîner l'apparition du syndrome sérotoninergique, bien que rarement. Parmi les médicaments sérotoninergiques, on compte les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques (ATC), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> de la sérotonine (triptans) et les antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Si un traitement concomitant par BIPHENTIN et d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une observation étroite du patient est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Syndrome sérotoninergique/toxicité sérotoninergique](#)). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, il faut immédiatement cesser d'administrer BIPHENTIN (et les médicaments sérotoninergiques) et instaurer un traitement approprié.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Une étude pharmacocinétique n'a montré aucune différence significative quant à la vitesse et au degré d'absorption du médicament selon que les patients avaient mangé ou qu'ils étaient à jeun (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)). BIPHENTIN peut être pris avec ou sans nourriture. Toutefois, la prise concomitante de nourriture a des effets variables sur l'exposition au méthylphénidate. Par conséquent, une routine matinale doit être établie en ce qui concerne le contenu et l'heure du repas, afin d'assurer une efficacité et une innocuité constantes (voir [4.4 Administration](#)).

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

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

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

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central (SNC). Le mode d'action des stimulants dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) n'est pas encore parfaitement compris, mais on pense qu'ils agissent principalement par des mécanismes indirects, notamment la libération de dopamine et de noradrénaline des réserves neuronales, et l'inhibition du recaptage des neurotransmetteurs.

Il existe certaines preuves donnant à penser que le mécanisme par lequel le méthylphénidate produit ses effets mentaux et comportementaux chez l'enfant est lié à un blocage dépendant de la dose du transporteur de la dopamine et à une augmentation de la dopamine extracellulaire. Bien que les preuves relatives à la façon dont ces effets sont liés à l'affection du SNC ne soient pas concluantes, il est probable qu'une augmentation de l'activité du transporteur de la dopamine fait partie de la base mécaniste sous-jacente du TDAH.

Les propriétés pharmacologiques du méthylphénidate sont semblables à celles des amphétamines. Toutefois, contrairement aux amphétamines, le méthylphénidate est un léger stimulant du SNC ayant des effets plus dominants sur les activités mentales que motrices.

Le méthylphénidate augmente les concentrations extracellulaires de dopamine et de noradrénaline en inhibant leur recaptage neuronal, et est aussi un inhibiteur de la monoamine oxydase.

Les symptômes comportementaux et cognitifs dans le TDAH et leur réponse aux stimulants sont considérés comme un reflet de l'activité des systèmes dopaminergique et noradrénergique. Les sites de liaison du transporteur de la dopamine augmentent dans le cerveau des patients atteints de TDAH, et il existe des preuves d'un fondement génétique pour ce fait. On a constaté que le méthylphénidate entraîne une augmentation de la dopamine extracellulaire dans le cerveau humain et une réduction du nombre de sites de liaison du transporteur de la dopamine chez les patients atteints de TDAH.

## 10.2 Pharmacodynamie

Le méthylphénidate existe sous la forme d'isomères érythro et thréo, mais seulement l'isomère thréo exerce des effets stimulants moteurs. Le fait que les deux isomères inhibent la monoamine oxydase permet de penser que cette activité n'est pas un mécanisme d'action primaire de l'isomère dl-thréo en utilisation clinique dans le TDAH.

Le méthylphénidate dl-thréo affiche une pharmacocinétique énantiosélective. Après l'administration du dl-méthylphénidate, les concentrations plasmatiques de d-méthylphénidate sont plus élevées que celles du l-méthylphénidate, en raison du métabolisme présystémique préférentiel du l-énantiomère en acide l-ritalinique. De plus, la présence du d-énantiomère inhibe la conversion du l-énantiomère en acide ritalinique.

BIPHENTIN est une préparation de méthylphénidate à libération modifiée à prendre une fois par jour, qui utilise la technologie MLR<sup>®</sup> de libération multicouche en granules : une proportion de 40 % de la dose est libérée de façon immédiate, et une proportion de 60 % est libérée de façon graduelle. Les données issues des essais cliniques donnent à penser que l'administration une fois par jour (le matin) de BIPHENTIN améliore les paramètres comportementaux et cognitifs chez les adultes de même que chez les enfants de plus de 6 ans, ces phénomènes se manifestant dans l'heure qui suit l'administration et persistant jusqu'au soir (voir [14.1 Études cliniques sur l'efficacité et l'innocuité, Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité \[TDAH\]](#)).

## 10.3 Pharmacocinétique

### Absorption :

Le méthylphénidate est rapidement et largement absorbé après administration orale – les concentrations sanguines de pointe sont atteintes en 1 à 3 heures.

Dans une étude à dose unique réalisée auprès de sujets adultes volontaires en santé, BIPHENTIN (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée à 20 mg) a été pleinement biodisponible comparativement à deux doses distinctes de 10 mg d'une préparation de référence à libération immédiate (Ritalin<sup>®</sup>), que les sujets aient été à jeun ou non (aire sous la courbe au temps t [ASC<sub>t</sub>] relative de 96 % et de 107 %, respectivement). L'ASC relative partielle était de 73,67 % et de 97,14 % pour les segments temporels de 0 à 3 heures (à jeun) et de 0 à 4 heures (avec des aliments), respectivement. Dans une étude à dose unique réalisée chez de jeunes enfants (de 6 à 12 ans) atteints de TDAH, BIPHENTIN, administré à une dose égale à la dose de méthylphénidate du patient avant l'étude (dose moyenne de 38,6 mg), à la suite d'un déjeuner d'enfant typique, a été pleinement biodisponible comparativement à la même dose quotidienne de méthylphénidate à libération immédiate (Ritalin<sup>®</sup>) administrée en deux doses distinctes (ASC<sub>t</sub> relative de 101 %). L'ASC relative partielle était de 93,69 % pour le segment temporel de 0 à 4 heures.

BIPHENTIN a été conçu comme une solution de rechange à des doses distinctes de méthylphénidate à libération immédiate en offrant un profil de concentration plasmatique en fonction du temps en deux phases lorsqu'il est administré en dose unique. La vitesse d'augmentation de la concentration plasmatique du méthylphénidate a été semblable avec la préparation à libération contrôlée et la préparation à libération immédiate. Chez les adultes, la concentration de pointe initiale a été atteinte 1,7 heure après l'administration de la dose de BIPHENTIN et 1,8 heure après celle de la dose de la préparation à libération immédiate, lors d'une administration à jeun, de même que 2,0 heures et 2,5 heures après l'administration de la dose, respectivement, lors d'une administration avec des aliments. La concentration maximale initiale ( $C_{max}$ ) obtenue avec la préparation à libération contrôlée a été de 76 % (à jeun) et de 84 % (avec des aliments) par rapport à celle obtenue avec le méthylphénidate à libération immédiate. Chez les jeunes enfants traités pour le TDAH à l'aide du méthylphénidate, la concentration de pointe initiale a été atteinte 2,6 heures après l'administration de la dose de BIPHENTIN et 2,1 heures après celle de la dose de la préparation à libération immédiate, lorsque les deux agents étaient administrés à des doses égales aux doses d'entretien des enfants avant l'étude. La concentration maximale initiale obtenue avec la préparation à libération contrôlée a été de 79 % par rapport à celle obtenue avec le méthylphénidate à libération immédiate.

#### **Distribution :**

Dans le sang, le méthylphénidate et ses métabolites sont distribués entre le plasma (57 %) et les érythrocytes (43 %). Le méthylphénidate et ses métabolites affichent une faible liaison aux protéines plasmatiques (environ 15 %).

#### **Métabolisme :**

La principale voie métabolique du méthylphénidate est la déstérification en un métabolite inactif, l'acide ritalinique (acide  $\alpha$ -phényl-2-pipéridine acétique), qui représente de 60 à 81 % de la dose administrée, et en acide 6-oxy- $\alpha$ -phényl-2-pipéridine acétique (de 9 à 12 % de la dose administrée). Le médicament inchangé compte pour moins de 1 % de la dose administrée. Le métabolisme de premier passage entraîne une biodisponibilité absolue de 30 % avec de vastes différences interindividuelles (de 11 à 52 %).

#### **Élimination :**

Le méthylphénidate est excrété presque entièrement dans l'urine. Après administration par voie orale de méthylphénidate radiomarqué chez l'être humain, on a retrouvé environ 90 % de la radioactivité dans l'urine. Le principal métabolite dans l'urine était l'acide ritalinique, lequel représentait environ 80 % de la dose (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#)).

Le méthylphénidate est éliminé du plasma avec une demi-vie moyenne de 2,4 heures chez l'enfant et de 2,1 heures chez l'adulte. La clairance systémique apparente, pour une dose de 0,3 mg/kg, est de 10,2 et de 10,5 L/h/kg chez l'enfant et l'adulte, respectivement. Ces données indiquent que le comportement pharmacocinétique du méthylphénidate chez l'enfant hyperactif est semblable à celui qui s'observe chez des adultes normaux. Le volume de distribution apparent du méthylphénidate chez l'enfant est d'environ 20 L/kg, avec une variabilité substantielle (de 11 à 33 L/kg).

#### **Populations particulières et états pathologiques**

- **Enfants :** La pharmacocinétique de BIPHENTIN n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 6 ans; BIPHENTIN ne doit donc pas être utilisé dans cette population de patients.

- **Personnes âgées** : On ne dispose pas de données sur l'utilisation de BIPHENTIN chez les patients âgés de plus de 65 ans.
- **Grossesse et allaitement** : L'excrétion de méthylphénidate dans le lait maternel a été notée dans deux rapports de cas, où la dose relative du nourrisson a été calculée à  $\leq 0,2$  % de la dose de la mère ajustée en fonction du poids.
- **Insuffisance hépatique** : BIPHENTIN n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : Les données concernant l'utilisation de méthylphénidate chez des patients présentant une insuffisance rénale sont limitées. Puisque la clairance rénale ne joue pas un rôle important dans l'élimination du méthylphénidate et étant donné que l'acide ritalinique est un métabolite inactif, l'insuffisance rénale devrait avoir peu d'effet sur la pharmacocinétique de BIPHENTIN.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver dans un endroit frais et sec, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Garder BIPHENTIN dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune précaution particulière de manipulation ne s'impose.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

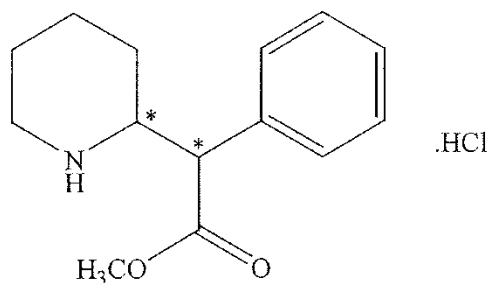
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de méthylphénidate

Nom chimique : chlorhydrate de méthyl  $\alpha$ -phényl- $\alpha$ -(2-pipéridyl) acétate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{14}H_{19}NO_2HCl$ , 269,77 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de méthylphénidate est une poudre blanche, inodore et cristalline. Les solutions sont acides au papier tournesol. Il est franchement soluble dans l'eau et le méthanol, soluble dans l'alcool, et légèrement soluble dans le chloroforme et l'acétone. Son pKa est de 8,9 et son point de fusion, de 224 à 226 °C.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques sur l'efficacité et l'innocuité

##### Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

BIPHENTIN® (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) a fait l'objet de quatre essais à double insu, contrôlés par substance active et par placebo, menés auprès d'enfants (> 6 ans) et d'adultes qui répondaient aux critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'*American Psychiatric Association*, 4<sup>e</sup> édition (DSM-IV), pour le TDAH.

**Tableau 5 – Résumé des données démographiques des études cliniques menées chez des enfants ≥ 6 ans atteints de TDAH**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Essai 1 (022-004)	Avec répartition aléatoire, à double insu et avec permutation vs méthylphénidate à LI	De 10 à 60 mg/jour <sup>a</sup> , voie orale, De 5 à 11 semaines <sup>b</sup>	90	11,0 (de 6,4 à 17,5) ans	M = 74 F = 16
Essai 2 (022-005)	Avec répartition aléatoire, à double insu et avec permutation vs méthylphénidate à LI vs placebo	De 20 à 60 mg/jour <sup>c</sup> , voie orale, 3 semaines <sup>d</sup>	17*	11.3 (de 6,8 à 15,3) ans	M = 15 F = 2
Essai 3 (RP-BP-EF001)	Avec répartition aléatoire, à double insu et avec permutation et évaluation en classe vs placebo	De 15 à 40 mg/jour <sup>e</sup> , voie orale, De 4 à 6 semaines <sup>f</sup>	22	8,8 (de 6,0 à 12,0) ans	M = 12 F = 10

<sup>a</sup> Les doses de BIPHENTIN et de méthylphénidate à libération immédiate (LI) ont été ajustées à chaque phase de l'essai et les doses finales moyennes étaient très similaires ( $32,0 \pm 8,4$  mg et  $32,5 \pm 8,6$  mg/jour, respectivement).

<sup>b</sup> Représente la période d'ajustement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal (de 1 à 3 semaines), suivie de la prise d'une dose stable pendant 1 semaine, puis d'un traitement de 2 semaines à cette dose; permutation des traitements avec période d'ajustement (de 1 à 3 semaines) suivie d'un traitement de 2 semaines.

<sup>c</sup> Les patients respectivement sous BIPHENTIN et sous méthylphénidate à libération immédiate (LI) ont permuté à la même dose quotidienne totale (moyenne de  $31,2 \pm 11,7$  mg) qui était basée sur leur dose de méthylphénidate antérieure à l'essai (ou sur le poids corporel, s'ils ne prenaient pas de méthylphénidate).

<sup>d</sup> Représente la période d'administration de 1 semaine pour chaque traitement

<sup>e</sup> Les patients respectivement sous BIPHENTIN et sous placebo ont permuté à la même dose quotidienne totale, d'après la période d'ajustement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal.

<sup>f</sup> Représente la période d'ajustement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal (de 2 à 4 semaines), suivie de la prise à double insu d'une dose optimale d'un agent actif ou d'un placebo pendant 1 semaine aboutissant à une évaluation en classe de 12 heures, puis de la prise à double insu d'une dose optimale de l'autre agent (comparateur actif ou placebo) pendant 1 semaine aboutissant à une seconde évaluation en classe de 12 heures.

\* 18 inscrits, 17 évaluables

**Tableau 6 – Résumé des données démographiques des études cliniques menées chez des adultes > 18 ans atteints de TDAH**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Essai 4 (022-008)	Avec répartition aléatoire, à double insu et avec permutation vs placebo	De 10 à 80 mg/jour, voie orale De 5 à 11 semaines <sup>a</sup>	50	37,2 (de 18,8 à 57,1) ans	M = 32 F = 18

<sup>a</sup> Représente la période d'ajustement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal (de 1 à 3 semaines), suivie de la prise d'une dose stable pendant 1 semaine, puis d'un traitement de 2 semaines à cette dose; permutation des traitements avec période d'ajustement (de 1 à 3 semaines) suivie d'un traitement de 2 semaines.

#### 14.2 Résultats des études

**Tableau 7 – Résultats de l'essai 1 (022-004) menée chez des enfants ≥ 6 ans atteints de TDAH**

Principaux critères d'évaluation	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (placebo ou comparateur actif)
Impressions cliniques globales de l'investigateur <i>(amélioration globale allant de très bonne amélioration [1] à bien pire [7])</i>	BIPHENTIN 2,3 ± 1,1 73,1 % évalués comme ayant montré une « bonne amélioration » ou une « très bonne amélioration »	Méthylphénidate à LI 2,3 ± 1,3 81,0 % évalués comme ayant montré une « bonne amélioration » ou une « très bonne amélioration »
	(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, $p = 0,1684$ )	
Échelle d'évaluation de Conners – Parents <i>(score T de l'indice du TDAH)</i>  (évaluation effectuée environ 12 heures après la dose du matin)	Départ 70,4 ± 10,2 BIPHENTIN 56,6 ± 10,9 ( $p = 0,0001$ )	Départ 70,4 ± 10,2 Méthylphénidate à LI 56,8 ± 11,0 ( $p = 0,0001$ )
	(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, $p = 0,6635$ )	
Échelle d'évaluation de Conners – Enseignants <i>(score T de l'indice du TDAH)</i>  (score combiné du comportement du matin et de l'après-midi)	Départ 67,2 ± 10,6 BIPHENTIN 56,3 ± 10,2 ( $p = 0,0001$ )	Départ 67,2 ± 10,6 Méthylphénidate à LI 52,8 ± 8,5 ( $p = 0,0001$ )
	(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, $p = 0,0002$ )	

**Tableau 8 – Résultats de l’essai 2 (022-005) menée chez des enfants ≥ 6 ans atteints de TDAH**

Principaux critères d'évaluation	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (placebo ou comparateur actif)
Impressions cliniques globales de l'investigateur (amélioration globale allant de très bonne amélioration [1] à bien pire [7])	Placebo 3,88 ± 1,5	Placebo 3,88 ± 1,5
	BIPHENTIN 2,0 ± 0,8 ( <i>p</i> = 0,0001)	Méthylphénidate à LI 2,31 ± 1,3 ( <i>p</i> = 0,0006)
(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, <i>p</i> = 0,4324)		
Paradigme du signal d'arrêt (temps de réaction au signal d'arrêt [ms]) <sup>b</sup>	Placebo 372,2 ± 167,8	Placebo 372,2 ± 167,8
	BIPHENTIN 247,1 ± 106,4 ( <i>p</i> = 0,0001)	Méthylphénidate à LI 261,6 ± 146,1 ( <i>p</i> = 0,0005)
(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, <i>p</i> = 0,3245)		
Échelle d'évaluation IOWA de Connors (score d'inattention/hyperactivité) <sup>b</sup>  (score moyen sur 10 heures après la dose du matin)	Placebo 5,4 ± 3,6	Placebo 5,4 ± 3,6
	BIPHENTIN 2,4 ± 2,9 ( <i>p</i> = 0,0001)	Méthylphénidate à LI 1,3 ± 0,9 ( <i>p</i> = 0,0001)
(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, <i>p</i> = 0,2806)		
Test de performance continue (erreurs d'omission) <sup>b</sup>	Placebo 60,0 ± 41,5	Placebo 60,0 ± 41,5
	BIPHENTIN 47,4 ± 50,9 ( <i>p</i> = 0,0039)	Méthylphénidate à LI 31,0 ± 22,6 ( <i>p</i> = 0,0001)
(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, <i>p</i> = 0,2796)		
Test arithmétique (nombre complété; nombre correct; pourcentage correct)	Placebo 22,88; 17,59; 75,81	Placebo 22,88; 17,59; 75,81
	BIPHENTIN 25,15; 20,53; 81,21 ( <i>p</i> = 0,0663; <i>p</i> = 0,0222; <i>p</i> = 0,0352)	Méthylphénidate à LI 25,97; 20,65; 77,48 ( <i>p</i> = 0,0163; <i>p</i> = 0,0151; <i>p</i> = 0,3585)
(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, <i>p</i> = 0,5124; <i>p</i> = 0,8603; <i>p</i> = 0,2032)		

<sup>a</sup> BIPHENTIN a été administré en une dose matinale unique alors que le méthylphénidate à libération immédiate a été administré à la même dose quotidienne, en deux doses égales le matin et à l'heure du dîner.

<sup>b</sup> Des améliorations par rapport au placebo ont été notées en moins d'une heure sous BIPHENTIN et elles ont persisté jusqu'au début de la soirée.



**Tableau 9 – Résultats de l’essai 3 (RP-BP-EF001) menée chez des enfants ≥ 6 ans ou ≤ 12 ans atteints de TDAH\***

Principaux critères d'évaluation	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (placebo ou comparateur actif)
Score SKAMP total (moyenne [méthode des moindres carrés] du score par élément pour toutes les évaluations suivant l'administration [heures 1 à 12])	BIPHENTIN <sup>a</sup> 1,32	Placebo : 2,18
	(BIPHENTIN vs placebo, $p = 0,0001$ )	
Score SKAMP total (moyenne [méthode des moindres carrés] du score par élément à toutes les évaluations suivant l'administration)  [critère d'évaluation secondaire clé prédéterminé]	BIPHENTIN <sup>a</sup>	Placebo
	Heure 1 0,76	Heure 1 1,41
	Heure 2 1,01	Heure 2 1,90
	Heure 3 1,29	Heure 3 2,25
	Heure 4,5 1,33	Heure 4,5 2,29
	Heure 6 1,43	Heure 6 2,32
	Heure 7,5 1,25	Heure 7,5 2,38
	Heure 9 1,66	Heure 9 2,35
	Heure 10,5 1,48	Heure 10,5 2,21
	Heure 12 1,56	Heure 12 2,60
(BIPHENTIN <sup>a</sup> vs placebo, $p \leq 0,05$ dans tous les cas)		

\* Un score SKAMP total peu élevé dénote une amélioration.

<sup>a</sup> BIPHENTIN a été administré en une dose unique optimisée, le matin.

**Tableau 10 – Résultats de l'essai 4 (022-008) menée chez des adultes ≥ 18 ans atteints de TDAH**

Principaux critères d'évaluation	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (placebo ou comparateur actif)
Impressions cliniques globales de l'investigateur (amélioration globale allant de très bonne amélioration [1] à bien pire [7])	BIPHENTIN <sup>a</sup> 2,6 ± 1,0 48,7 % évalués comme ayant montré une « bonne amélioration » ou une « très bonne amélioration »	Placebo 3,7 ± 1,4 23,0 % évalués comme ayant montré une « bonne amélioration » ou une « très bonne amélioration »
	(BIPHENTIN <sup>a</sup> vs placebo, $p = 0,0015$ )	
Échelle d'évaluation du TDAH de Conners chez l'adulte – Soi-même (score T de l'indice du TDAH)	Départ 72,3 ± 8,2 BIPHENTIN <sup>a</sup> 60,1 ± 12,7	Départ 72,3 ± 8,2 Placebo 66,9 ± 12,5
	(BIPHENTIN <sup>a</sup> vs placebo, $p = 0,0083$ )	
Échelle d'évaluation du TDAH de Conners chez l'adulte – Observateur (score T de l'indice du TDAH)	Départ 73,4 ± 6,8 BIPHENTIN <sup>a</sup> 62,5 ± 13,4	Départ 73,4 ± 6,8 Placebo 66,6 ± 14,1
	(BIPHENTIN <sup>a</sup> vs placebo, $p = 0,1404$ )	

<sup>a</sup> BIPHENTIN a été administré en une dose unique optimisée, le matin.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Génotoxicité :** Le méthylphénidate n'a pas été mutagène selon les épreuves de dosage des salmonelles. Les études d'épidémiologie sur le méthylphénidate n'ont révélé aucune preuve d'un effet cancérigène chez l'humain.

**Cancérogénicité :** Des études de toxicologie et de cancérogénicité sur le chlorhydrate de méthylphénidate ont été effectuées chez des rats et des souris. On a administré le méthylphénidate pendant 2 ans à des doses de 0, 100, 500 ou 1 000 ppm dans l'alimentation de rats et de 0, 50, 250 et 500 ppm à des souris. La quantité moyenne estimée de méthylphénidate consommé par jour était de 4 à 47 mg/kg/jour pour les rats et de 5 à 67 mg/kg/jour pour les souris. Une augmentation des tumeurs bénignes du foie et une hausse du poids du foie ont été observées chez les souris à la dose élevée. Aucune incidence accrue de néoplasmes n'a été observée chez les rats.

**Toxicologie reproductive et développementale :** Une étude de toxicité reproductive chez des souris a démontré que des doses de 18, de 75 et de 160 mg/kg/jour n'ont pas entraîné de changements des paramètres de la reproduction, malgré des changements du poids du foie et du poids corporel des mâles.

Dans les études menées chez l'animal, aucun effet tératogène n'a été observé chez des rats à une dose de 75 mg/kg/jour, qui est 62,5 et 13,5 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/kg et de mg/m<sup>2</sup> respectivement. Dans une autre étude, cependant, le méthylphénidate s'est révélé tératogène chez des lapins à une dose de 200 mg/kg/jour, qui est environ 100 et 40 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/kg et de mg/m<sup>2</sup> respectivement.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### ◇ BIPHENTIN®

#### Capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **BIPHENTIN®** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **BIPHENTIN** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Pharmacodépendance**  
**Comme les autres stimulants, BIPHENTIN est associé à un risque d'abus. Vous pourriez donc développer une dépendance à BIPHENTIN ou avoir besoin d'une plus grosse dose pour obtenir le même effet.**

#### Pourquoi utilise-t-on BIPHENTIN?

- BIPHENTIN est un traitement administré une fois par jour pour le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants âgés de 6 ans ou plus, les adolescents et les adultes.

#### **BIPHENTIN N'est PAS recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.**

Le traitement par BIPHENTIN, ou d'autres stimulants, doit être associé à d'autres mesures, notamment un soutien psychologique ainsi que des mesures éducatives et sociales, dans le cadre d'un programme de traitement global.

#### Comment BIPHENTIN agit-il?

BIPHENTIN appartient à un groupe de médicaments appelés « stimulants du système nerveux central ». Son action dans le cerveau n'est pas entièrement comprise. BIPHENTIN aide à augmenter l'attention et à réduire l'impulsivité et l'hyperactivité chez les patients atteints de TDAH. Il est conçu pour être pris en une seule dose le matin pour aider à soulager les symptômes du TDAH en libérant l'ingrédient actif, le chlorhydrate de méthylphénidate, dans la circulation, tôt le matin et plus tard dans la journée.

#### Quels sont les ingrédients de BIPHENTIN?

Ingrédient(s) médicinal(aux) : chlorhydrate de méthylphénidate

Ingrédients non médicinaux : citrate de triéthyle, copolymère ammonio-méthacrylate (type B), copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, dioxyde de titane, gélatine, granules de sucre, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol et talc.

De plus, l'enrobage des capsules contient les colorants suivants :

- 10 mg : FD&C bleu n° 1.
- 15 mg : D&C rouge n° 28, D&C jaune n° 10, FD&C rouge n° 40.
- 20 mg : D&C rouge n° 33, D&C jaune n° 10.
- 30 mg : FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 3.
- 40 mg : D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40.
- 50 mg : D&C jaune n° 10, FD&C vert n° 3.
- 60 mg : oxyde de fer noir.
- 80 mg : FD&C rouge n° 40, FD&C jaune n° 6, D&C jaune n° 10.

**BIPHENTIN se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Capsules à libération contrôlée : 10 mg (bleu turquoise pâle), 15 mg (orange), 20 mg (jaune), 30 mg (bleu violet), 40 mg (rose), 50 mg (vert pâle), 60 mg (gris fer) et 80 mg (orange rougeâtre).

**N'utilisez pas BIPHENTIN dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique au chlorhydrate de méthylphénidate, à tout autre stimulant du système nerveux central ou à tout autre ingrédient de BIPHENTIN;
- vous avez déjà présenté des troubles cardiaques comme une crise cardiaque, un rythme cardiaque irrégulier, une douleur thoracique, une insuffisance cardiaque, une maladie cardiaque ou si vous êtes né avec un trouble cardiaque;
- vous êtes en proie à l'anxiété, à la tension ou à l'agitation;
- vous souffrez de glaucome (augmentation de la pression oculaire);
- vous présentez des antécédents personnels ou familiaux de tics moteurs (mouvements involontaires difficiles à contrôler et répétés de n'importe quelle partie du corps), de tics verbaux (répétition difficile à contrôler de sons ou de mots) ou de syndrome de Gilles de la Tourette;
- vous souffrez d'hypertension artérielle modérée ou sévère;
- vous souffrez d'un durcissement des artères;
- vous présentez une hyperactivité de la glande thyroïde;
- vous prenez ou avez pris récemment (dans les 14 derniers jours) tout médicament de la famille des inhibiteurs de la monoamine oxydase, qui comprend notamment la phénelzine, la tranylcypromine et le moclobémide;
- vous avez des antécédents de toxicomanie.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir BIPHENTIN, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- avez une tension artérielle légèrement élevée, des problèmes cardiaques ou des anomalies cardiaques comme un défaut anatomique grave;
- avez des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque;
- souffrez de problèmes de la glande thyroïde;
- avez déjà présenté des crises convulsives ou des anomalies de l'électroencéphalogramme (mesure de l'activité cérébrale);
- faites des activités ou des exercices très intenses;

- souffrez de problèmes de santé mentale ou avez des antécédents familiaux de problèmes de santé mentale, notamment :
  - psychose
  - manie
  - trouble bipolaire
  - dépression
  - agressivité
  - suicide
- buvez de l'alcool ou avez des antécédents d'alcoolisme. Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant votre traitement par BIPHENTIN;
- présentez des problèmes de circulation dans les doigts et les orteils qui se manifestent notamment par un engourdissement, une sensation de froid ou de la douleur (aussi connus sous le nom de « phénomène de Raynaud »);
- êtes enceinte ou envisagez de le devenir (on ne doit pas utiliser BIPHENTIN pendant la grossesse);
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter; BIPHENTIN peut passer dans le lait maternel. Vous devez consulter votre professionnel de la santé pour déterminer si vous devez vous abstenir d'allaiter ou cesser de prendre BIPHENTIN;
- prenez d'autres médicaments contre le TDAH ou la dépression.

### **Autres mises en garde**

#### **Conduite de véhicules ou utilisation de machines**

BIPHENTIN peut altérer la capacité à conduire et à utiliser des outils et des machines pouvant être dangereux. Vous ne devez pas conduire ni utiliser d'outils et de machines avant de connaître les effets que BIPHENTIN a sur vous.

#### **Dépendance et tolérance**

Comme les autres stimulants, BIPHENTIN est associé à un risque d'abus, ce qui peut mener à la dépendance et à la tolérance. Si vous avez des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme, parlez-en avec votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas la dose de BIPHENTIN et n'arrêtez pas de le prendre sans d'abord consulter votre professionnel de la santé. Si vous cessez de prendre BIPHENTIN, il faudra le faire sous supervision étroite parce que vous pourriez être en proie à une grande déprime.

**Croissance chez les enfants :** Un ralentissement de la croissance (poids et/ou taille) a été signalé avec l'utilisation à long terme de chlorhydrate de méthylphénidate chez les enfants. Votre professionnel de la santé surveillera de près la taille et le poids de votre enfant. Si votre enfant ne grandit pas ou ne prend pas de poids comme prévu, votre professionnel de la santé pourrait arrêter le traitement.

#### **Problèmes cardiaques**

Les problèmes cardiaques suivants ont été signalés chez des personnes qui ont pris un médicament pour traiter le TDAH, comme BIPHENTIN :

- mort subite chez des patients ayant des problèmes ou des anomalies cardiaques, comme des anomalies cardiaques structurelles;
- accident vasculaire cérébral et crise cardiaque;
- hausse de la tension artérielle;
- hausse de la fréquence cardiaque.

On a signalé des cas de mort subite lors de l'administration de médicaments stimulants utilisés dans le traitement du TDAH chez des enfants porteurs d'une anomalie cardiaque structurelle. Comme certains problèmes cardiaques graves seuls peuvent comporter un risque accru de mort subite, BIPHENTIN ne doit généralement pas être utilisé chez des enfants, des adolescents ou des adultes porteurs d'une grave anomalie cardiaque structurelle connue.

Dites à votre médecin si vous ou votre enfant avez des problèmes ou des anomalies cardiaques quelconques, de l'hypertension artérielle, ou des antécédents familiaux de ces problèmes.

Votre professionnel de la santé vérifiera :

- si vous avez un problème cardiaque avant le début du traitement par BIPHENTIN;
- votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque régulièrement pendant le traitement par BIPHENTIN.

**Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez des signes, quels qu'ils soient, de problèmes cardiaques comme une douleur à la poitrine, de la difficulté à respirer ou des évanouissements pendant le traitement par BIPHENTIN.**

### **Problèmes de santé mentale**

Les problèmes de santé mentale suivants ont été signalés chez des personnes qui ont pris un médicament pour traiter le TDAH, comme BIPHENTIN :

- apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments en lien avec le suicide (penser à se suicider ou vouloir se suicider) et d'actions suicidaires (tentative de suicide, idées suicidaires et suicide);
- apparition ou aggravation d'un trouble bipolaire (sautes d'humeur extrêmes, comportant des périodes d'excitation en alternance avec des périodes de tristesse);
- apparition ou aggravation de comportements agressifs ou d'hostilité;
- apparition de symptômes psychotiques (comme entendre des voix, croire des choses qui ne sont pas réelles, se méfier).

L'apparition ou l'aggravation de ces problèmes de santé mentale risque davantage de se produire si vous ou votre enfant souffrez de troubles de santé mentale dont vous n'êtes peut-être pas au courant. Avisez votre médecin de tout problème mental ou de tout antécédent personnel ou familial de suicide, de trouble bipolaire ou de dépression chez vous ou votre enfant.

Un petit nombre de patients prenant des médicaments contre le TDAH peuvent éprouver des sentiments inhabituels d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété, ou avoir des pensées impulsives ou troublantes, comme penser à se suicider, à se blesser ou à blesser d'autres personnes. Ces pensées ou comportements suicidaires peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, particulièrement au début ou lors de modifications posologiques, et aussi après l'arrêt de la prise de BIPHENTIN. Si cela devait vous arriver, à vous ou à une personne à votre charge dans le cas où vous êtes un aidant ou un tuteur légal, consultez votre médecin immédiatement. L'observation étroite par un médecin est nécessaire dans cette situation.

**Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez des symptômes de troubles de santé mentale de quelque nature que ce soit pendant votre traitement par BIPHENTIN.**

## Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique, même s'il est rare, peut mettre la vie en danger. Il peut provoquer des modifications importantes dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pourriez présenter le syndrome sérotoninergique si vous prenez BIPHENTIN avec certains antidépresseurs ou des médicaments contre la migraine.

Voici certains des symptômes du syndrome sérotoninergique :

- fièvre, transpiration, frémissement, diarrhée, nausées, vomissements;
- secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, changements de tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, irrégularités de l'humeur, inconscience et coma.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec BIPHENTIN :**

### Interactions médicamenteuses graves

**Ne prenez pas BIPHENTIN si :**

- vous prenez ou avez pris récemment (dans les 14 derniers jours) tout inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) puisque cela pourrait entraîner des effets secondaires graves.
- **La prise de BIPHENTIN et de clonidine (un médicament utilisé pour traiter la tension artérielle élevée) peut causer des effets secondaires graves ou la mort subite.**

- l'alcool – pendant que vous prenez BIPHENTIN, vous ou votre enfant devez éviter de consommer de l'alcool, y compris tout médicament contenant de l'alcool, comme certains sirops contre la toux;
- certains médicaments utilisés pour traiter ou prévenir la formation de caillots sanguins, comme la warfarine;
- certains médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie, comme le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone;
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur, comme les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS);
- certains médicaments utilisés pour traiter la migraine;
- certains médicaments utilisés pour traiter les nausées;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (haute pression);
- les médicaments utilisés pour traiter les symptômes psychotiques.

## Comment BIPHENTIN s'administre-t-il?

- Votre professionnel de la santé établira la dose qui convient pour vous ou votre enfant. Vous devez toujours suivre les directives de votre professionnel de la santé et ne jamais changer votre dose ni cesser de prendre BIPHENTIN sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.



- BIPHENTIN doit être pris une fois par jour, le matin, avec ou sans nourriture.
- Une routine du matin doit être établie quant à la teneur et à l'heure des repas.
- Les capsules BIPHENTIN doivent être avalées entières avec un grand verre d'eau et ne doivent jamais être écrasées ou mâchées.
- Pour les patients qui sont incapables d'avaler la capsule, on peut ouvrir cette dernière et en saupoudrer tout le contenu sur de la compote de pommes, de la crème glacée ou du yogourt. Ne pas saupoudrer sur un liquide.

#### **Pour saupoudrer BIPHENTIN sur la nourriture :**

1. Mesurez une cuillerée à soupe de compote de pommes, de crème glacée ou de yogourt.
2. Ouvrez la capsule.
3. Saupoudrez tout le contenu de la capsule (granules) sur la cuillerée.
4. Ingérez la cuillerée entière immédiatement ou dans les 30 minutes qui suivent.
  - Ne mâchez pas le contenu de la capsule (granules).
  - Rincez votre bouche avec de l'eau, que vous avalerez.
  - Ne conservez pas le mélange d'aliment et de médicament pour une autre dose.
  - Vous devez jeter le mélange d'aliment et de médicament si :
    - plus de 30 minutes se sont écoulées depuis que vous avez saupoudré le contenu de la capsule sur la nourriture;
    - vous ne vous souvenez pas à quel moment vous avez saupoudré le contenu de la capsule sur la nourriture;
    - vous ne vous souvenez pas sur quel aliment le contenu de la capsule a été saupoudré.

#### **Dose habituelle**

##### Enfants et adolescents (de 6 à 18 ans) et adultes (> 18 ans)

Prenez la dose prescrite par votre médecin. Celui-ci peut ajuster la quantité de médicament jusqu'à ce qu'elle convienne à votre situation ou à celle de votre enfant. De temps à autre, votre médecin peut interrompre le traitement par BIPHENTIN pour évaluer les symptômes que vous ou votre enfant présentez lorsque vous ne prenez pas ce médicament.

#### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de BIPHENTIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose omise**

Si vous oubliez de prendre la dose le matin, attendez au lendemain matin et prenez la dose prescrite à l'heure habituelle. Ne prenez pas la dose l'après-midi. Ne doublez pas la dose pour remplacer la dose oubliée.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BIPHENTIN?**

Lorsque vous prenez ou recevez BIPHENTIN, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- maux de tête
- insomnie
- somnolence
- étourdissements
- nervosité
- anxiété
- irritabilité
- perte d'appétit
- perte de poids, prise de poids
- maux d'estomac, nausées (mal au cœur), vomissements, diarrhée
- transpiration accrue
- sécheresse de la bouche
- difficulté à ouvrir la bouche (trismus)
- difficulté à contrôler son envie d'uriner (incontinence)
- augmentation du volume des seins chez les garçons et les hommes

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Problèmes de santé mentale :</b> Paranoïa, idées délirantes Hallucinations : voir, sentir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles Manie : sentiment inhabituel d'excitation ou d'hyperactivité Dépression Agitation, irritabilité, anxiété, nervosité Agressivité, hostilité Compulsions		✓	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Problèmes cardiaques :</b> rythme cardiaque rapide, palpitations, douleur à la poitrine, difficulté à respirer, évanouissements			✓
<b>Hypertension</b> (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
évanouissements, douleur ou pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, lèvres et peau bleuâtres, pouls rapide ou battements cardiaques rapides ou irréguliers			
Vision trouble		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Priapisme</b> : érection prolongée (durant plus de 4 heures) et douloureuse			✓
<b>Phénomène de Raynaud</b> : décoloration des doigts et des orteils, douleur et sensation de froid et/ou d'engourdissement		✓	
<b>Réactions allergiques graves</b> : démangeaisons, éruption cutanée, enflure de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, difficulté à avaler, difficulté à respirer			✓
<b>Crises d'épilepsie ou convulsions</b> : pertes de conscience accompagnées de tremblements incontrôlables			✓
<b>Comportement suicidaire</b> : pensées ou idées liées à l'automutilation			✓
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation du tissu musculaire endommagé) : faiblesse musculaire, douleurs musculaires, spasmes musculaires, urine rouge-brun		✓	
<b>Infection de la vessie</b> : besoin accru d'uriner, douleur en urinant, sang dans l'urine		✓	
<b>Syndrome de Gilles de la Tourette</b> : tics moteurs (secousses musculaires répétitives et difficiles à maîtriser dans toute partie du			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
corps) et verbaux (répétition difficile à contrôler de sons ou de mots)			
<b>Œdème</b> : enflure des mains, des chevilles ou des pieds	✓		
<b>Saignement de nez</b>	✓		

On a signalé un ralentissement de la croissance (poids et/ou taille) dans des cas d'utilisation à long terme du méthylphénidate chez les enfants. Votre médecin surveillera de près la taille et le poids de votre enfant. Si vous ou votre enfant ne grandissez pas ou ne prenez pas de poids comme votre médecin le prévoit, il pourrait mettre fin au traitement par BIPHENTIN.

Avisez votre médecin si votre vue ou celle de votre enfant se brouille pendant le traitement par BIPHENTIN.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

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

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

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

- Conservez à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de l'humidité.
- Conservez toute quantité inutilisée ou périmée de BIPHENTIN dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.
- Gardez BIPHENTIN hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

**Pour en savoir plus sur BIPHENTIN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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 (<http://www.elvium.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-744-0005.

Le présent feuillet a été rédigé par Elvium Life Sciences.

Dernière révision : 10 janvier 2025.

BIPHENTIN® est une marque déposée de Elvium Life Sciences.