

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

◇ **BIPHENTIN®**

chlorhydrate de méthylphénidate

Capsules à libération contrôlée

10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 et 80 mg

Norme reconnue

Stimulant du système nerveux central

Elvium Life Sciences
3381 Steeles Avenue East Suite 310
Toronto, ON
M2H 3S7

Date de révision :
7 juillet 2021

N° de contrôle de la présentation : 241444

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.3 Administration.....	7
4.4 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	14
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	14
8.2 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	17
8.3 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants	18
8.4 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation	21
8.5 Effets indésirables signalés avec d'autres préparations de chlorhydrate de méthylphénidate.....	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.1 Aperçu	22
9.2 Interactions médicament-médicament	22
9.3 Interactions médicament-aliment	23
9.4 Interactions médicament-plante médicinale	23
9.5 Interactions médicament-examens de laboratoire	23
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1 Mode d'action	23
10.2 Pharmacodynamie.....	24
10.3 Pharmacocinétique	24
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	26
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27

13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
14	ESSAIS CLINIQUES	27
14.1	Méthodes et données démographiques	27
14.2	Résultats.....	29
15	MICROBIOLOGIE.....	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT.....	33

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)

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 Dose 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 (voir Dose 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.

Considérations diagnostiques

L'étiologie spécifique du TDAH est inconnue, et il n'existe pas de test qui permettrait, à lui seul, d'établir le diagnostic. Un diagnostic approprié requiert non seulement des ressources médicales, mais également des ressources psychologiques, éducatives et sociales particulières. Le TDAH peut s'accompagner ou non d'un trouble de l'apprentissage. Le diagnostic doit se fonder sur une anamnèse et une évaluation complètes du patient et pas uniquement sur la présence du nombre requis de caractéristiques du DSM-IV.

Un diagnostic de TDAH (DSM-IV) suppose la présence de symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou d'inattention ayant entraîné une gêne fonctionnelle et s'étant manifestés avant l'âge de 7 ans. Les symptômes doivent être persistants et plus graves que ce qu'on observe habituellement chez les sujets d'un niveau de développement comparable, doivent entraîner une gêne fonctionnelle cliniquement significative, p. ex., dans le fonctionnement social, scolaire ou professionnel, et être manifestes dans au moins deux types d'environnements différents, p. ex., à l'école (ou au travail) et à la maison. Les symptômes ne doivent pas pouvoir mieux s'expliquer par un autre trouble mental. Pour le type inattentif, au moins six des symptômes suivants doivent avoir été présents depuis au moins six mois : manque d'attention aux détails/erreurs de négligence, manque d'attention soutenue, n'écoute pas, ne termine pas ses tâches, manque d'organisation, évite les tâches nécessitant un effort mental soutenu, perd des choses, est facilement distrait, oublie souvent des choses. Pour le type hyperactif-impulsif, au

moins six des symptômes suivants doivent avoir été présents depuis au moins six mois : a la « bougeotte » ou se tortille sur son siège, se lève quand il est censé être assis, court et grimpe partout lorsque c'est inapproprié, a du mal avec des activités tranquilles, toujours « sur la brèche », parle trop, laisse échapper des réponses intempestives, a du mal à attendre son tour, dérange les autres. Pour un diagnostic mixte, les critères du type inattentif et du type hyperactif-impulsif doivent être présents.

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 médecin quant à la chronicité et à la gravité des symptômes du patient.

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 médecin qui décide de prescrire BIPHENTIN pendant des périodes prolongées doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour le patient traité (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

2 CONTRE-INDICATIONS

BIPHENTIN est contre-indiqué chez les 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 une liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- Anxiété, tension, agitation, thyrotoxicose, artériosclérose avancée, maladie cardiovasculaire symptomatique, hypertension modérée ou grave ou glaucome.
- Patients présentant des tics moteurs ou des antécédents familiaux ou un diagnostic de syndrome de Gilles de la Tourette (tics verbaux) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).
- 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

3 ENCADRÉ « 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 la section Dépendance et tolérance ci-après).

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.
- La posologie de BIPHENTIN doit être personnalisée selon les besoins et les réponses du patient. 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).

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 INDICATIONS).

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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration).

Personnes âgées (> 65 ans) :

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du méthylphénidate chez les 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.

4.3 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.

4.4 Dose oubliée

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

En cas de surdosage soupçonné, communiquer immédiatement avec le centre antipoison de la région.

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 d'éthylphénidate. La quantité d'éthylphénidate produite est proportionnelle à la concentration d'alcool dans le sang (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu). Comme pour la prise en charge de tout surdosage, une possible ingestion de plusieurs substances, y compris d'alcool, doit être envisagée.

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

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

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 médecin 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.

Les patients ayant des tics moteurs ou des antécédents familiaux ou un diagnostic de syndrome de Gilles de la Tourette peuvent être exposés à un risque d'exacerbation de ces affections, bien que les données actuelles n'appuient pas une association directe avec un traitement par un stimulant.

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

Troubles cardiovasculaires

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.

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.

Évaluation de l'état cardiovasculaire chez les patients prenant des médicaments sympathomimétiques

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 ce risque potentiel.

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 inexplicée, ou d'autres symptômes évoquant une maladie cardiaque durant le traitement du TDAH doivent subir une évaluation cardiaque immédiate.

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.

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.

Troubles endocriniens et métaboliques

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.

Troubles neurologiques

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.

Conduite d'un véhicule ou 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.

Troubles ophtalmologiques

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 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques).

Troubles psychiatriques

Dépression

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

Fatigue

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

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.

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.

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.

Agressivité

On observe souvent un comportement agressif ou de l'hostilité 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 ou d'une hostilité.

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 médecin doit instaurer un traitement approprié contre l'affection psychiatrique sous-jacente et envisager de modifier le schéma thérapeutique contre le TDAH (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation).

Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est une affection rare, mais pouvant menacer le pronostic vital, qui résulte de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques. Le syndrome sérotoninergique a été rapporté lorsque le méthylphénidate a été administré avec des médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). D'autres médicaments sérotoninergiques courants comprennent les antidépresseurs tricycliques (ATC), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les agonistes des récepteurs 5-HT₁ de la sérotonine (triptans) et les antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT₃. L'utilisation concomitante du méthylphénidate et de médicaments sérotoninergiques n'est pas recommandée, car elle peut entraîner l'apparition du syndrome sérotoninergique. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des changements de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, délire et coma), une instabilité autonome (p. ex., tachycardie, tension artérielle labile, étourdissements, diaphorèse, bouffées vasomotrices, hyperthermie), des symptômes neuromusculaires (p. ex., tremblements, rigidité, myoclonie, hyperréflexie, incoordination), des crises convulsives et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée). Il est important de pouvoir reconnaître rapidement ces symptômes afin de pouvoir arrêter immédiatement le traitement par le méthylphénidate et les médicaments sérotoninergiques, et d'instaurer un traitement approprié (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Santé sexuelle

Reproduction

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 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après 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 (congé 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.

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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Élimination). On ne peut exclure un risque pour l'enfant allaité. 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 INDICATIONS).

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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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^a signalés à une fréquence ≥ 1 % chez des adultes (> 18 ans) atteints de TDAH et traités par BIPHENTIN

	BIPHENTIN % (n = 50)	Placebo % (n = 50)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
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
Frissons	0,0	2,0
Hernie	0,0	2,0
Syndrome grippal	0,0	2,0
Infection	0,0	4,0
Troubles cardiovasculaires		
Tachycardie	6,0	4,0
Palpitations	2,0	2,0
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Trouble de l'oreille	2,0	0,0
Troubles oculaires		
Altération de la vision	2,0	0,0
Troubles du système nerveux		
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
Troubles gastro-intestinaux		
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

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

	BIPHENTIN % (n = 50)	Placebo % (n = 50)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Perte de poids	2,0	0,0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Arthralgie	2,0	2,0
Myalgie	0,0	2,0
Troubles psychiatriques		
Nervosité	24,0	4,0
Insomnie	22,0	10,0
Anxiété	18,0	0,0
Labilité émotionnelle	10,0	2,0
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
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
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
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Hyperhidrose	6,0	0,0
Ecchymoses	0,0	2,0
Troubles vasculaires		
Maladie vasculaire périphérique	2,0	0,0

^a. Effets rapportés, quel que soit le lien de causalité déterminé par l'investigateur clinique.

8.2 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

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

8.3 Effets indésirables observés au cours des essais 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). Les tableaux 3.1 et 3.2 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 3.1 – Effets indésirables^a signalés à une fréquence \geq 1 % chez des enfants (de 6 à 11 ans) atteints de TDAH et traités par BIPHENTIN

	BIPHENTIN % (n = 68)	Méthylphénidate à LI % (n = 68)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
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
Troubles oculaires		
Altération de la vision	1,5	0,0
Infections et infestations		
Grippe	5,9	7,4
Infection	2,9	2,9
Troubles du système nerveux		
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
Troubles gastro-intestinaux		
Diminution de l'appétit	22,1	19,1
Nausées	5,9	2,9
Vomissements	2,9	1,5
Diarrhée	0,0	2,9

Tableau 3.1 – Effets indésirables^a signalés à une fréquence ≥ 1 % chez des enfants (de 6 à 11 ans) atteints de TDAH et traités par BIPHENTIN

	BIPHENTIN % (n = 68)	Méthylphénidate à LI % (n = 68)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Augmentation de l'appétit	2,9	0,0
Troubles psychiatriques		
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
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
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
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
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	5,9	2,9
Eczéma	1,5	0,0
Réaction de photosensibilité	1,5	0,0
Dyschromie	1,5	0,0
Troubles vasculaires		
Hypertension	1,5	0,0
Vasodilatation	1,5	0,0
Organes des sens		
Conjonctivite	1,5	0,0
Lésion cornéenne	1,5	0,0
Otite moyenne	1,5	0,0

^a. Effets rapportés, quel que soit le lien de causalité déterminé par l'investigateur clinique.

On n'a signalé aucun effet indésirable survenu chez < 1 % des enfants dans les essais cliniques sur BIPHENTIN.

Tableau 3.2 – Effets indésirables^a signalés à une fréquence ≥ 1 % chez des adolescents (de 12 à 18 ans) atteints de TDAH et traités par BIPHENTIN

	BIPHENTIN % (n = 40)	Méthylphénidate à LI % (n = 40)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Asthénie	2,5	2,5
Soif	0,0	2,5
Douleur	0,0	2,5
Troubles cardiaques		
Palpitations	2,5	0,0
Tachycardie	0,0	2,5
Troubles du système nerveux		
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
Syncope	0,0	2,5
Effet de rebond	0,0	2,5
Troubles gastro-intestinaux		
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
Infections et infestations		
Grippe	7,5	7,5
Infection	0,0	2,5
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Arthralgie	2,5	2,5
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Pharyngite	5,0	2,5
Toux	0,0	5,0
Asthme	0,0	2,5
Sinusite	0,0	2,5
Troubles psychiatriques		
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

Tableau 3.2 – Effets indésirables^a signalés à une fréquence ≥ 1 % chez des adolescents (de 12 à 18 ans) atteints de TDAH et traités par BIPHENTIN

	BIPHENTIN % (n = 40)	Méthylphénidate à LI % (n = 40)
Névrose	0,0	2,5
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané Prurit	0,0	2,5
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins Dysménorrhée	0,0	2,5

^a. Effets rapportés, quel que soit le lien de causalité déterminé par l'investigateur clinique.

On n'a signalé aucun effet indésirable survenu chez < 1 % des adolescents 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

8.4 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après 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 MISES EN GARDE, Comportement et idées suicidaires).

8.5 Effets indésirables signalés avec d'autres 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, hypersensibilité, mydriase, trouble psychotique, tremblements et phénomène de Raynaud.

Bien qu'une relation causale claire n'ait pas été établie, on a signalé les effets suivants chez les patients prenant d'autres 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. 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 Aperçu

L'alcool peut exacerber les effets indésirables des agents psychotropes sur le SNC. On doit donc conseiller aux patients recevant BIPHENTIN d'éviter de boire de l'alcool pendant le traitement.

Compte tenu de la possibilité d'élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, on doit utiliser BIPHENTIN avec prudence avec des médicaments ayant des effets pharmacologiques semblables.

9.2 Interactions médicament-médicament

Antihypertenseurs

Le méthylphénidate peut diminuer l'efficacité des médicaments servant à traiter l'hypertension.

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) et 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

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 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-HT₁ de la sérotonine (triptans) et les antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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.

9.3 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.5 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 MODE D'ACTION ET 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.

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.

10.2 Pharmacodynamie

BIPHENTIN est une préparation de méthylphénidate à libération modifiée à prendre une fois par jour, qui utilise la technologie MLR[®] 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 Partie II, ESSAIS CLINIQUES, Résultats).

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[®]), que les sujets aient été à jeun ou non (aire sous la courbe au temps t [ASC_t] 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®) administrée en deux doses distinctes (ASC_r 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 : Le degré de distribution du méthylphénidate chez l'humain est inconnu.

Métabolisme : La principale voie métabolique du méthylphénidate est la désestérification en un métabolite inactif, l'acide ritalinique (acide α-phényl-2-pipéridine acétique), qui représente de 60 à 81 % de la dose administrée, et en acide 6-oxy-α-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 %).

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 %).

Élimination : Le méthylphénidate est excrété presque entièrement dans l'urine.

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).

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.

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

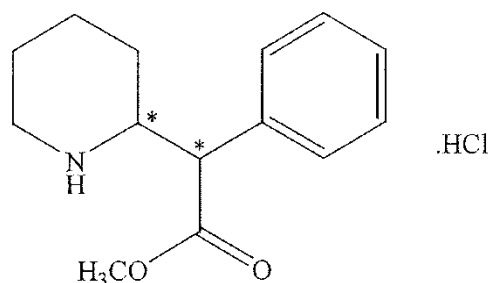
Aucune précaution particulière de manipulation ne s'impose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom commun :	chlorhydrate de méthylphénidate
Nom chimique :	chlorhydrate de méthyl α -phényl- α -(2-pipéridyl) acétate
Formule et masse moléculaires :	$C_{14}H_{19}NO_2HCl$, 269,77 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodes et données démographiques

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^e édition (DSM-IV), pour le TDAH.

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des essais cliniques menés chez des enfants ≥ 6 ans atteints de TDAH

N° de l'essai	Méthodologie	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 ^a , voie orale, De 5 à 11 semaines ^b	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 ^c , voie orale, 3 semaines ^d	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 ^e , voie orale, De 4 à 6 semaines ^f	22	8,8 (de 6,0 à 12,0) ans	M = 12 F = 10

^a 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 ± 8,4 mg et 32,5 ± 8,6 mg/jour, respectivement).

^b 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.

^c Les patients respectivement sous BIPHENTIN et sous méthylphénidate à libération immédiate (LI) ont permuté à la même dose quotidienne totale (moyenne de 31,2 ± 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).

^d Représente la période d'administration de 1 semaine pour chaque traitement

^e 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.

^f 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 5 – Résumé des données démographiques des essais cliniques menés chez des adultes > 18 ans atteints de TDAH

N° de l'essai	Méthodologie	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 ^a	50	37,2 (de 18,8 à 57,1) ans	M = 32 F = 18

^a 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

Tableau 6 – 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 7 – 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 (<i>amélioration globale allant de très bonne amélioration [1] à bien pire [7]</i>)	Placebo 3,88 ± 1,5 BIPHENTIN 2,0 ± 0,8 ($p = 0,0001$)	Placebo 3,88 ± 1,5 Méthylphénidate à LI 2,31 ± 1,3 ($p = 0,0006$)
	(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, $p = 0,4324$)	
Paradigme du signal d'arrêt (<i>temps de réaction au signal d'arrêt [ms]</i>) ^b	Placebo 372,2 ± 167,8 BIPHENTIN 247,1 ± 106,4 ($p = 0,0001$)	Placebo 372,2 ± 167,8 Méthylphénidate à LI 261,6 ± 146,1 ($p = 0,0005$)
	(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, $p = 0,3245$)	
Échelle d'évaluation IOWA de Conners (<i>score d'inattention/hyperactivité</i>) ^b	Placebo 5,4 ± 3,6 BIPHENTIN 2,4 ± 2,9 ($p = 0,0001$)	Placebo 5,4 ± 3,6 Méthylphénidate à LI 1,3 ± 0,9 ($p = 0,0001$)

(score moyen sur 10 heures après la dose du matin)	(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, $p = 0,2806$)			
Test de performance continue (erreurs d'omission) ^b	Placebo	60,0 ± 41,5	Placebo	60,0 ± 41,5
	BIPHENTIN	47,4 ± 50,9	Méthylphénidate à LI	31,0 ± 22,6
	$(p = 0,0039)$		$(p = 0,0001)$	
	(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, $p = 0,2796$)			
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	Méthylphénidate à LI	25,97; 20,65; 77,48
	$(p = 0,0663; p = 0,0222; p = 0,0352)$		$(p = 0,0163; p = 0,0151; p = 0,3585)$	
	(BIPHENTIN vs méthylphénidate à LI, $p = 0,5124; p = 0,8603; p = 0,2032$)			

^a 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.

^b 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 8 – 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 ^a	1,32		
	(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) <i>[critère d'évaluation secondaire clé prédéterminé]</i>	BIPHENTIN ^a	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 ^a vs placebo, $p \leq 0,05$ dans tous les cas)			

* Un score SKAMP total peu élevé dénote une amélioration.

^a BIPHENTIN a été administré en une dose unique optimisée, le matin.

Tableau 9 – 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 ^a 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 ^a vs placebo, $p = 0,0015$)	
Échelle d'évaluation du TDAH de Connors chez l'adulte – Soi-même (score T de l'indice du TDAH)	Départ 72,3 ± 8,2 BIPHENTIN ^a 60,1 ± 12,7	Départ 72,3 ± 8,2 Placebo 66,9 ± 12,5
	(BIPHENTIN ^a vs placebo, $p = 0,0083$)	
Échelle d'évaluation du TDAH de Connors chez l'adulte – Observateur (score T de l'indice du TDAH)	Départ 73,4 ± 6,8 BIPHENTIN ^a 62,5 ± 13,4	Départ 73,4 ± 6,8 Placebo 66,6 ± 14,1
	(BIPHENTIN ^a vs placebo, $p = 0,1404$)	

^a BIPHENTIN a été administré en une dose unique optimisée, le matin.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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.

Mutagénicité

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 cancérogène chez l'humain.

Tératogénicité

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/m² 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/m² respectivement.

VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

◇ **BIPHENTIN®**

Capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre BIPHENTIN et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur BIPHENTIN.

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.

Quelles sont les raisons d'utiliser 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 médicinal : 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 est offert sous les formes qui suivent :

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 si :

- 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 dans les 14 derniers jours un médicament de la famille des inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BIPHENTIN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez-lui tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- 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 que vous devez connaître :

Conduite d'un véhicule 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.

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.

Veillez informer votre professionnel de la santé de tous les produits médicinaux que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec BIPHENTIN :

- 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;
- la clonidine, utilisée dans le traitement du TDAH;
- 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 (p. ex., l'amitriptyline) et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). Ne prenez pas BIPHENTIN en même temps qu'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), ni dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un tel traitement;
- certains médicaments utilisés pour traiter la migraine, comme le sumatriptan, le rizatriptan et le zolmitriptan;
- certains médicaments utilisés pour traiter les nausées, comme l'ondansétron, le granisétron et le palonosétron;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (haute pression).

Comment prendre BIPHENTIN :

- 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 croyez avoir pris une dose trop élevée de BIPHENTIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

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 possibles de BIPHENTIN?

Ces effets ne constituent pas tous les effets secondaires possibles de BIPHENTIN. Si vous ou votre enfant ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, communiquez avec votre ou son professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- maux de tête
- insomnie
- somnolence
- nervosité
- anxiété
- perte d'appétit;
- maux d'estomac et nausées (mal au cœur).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue			
Problèmes cardiaques : rythme cardiaque rapide, palpitations, douleur à la poitrine, difficulté à respirer, évanouissements			√
Crises d'épilepsie ou convulsions : pertes de conscience accompagnées de tremblements incontrôlables			√
Réactions allergiques graves : démangeaisons, éruption cutanée, enflure au niveau de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, difficulté à avaler, difficulté à respirer			√
Problèmes de santé mentale : <ul style="list-style-type: none"> • 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 		√	
Phénomène de Raynaud : décoloration des doigts et des orteils, douleur et sensation de froid et/ou d'engourdissement		√	
Comportement suicidaire : pensées ou idées liées à l'automutilation			√
Priapisme : érection prolongée (durant plus de 4 heures) et douloureuse			√
Syndrome de Gilles de la Tourette : tics moteurs (secousses musculaires répétitives et difficiles à maîtriser dans toute partie du corps) et verbaux (répétition difficile à contrôler de sons ou de mots)			√

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 souffrez de symptômes ou d'effets secondaires incommodes qui ne figurent pas dans

cette liste ou qui s'aggravent assez pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration d'effets secondaires

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné lié à l'usage d'un produit de santé :

- en consultant la page Déclaration des effets indésirables du site Web (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour connaître la façon de signaler tout effet en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- 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 davantage au sujet de BIPHENTIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), ainsi que sur le site Web du fabricant (www.elvium.ca). Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-833-744-0005.

Ce dépliant a été préparé par Elvium Life Sciences.

Dernière révision : 7 juillet 2021

BIPHENTIN® est une marque déposée de Elvium Life Sciences.