

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

◇ Biphentin®
(capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée)
10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 et 80 mg

Stimulant du système nerveux central

Purdue Pharma
575 Granite Court
Pickering (Ontario)
L1W 3W8

N° de contrôle de la présentation : 220130
Biphentin® est une marque déposée de Purdue Pharma.

DATE DE RÉVISION :
24 janvier 2019

NOM DU MÉDICAMENT

◇ Biphentin®

(capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée)

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

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Stimulant du système nerveux central

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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.

Certaines données semblent indiquer 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 données sur 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.

Pharmacocinétique du méthylphénidate

Absorption

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

Distribution

Le degré de distribution du méthylphénidate chez l'humain est inconnu.

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 des adultes normaux. Le volume de distribution apparent du méthylphénidate chez l'enfant est d'environ 20 L/kg, avec une variabilité substantielle (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.

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 60 à 81 % de la dose administrée, et en acide 6-oxy- α -phényl-2-pipéridine acétique (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 (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 %).

Pharmacocinétique et pharmacodynamique

Dans une étude à dose unique réalisée auprès de sujets adultes volontaires sains, **Biphentin**[®] (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée, 20 mg) a été pleinement biodisponible relativement à deux doses séparées de 10 mg d'une préparation de référence à libération immédiate (Ritalin[®]), que les sujets soient à jeun ou non (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 (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 relativement à la même dose quotidienne totale de méthylphénidate à libération immédiate (Ritalin®) administrée en deux doses séparées (ASC_t 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 solution de rechange à des doses séparées de méthylphénidate à libération immédiate en procurant un profil biphasique chronologique de concentration plasmatique lorsqu'il est administré en dose unique. La vitesse d'augmentation de la concentration plasmatique du méthylphénidate avec la préparation à libération contrôlée a été semblable à celle de la préparation à libération immédiate. Chez les adultes, la concentration de pointe initiale est survenue 1,7 heure après la dose de **Biphentin** et 1,8 heure après la dose de la préparation à libération immédiate, lors d'une administration à jeun, et 2,0 heures après la dose et 2,5 heures après 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 du méthylphénidate à libération immédiate. Chez les jeunes enfants traités pour le TDAH à l'aide du méthylphénidate, la concentration de pointe initiale est survenue 2,6 heures après la dose de **Biphentin** et 2,1 heures après 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 du méthylphénidate à libération immédiate.

Une comparaison à double insu, contrôlée par placebo et avec permutation de la pharmacodynamique de **Biphentin** et du méthylphénidate à libération immédiate chez des enfants (âgés de 6 à 17 ans) atteints de TDAH a révélé des améliorations équivalentes des paramètres comportementaux et cognitifs à la même dose quotidienne, avec un temps d'absorption semblable, par rapport au placebo. **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. 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.

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

Enfants (< 6 ans)

Biphentin ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans, car l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucune donnée n'est disponible.

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.

Considérations diagnostiques particulières

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.

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) 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**).

CONTRE-INDICATIONS

- Anxiété, tension, agitation, thyrotoxicose, artériosclérose avancée, maladie cardiovasculaire symptomatique, hypertension modérée ou grave ou glaucome.
- Patients hypersensibles au chlorhydrate de méthylphénidate ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des excipients, voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**, Ingrédients non médicinaux (toutes les concentrations).
- 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**).

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions importantes

- **Pharmacodépendance** (voir la section **Pharmacodépendance/tolérance** ci-dessous)

Généralités

Biphentin® (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) n'a pas été comparé à d'autres préparations de méthylphénidate à libération contrôlée sur le marché canadien, et n'est donc pas interchangeable.

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'événements 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 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.

Pharmacodépendance/tolérance

On doit faire preuve de prudence quand on envisage de prescrire **Biphentin** à des patients émotionnellement instables, comme ceux 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, car une dépression grave et une hyperactivité sous-jacente peuvent se révéler. Un suivi à long terme peut être requis en raison des troubles de personnalité de base du patient.

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.

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 études 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 du médicament signalés après la mise en marché**).

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 démontré 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.

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.

Fonction 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 du médicament signalés après la mise en marché**). 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.

Populations particulières

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.

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.

Enfants (< 6 ans)

Biphentin ne doit pas être utilisé chez des enfants de moins de 6 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez ce groupe d'âge. Les effets à long terme du méthylphénidate chez les enfants n'ont pas été bien établis (voir **INDICATIONS, Utilisation à long terme**).

PRÉCAUTIONS

Le traitement médicamenteux n'est pas indiqué dans tous les cas de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et ne doit être envisagé qu'à la lumière d'une anamnèse et d'une évaluation complètes. La décision de prescrire **Biphentin**[®] (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) doit dépendre de l'évaluation par le médecin de la chronicité et de la gravité 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est recommandé de procéder à des épreuves de laboratoire périodiques en cas de traitement prolongé. Ces épreuves doivent inclure, notamment, les paramètres hématologiques comme la formule sanguine complète, les numérations différentielles globulaire et plaquettaire, et les enzymes hépatiques.

Comme le méthylphénidate peut affecter la performance, les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou qu'ils utilisent de la machinerie. 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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 lors d'un traitement concomitant par des médicaments ayant des effets pharmacologiques semblables.

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 de la coumarine, 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**).

Clonidine

Des événements 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

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 événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables chez les enfants (6 à 11 ans) et les adolescents (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**[®] (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) en comparaison avec un placebo et le méthylphénidate à libération immédiate (LI). Les tableaux 1 et 2 énumèrent tous les effets indésirables survenus à une fréquence de 1 % ou plus, dans les deux études, chez des enfants (6 à 11 ans) et des adolescents

(12 à 18 ans), qu'ils aient été considérés par l'investigateur clinique comme liés au médicament à l'étude ou non.

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 3, qui comprend tous les effets, qu'ils aient été considérés par l'investigateur clinique comme liés au médicament à l'étude ou non.

Tableau 1 : Effets indésirables^a signalés à une fréquence ≥ 1 % au cours des essais cliniques menés chez des enfants de 6 à 11 ans

	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

Tableau 1 : Effets indésirables^a signalés à une fréquence ≥ 1 % au cours des essais cliniques menés chez des enfants de 6 à 11 ans

	Biphentin % (n = 68)	Méthylphénidate à LI % (n = 68)
Troubles gastro-intestinaux		
anorexie	22,1	19,1
nausées	5,9	2,9
vomissements	2,9	1,5
diarrhée	0,0	2,9
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 2 : Effets indésirables^a signalés à une fréquence ≥ 1 % au cours des essais cliniques menés chez des adolescents de 12 à 18 ans

	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		
anorexie	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 accrue	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
névrose	0,0	2,5

Tableau 2 : Effets indésirables^a signalés à une fréquence ≥ 1 % au cours des essais cliniques menés chez des adolescents de 12 à 18 ans

	Biphentin % (n = 40)	Méthylphénidate à LI % (n = 40)
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**.

Tableau 3 : Effets indésirables^a signalés à une fréquence ≥ 1 % au cours des essais cliniques menés chez des adultes

	Biphentin % (n = 50)	Placebo % (n = 50)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Organisme entier		
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

Tableau 3 : Effets indésirables^a signalés à une fréquence ≥ 1 % au cours des essais cliniques menés chez des adultes

	Biphentin % (n = 50)	Placebo % (n = 50)
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		
anorexie	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
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 accrue	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.

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

Observations hématologiques et biochimiques anormales

Aucune.

Effets indésirables du médicament signalés après la mise en marché

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**).

Après sa mise en marché, **Biphentin (10 à 40 mg)** a fait l'objet de deux études cliniques contrôlées par placebo, d'une durée de 1 semaine, dans une population pédiatrique : l'une chez des enfants de 6 à 12 ans, et l'autre chez des enfants et adolescents de 6 à 17 ans. Les deux études ont été menées chez un total de 256 patients atteints de TDAH. Au cours de ces études, 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

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** : alopecie, 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.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

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 toutes les surdoses, une possible ingestion de plusieurs substances, y compris d'alcool, doit être envisagée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Biphentin[®] (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) 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 en commençant par la dose la plus faible possible. La posologie doit ensuite être ajustée lentement et individuellement, à la posologie efficace la plus faible, puisque la réponse de chaque patient à **Biphentin** varie grandement.

Les capsules Biphentin doivent être avalées entières et ne doivent jamais être écrasées ou mâchées. On peut en saupoudrer le contenu sur les aliments mous suivants : compote de pommes, crème glacée ou yogourt. Le contenu de la capsule (granules) ne doit pas non plus être écrasé ou mâché.

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 posologie ou, si nécessaire, mettre fin au traitement.

On doit interrompre périodiquement **Biphentin** pour évaluer l'état du patient. L'amélioration peut être soutenue lorsque le médicament est arrêté temporairement ou définitivement.

Enfants (< 6 ans)

Biphentin n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

Enfants (6 ans et plus)

Chez les patients n'étant pas actuellement traités par le méthylphénidate, **Biphentin** doit être instauré à faibles doses, en dose quotidienne unique le matin. La posologie doit être personnalisée selon des facteurs comme l'âge, le poids corporel et la réponse individuelle.

La dose initiale habituelle est de 10 à 20 mg/jour par voie orale.

Les patients recevant actuellement une préparation à libération immédiate de méthylphénidate peuvent passer à la même dose quotidienne de **Biphentin**, en dose quotidienne unique le matin.

La dose quotidienne totale peut être ajustée par paliers hebdomadaires de 10 mg/jour jusqu'à un maximum de 60 mg/jour. Chez certains enfants, des doses plus élevées (maximum de 1 mg/kg/jour) peuvent être nécessaires et dans ces cas, une surveillance minutieuse des événements indésirables doit être instaurée.

Si des événements indésirables surviennent, on doit réduire la posologie 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

On doit administrer **Biphentin** en dose quotidienne unique le matin. La dose initiale habituelle est 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.

Personnes âgées

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du méthylphénidate chez les personnes âgées (plus de 65 ans).

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.

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. Les patients doivent être avertis de ne pas prendre une dose l'après-midi et de ne pas doubler la dose.

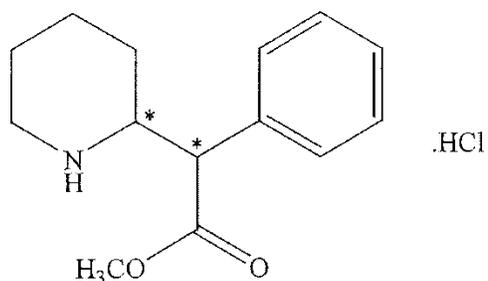
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom commun : chlorhydrate de méthylphénidate

Nom chimique : chlorhydrate de méthyl α -phényl- α -(2-pipéridyl) acétate

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₄H₁₉NO₂HCl

Poids moléculaire : 269,77

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

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

a. Colorants dans l'enrobage des capsules :

10 mg : AD&C bleu n° 1

15 mg : D&C rouge n° 28, D&C jaune n° 10, AD&C rouge n° 40

20 mg : D&C rouge n° 33, D&C jaune n° 10

30 mg : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 3

40 mg : D&C rouge n° 28, AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40

50 mg : D&C jaune n° 10, AD&C vert n° 3

60 mg : oxyde de fer noir

80 mg : AD&C rouge n° 40, AD&C jaune n° 6, D&C jaune n° 10

Stabilité et conservation

Conserver dans un endroit frais et sec, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité. **Garder Biphentin hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**

FORMES POSOLOGIQUES

Biphentin[®] (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) est offert en capsules dont le corps est blanc pour toutes les concentrations et dont la coiffe est de la couleur suivante pour chaque concentration : 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 concentration, en mg.

Biphentin est offert en flacons de plastique opaque de 100 capsules pour les concentrations de 10, 15, 20, 30 et 40 mg et dans des flacons de plastique opaque de 50 capsules pour les concentrations de 50, 60 et 80 mg.

PHARMACOLOGIE

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 énantiométrique. 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.

Essais cliniques

Biphentin® (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) s'est révélé efficace dans le traitement du TDAH dans trois études à double insu, contrôlées par substance active et par placebo, menées 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 : Données démographiques, méthodologie et résultats de l'étude 1 (022-004) – Enfants ≥ 6 ans atteints de TDAH

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Étude 1 (022-004)	Avec répartition aléatoire, à double insu et avec permutation vs méthylphénidate à LI	10 à 60 mg/jour ^a , voie orale, 5 à 11 semaines ^b	n = 90	11,0 (6,4 à 17,5) ans	H = 74 F = 16
Principaux critères d'évaluation		Valeur associée et signification statistique pour Biphentin vs départ		Valeur associée et signification statistique pour le méthylphénidate à LI vs départ	
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 Connors – 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 Connors – 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, $p = 0,0002$)			

- Les doses de Biphentin et de méthylphénidate à libération immédiate (LI) ont été ajustées à chaque phase de l'étude et les doses finales moyennes étaient très similaires ($32,0 \pm 8,4$ mg et $32,5 \pm 8,6$ mg/jour respectivement).
- Représente la période d'ajustement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal (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 à l'autre traitement avec période d'ajustement (1 à 3 semaines) suivie d'un traitement de 2 semaines.

Tableau 5 : Données démographiques, méthodologie et résultats de l'étude 2 (022-005) – Enfants ≥ 6 ans atteints de TDAH

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Étude 2 (022-005)	Avec répartition aléatoire, à double insu et avec permutation vs méthylphénidate à LI vs placebo	20 à 60 mg/jour ^a , voie orale, 3 semaines ^b	n = 17*	11,3 (6,8 à 15,3) ans	H = 15 F = 2
Principaux critères d'évaluation		Valeur associée et signification statistique (± écart type) pour Biphentin vs placebo		Valeur associée et signification statistique (± écart type) pour le méthylphénidate à LI vs placebo	
Impressions cliniques globales de l'investigateur (Amélioration globale allant de très bonne amélioration [1] à bien pire [7])		Placebo Biphentin	3,88 ± 1,5 2,0 ± 0,8 (p = 0,0001)	Placebo Méthylphénidate à LI	3,88 ± 1,5 2,31 ± 1,3 (p = 0,0006)
		(Biphentin vs méthylphénidate à LI, p = 0,4324)			
Paradigme du signal d'arrêt (Temps de réaction au signal d'arrêt [ms])		Placebo Biphentin	372,2 ± 167,8 247,1 ± 106,4 (p = 0,0001)	Placebo Méthylphénidate à LI	372,2 ± 167,8 261,6 ± 146,1 (p = 0,0005)
		(Biphentin vs méthylphénidate à LI, p = 0,3245)			
Échelle d'évaluation IOWA de Conners (Score inattention/hyperactivité)		Placebo Biphentin	5,4 ± 3,6 2,4 ± 2,9 (p = 0,0001)	Placebo Méthylphénidate à LI	5,4 ± 3,6 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)		Placebo Biphentin	60,0 ± 41,5 47,4 ± 50,9 (p = 0,0039)	Placebo Méthylphénidate à LI	60,0 ± 41,5 31,0 ± 22,6 (p = 0,0001)
		(Biphentin vs méthylphénidate à LI, p = 0,2796)			
Test arithmétique (Nombre complété; nombre correct; pourcentage correct)		Placebo Biphentin	22,88; 17,59; 75,81 25,15; 20,53; 81,21 (p = 0,0663; p = 0,0222; p = 0,0352)	Placebo Méthylphénidate à LI	22,88; 17,59; 75,81 25,97; 20,65; 77,48 (p = 0,0163; p = 0,0151; p = 0,3585)
		(Biphentin vs méthylphénidate à LI, p = 0,5124; p = 0,8603; p = 0,2032)			

*18 inscrits, 17 évaluables

- a. Les patients ont été permutés entre Biphentin et le méthylphénidate à libération immédiate (LI) à la même dose quotidienne totale (moyenne 31,2 ± 11,7 mg) qui était basée sur leur dose de méthylphénidate antérieure à l'étude (ou sur le poids corporel, s'ils ne prenaient pas de méthylphénidate).
- b. Représente la période d'administration de 1 semaine pour chaque traitement

Tableau 6 : Données démographiques, méthodologie et résultats de l'étude 3 (022-008) – Adultes atteints de TDAH

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
022-008	Avec répartition aléatoire, à double insu et avec permutation vs placebo	10 à 80 mg/jour, voie orale, 5 à 11 semaines ^a	n = 50	37,2 (18,8 à 57,1) ans	H = 32 F = 18
Principaux critères d'évaluation		Valeur associée (± écart type) pour Biphentin vs départ		Valeur associée (± écart type) pour le placebo vs départ	
Impressions cliniques globales de l'investigateur <i>(Amélioration globale allant de très bonne amélioration [1] à bien pire [7])</i>		Biphentin 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 vs placebo, $p = 0,0015$)			
Échelle d'évaluation du TDAH de Conners chez l'adulte – Soi-même <i>(Score T de l'indice du TDAH)</i>		Départ 72,3 ± 8,2 Biphentin 60,1 ± 12,7		Départ 72,3 ± 8,2 Placebo 66,9 ± 12,5	
		(Biphentin vs placebo, $p = 0,0083$)			
Échelle d'évaluation du TDAH de Conners chez l'adulte – Observateur <i>(Score T de l'indice du TDAH)</i>		Départ 73,4 ± 6,8 Biphentin 62,5 ± 13,4		Départ 73,4 ± 6,8 Placebo 66,6 ± 14,1	
		(Biphentin vs placebo, $p = 0,1404$)			

- a. Représente la période d'ajustement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal (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 à l'autre traitement avec période d'ajustement (1 à 3 semaines) suivie d'un traitement de 2 semaines.

TOXICOLOGIE

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 167 et 78 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/kg et de mg/m² respectivement.

RÉFÉRENCES

1. Jain U, Hechtman L, Quinn D, Sacks D, Mutch D, Turgay A, Wiess M, Yaremko J. Guidelines for the diagnosis and management of ADHD. *In*: Ross M-E, éditeur. 1^{re} éd. Toronto (Ontario) : McCleary-McCann Publishers; 2005.
2. Jain U, Hechtman L, Weiss M, Ahmed TS, Reiz JL, Donnelly GAE *et al.* Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007;68(2):268-77.
3. Quinn D, Bode T, Reiz JL, Donnelly GAE et Darke AC. Single-dose pharmacokinetics of multilayer-release methylphenidate and immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Pharmacol* 2007;47:760-6.
4. Schachar RJ, Tannock R, Cunningham C, Corkum PV. Behavioral, situational, and temporal effects of treatment of ADHD with methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:754-63.
5. Schachar R, Ickowicz A, Crosbie J, Donnelly GAE, Reiz JL, Miceli PC *et al.* Cognitive and behavioral effects of multilayer-release methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18(1):11-24.
6. Weiss M, Hechtman L, Turgay A, Jain U, Quinn D, Ahmed T *et al.* Once-daily multilayer-release methylphenidate in a double-blind, crossover comparison to immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(5):675-88.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR



Capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée

Ce dépliant fait partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de **Biphentin** au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne vous dira pas tout au sujet de **Biphentin**. Pour toute question au sujet du médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ces renseignements avant que vous/votre enfant ne commenciez à prendre les capsules **Biphentin**. N'oubliez pas que ces renseignements ne remplacent pas les directives de votre médecin.

Biphentin, comme tout autre stimulant, peut être pris abusivement ou mener à la dépendance. Conservez **Biphentin** dans un endroit sûr, et ne le donnez pas à toute autre personne que celle pour qui il a été prescrit. Vendre ou donner **Biphentin** peut nuire aux autres et c'est illégal.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Biphentin est un traitement administré une fois par jour pour le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), chez les enfants âgés de plus de 6 ans, chez les adolescents et chez les adultes. Les renseignements suivants portent sur le TDAH et sur l'utilisation de **Biphentin** dans le traitement de cette affection.

Biphentin renferme du chlorhydrate de méthylphénidate, qui appartient à un groupe de médicaments appelés « stimulants du système nerveux central ». Le méthylphénidate est utilisé pour traiter le TDAH depuis plus de 30 ans.

Le TDAH entraîne trois principaux types de symptômes : l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Les sujets inattentifs ne font pas attention, font des fautes d'étourderie, n'écoutent pas quand on leur parle, ne finissent pas leurs tâches, ne suivent pas les directives et sont facilement distraits. Les sujets hyperactifs et impulsifs ont la « bougeotte », parlent excessivement, ne peuvent pas rester en place quand il le faut et interrompent souvent les autres. Certains patients présentent surtout des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité, alors que d'autres présentent plus de symptômes d'inattention. Certains patients présentent les trois types de symptômes. Beaucoup de gens présentent des symptômes de ce genre de temps à autre, mais ces symptômes se manifestent plus souvent chez les patients atteints de TDAH que chez les autres personnes du même âge. Les symptômes doivent être présents depuis au moins 6 mois pour justifier ce diagnostic.

Ce qu'il fait :

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. Dans le cas des enfants, cela permet à l'enfant de prendre la dose quotidienne de **Biphentin** sous surveillance parentale, sans avoir besoin de prendre une autre dose à l'école.

Le traitement par le méthylphénidate durant l'enfance ou l'adolescence ne semble pas augmenter la prédisposition à la toxicomanie. Toutefois, les stimulants du système nerveux central, notamment **Biphentin**, ne doivent être administrés que sous une surveillance médicale étroite aux personnes dont l'affection a été correctement diagnostiquée, puisque l'abus du chlorhydrate de méthylphénidate peut mener à la dépendance.

Quand ne pas l'utiliser :

Vous ou votre enfant ne devez PAS prendre **Biphentin** si vous ou votre enfant :

- êtes allergique au chlorhydrate de méthylphénidate ou à tout autre ingrédient de **Biphentin** (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont** »);
- avez déjà présenté des troubles cardiaques comme une crise cardiaque, un rythme cardiaque irrégulier, une douleur thoracique (angine), une insuffisance cardiaque, une maladie cardiaque ou si vous êtes né avec un trouble cardiaque;
- avez une tendance marquée à être anxieux, tendu ou agité;
- souffrez de glaucome (augmentation de la pression oculaire);
- 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;
- souffrez d'hypertension artérielle modérée ou grave;
- souffrez d'artériosclérose (durcissement des artères);
- souffrez d'hyperthyroïdie (une hyperactivité de la glande thyroïde); ou
- prenez ou avez pris dans les 14 derniers jours des inhibiteurs de la monoamine oxydase (un type de médicament, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

L'ingrédient médicinal est :

chlorhydrate de méthylphénidate

Les ingrédients non médicinaux sont :

citrate d'éthyle, copolymère ammonio-méthacrylate (type B), copolymère de l'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 – AD&C bleu n° 1

15 mg – D&C rouge n° 28, D&C jaune n° 10, AD&C rouge n° 40

20 mg – D&C rouge n° 33, D&C jaune n° 10

30 mg – AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 3

40 mg – D&C rouge n° 28, AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40
 50 mg – D&C jaune n° 10, AD&C vert n° 3
 60 mg – Oxyde de fer noir
 80 mg – AD&C rouge n° 40, AD&C jaune n° 6, D&C jaune n° 10

Les formes posologiques sont :

Les capsules **Biphentin** à libération contrôlée sont offertes en huit teneurs : 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 80 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

• **Pharmacodépendance**

L'usage abusif du chlorhydrate de méthylphénidate peut entraîner une dépendance. Avisez votre médecin de tout problème passé ou présent de toxicomanie ou d'alcoolisme.

Voici ce qu'on a signalé avec l'utilisation de **Biphentin** et d'autres médicaments stimulants :

1. Troubles cardiaques :

- **mort subite chez les patients qui ont des problèmes ou des anomalies cardiaques**
- **accident vasculaire cérébral et crise cardiaque chez l'adulte**
- **hausse de la tension artérielle et 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 médecin peut vouloir vérifier soigneusement tout problème cardiaque chez vous ou votre enfant avant d'instaurer un traitement par **Biphentin**.

Il se peut que votre médecin veuille surveiller régulièrement votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque, ou celles de votre enfant, pendant le traitement par **Biphentin**.

Appelez immédiatement votre médecin si vous ou votre enfant présentez des signes, quels qu'ils soient, de problèmes cardiaques comme une douleur thoracique, de l'essoufflement ou des évanouissements pendant le traitement par Biphentin.

2. Problèmes mentaux (psychiatriques) :

- **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, caractérisé par des sautes d'humeur extrêmes et des périodes de manie (excitation, hyperactivité ou désinhibition inhabituelle) en alternance avec des périodes de dépression (sentiments de tristesse, de dévalorisation ou de désespoir)**
- **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, qui sont suspectes) ou nouveaux symptômes de manie.**

L'apparition ou l'aggravation de ces problèmes mentaux risque davantage de se produire si vous ou votre enfant souffrez de troubles mentaux 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.**

Appelez immédiatement votre médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes ou de problèmes mentaux pendant le traitement par Biphentin chez vous ou chez votre enfant, particulièrement le fait de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas réelles ou qui sont suspectes.

AVANT d'utiliser **Biphentin**, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous ou votre enfant :

- souffrez d'hypertension artérielle, d'anomalies cardiaques ou de troubles cardiaques légers;
- souffrez de troubles thyroïdiens;
- avez déjà présenté des crises convulsives (convulsions, épilepsie) ou des électroencéphalogrammes (EEG) anormaux;
- souffrez de problèmes mentaux ou avez des antécédents familiaux de problèmes mentaux, notamment de psychose, de manie, de trouble bipolaire, de dépression ou de suicide;
- présentez des problèmes de circulation dans les doigts et les orteils qui se manifestent notamment par des sensations d'engourdissement, de froid ou de douleur (aussi connus sous le nom de « phénomène de Raynaud »);
- faites des exercices vigoureux;
- prenez d'autres médicaments contre le TDAH;

- avez des antécédents familiaux de mort subite ou de décès lié à des problèmes cardiaques.

Dites à votre médecin si vous avez des antécédents familiaux de suicide ou de tout problème ou symptôme énuméré ci-dessus.

Votre médecin peut vouloir vérifier soigneusement tout problème cardiaque chez vous ou votre enfant avant d'instaurer un traitement par **Biphentin**.

Avant de prendre **Biphentin**, informez votre médecin si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. On ne doit pas utiliser **Biphentin** pendant la grossesse.

Avisez votre médecin si vous allaitez un enfant. Si vous prenez **Biphentin**, il peut être présent dans le lait maternel. Vous devez consulter votre médecin pour déterminer si vous devez vous abstenir d'allaiter ou cesser de prendre **Biphentin**[®].

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous/votre enfant présentez l'un de ces problèmes ou symptômes pendant que vous prenez **Biphentin**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avisez votre médecin de tous les médicaments que vous ou votre enfant prenez. Votre médecin décidera si vous ou votre enfant pouvez prendre **Biphentin** avec d'autres médicaments. Cela comprend :

- de la clonidine;
- d'autres médicaments prescrits par un médecin;
- des médicaments offerts en vente libre;
- tout remède à base de plantes que vous ou votre enfant pourriez prendre.

Vous ou votre enfant ne devez pas prendre **Biphentin** avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Vous devez éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant que vous prenez **Biphentin**. Vous ou votre enfant devez éviter de prendre des médicaments sous ordonnance ou en vente libre contenant de l'alcool, comme certains sirops contre la toux.

Biphentin peut modifier la façon dont vous ou votre enfant réagissez à certains médicaments. Cela comprend les médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex., amitriptyline, imipramine et fluoxétine), pour prévenir les crises convulsives (p. ex., phénobarbitone, phénytoïne, carbamazépine et primidone) ou pour prévenir la formation de caillots sanguins (couramment appelés « anticoagulants », p. ex., warfarine) ou traiter l'hypertension (p. ex., inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bêtabloquants ou bloqueurs des canaux calciques). Votre médecin devra peut-être modifier la dose de ces médicaments si vous ou votre enfant les prenez en même temps que **Biphentin**.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les capsules Biphentin doivent être avalées entières avec de l'eau ou un autre liquide, et ne doivent jamais être écrasées ou mâchées.

Les capsules **Biphentin** doivent être prises une fois par jour, le matin. Votre médecin déterminera la dose appropriée de **Biphentin** selon vos besoins individuels ou ceux de votre enfant. Afin de recevoir le maximum de bienfaits de **Biphentin**, il est important de ne le prendre que selon les directives de votre médecin – seulement la quantité de médicament, aux intervalles et pendant la période prescrits par votre médecin.

Il peut être nécessaire de prendre plus d'une capsule à la fois, afin de recevoir la dose quotidienne totale prescrite par votre médecin.

Si nécessaire, le contenu de la capsule peut être saupoudré sur les aliments mous suivants : compote de pommes, crème glacée ou yogourt, mais on ne doit mâcher ni écraser les granules.

L'utilisation de **Biphentin** n'a pas été étudiée chez des enfants de moins de 6 ans.

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

Dose habituelle pour enfants et adolescents (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.

Il se peut que votre médecin veuille surveiller régulièrement votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque, ou celles de votre enfant, pendant le traitement par **Biphentin**.

Surdose :

Appelez votre médecin immédiatement si vous ou votre enfant prenez une quantité de **Biphentin** supérieure à la quantité prescrite.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus fréquents avec **Biphentin** ont été les maux de tête, l'insomnie, la somnolence, la nervosité, l'anxiété, la perte d'appétit, les malaises à l'estomac et les nausées (mal au cœur). D'autres effets secondaires qui n'ont pas été énumérés ci-dessus peuvent survenir chez certains patients.

Communiquez avec votre médecin si l'un des effets indésirables suivants se manifeste : confusion, contractions musculaires ou tics, forte fièvre soudaine, vomissements.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Parlez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue			
Apparition soudaine de signes de problèmes cardiaques, comme un rythme cardiaque rapide, des palpitations, une douleur thoracique, de l'essoufflement, une difficulté à respirer ou des évanouissements			√
Crises d'épilepsie (crises convulsives), convulsions			√
Symptômes d'une réaction allergique, comme des démangeaisons, une éruption cutanée, une enflure au niveau de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue ou de l'essoufflement			√
Apparition de symptômes psychotiques ou maniaques : - Paranoïa, idées délirantes - Hallucinations : voir, sentir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles - Manie : sentiment inhabituel d'excitation, d'hyperactivité ou de désinhibition (voir Mises en garde et précautions)		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Parlez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Phénomène de Raynaud : - Décoloration des doigts et des orteils, douleur et sensation de froid et/ou d'engourdissement		√	
Comportement agressif ou hostilité		√	
Fréquence inconnue			
Comportement suicidaire : Pensées ou actions liées au suicide ou à l'automutilation. (voir Mises en garde et précautions)			√
Érection prolongée (durant plus de 4 heures) et douloureuse			√

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**.

Biphentin peut affecter votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser de la machinerie.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu lors de la prise de **Biphentin**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez **Biphentin** dans un endroit sûr, et ne le donnez pas à toute autre personne que celle pour qui il a été prescrit.

Conservez le médicament à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de l'humidité. **Gardez Biphentin hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**

Déclaration d'effets secondaires

Nous vous encourageons à déclarer tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Ces renseignements servent à vérifier si un produit est source de nouvelles préoccupations quant à son innocuité. En tant que consommateur, vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour l'ensemble de la population.

Trois façons de déclarer :

- faire une déclaration en ligne à MedEffet;
- téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- remplir un formulaire de déclaration d'effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789;
 - ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le formulaire de déclaration d'effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet.

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Il est possible de se procurer ce document, ainsi que la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.purdue.ca>

ou en communiquant avec le fabricant, Purdue Pharma, au : 1-800-387-4501.

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 24 janvier 2019

Biphentin® est une marque déposée de Purdue Pharma.