

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, ON

L1W 3W8

N° de contrôle : 123442

DATE DE RÉVISION :
17 décembre 2010

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

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

ACTIONS

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'il agit principalement par des mécanismes indirects, notamment la libération de dopamine et de norépinéphrine des pools neuronaux, et l'inhibition du recaptage des neurotransmetteurs.

Il existe certaines preuves suggérant 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 la pathologie 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 :

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

Le méthylphénidate est excrété presque entièrement dans l'urine. 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 inter-individuelles (11 à 52 %).

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).

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 de Biphentin :

Dans une étude à dose unique 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 formulation de référence à libération immédiate (Ritalin®), à jeun et nourris (ASC_t relative 96 % et 107 %, respectivement). Dans une étude à dose unique 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 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 101 %).

Biphentin a été conçu comme alternative à des doses séparées de méthylphénidate à libération immédiate en procurant un profil biphasique chronologique de concentration plasmatique lorsque administré en dose unique. Le taux d'augmentation de la concentration plasmatique du

méthylphénidate avec la formulation à libération contrôlée a été semblable à celui de la formulation à libération immédiate. Chez l'adulte, la concentration de pointe initiale est survenue 1,7 heure après la dose pour **Biphentin** et 1,8 heure après la dose pour la formulation à libération immédiate, administrée à jeun, et 2,0 heures après la dose et 2,5 heures après la dose, respectivement, administrée avec des aliments. La concentration maximale initiale (C_{max}) obtenue avec la formulation 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 pour Biphentin et 2,1 heures après la dose pour la formulation à libération immédiate, administrée à des doses égales aux doses d'entretien des enfants avant l'étude. La concentration maximale initiale obtenue avec la formulation à libération contrôlée a été de 79 % par rapport à celle du méthylphénidate à libération immédiate.

Une comparaison à double insu, contrôlée par placebo, à permutations de la pharmacodynamique de **Biphentin** et du méthylphénidate à libération immédiate chez les enfants (âgés de 6 à 17 ans) atteints de TDAH a révélé des améliorations équivalentes à la même dose quotidienne, avec un temps d'absorption semblable, sur les paramètres comportementaux et cognitifs, par rapport au placebo. On a administré **Biphentin** en dose matinale unique alors que le méthylphénidate à libération immédiate a été administré à la même dose quotidienne, en doses également partagées le matin et à l'heure du dîner. On a noté des améliorations par rapport au placebo 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)**

Pédiatrie (< 6 ans)

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

Gériatrie (> 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 la 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 6 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 tout. Pour le type hyperactif-impulsif, au moins six des symptômes suivants doivent avoir été présents depuis au moins 6 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 spéciales

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 correct requiert non seulement des ressources médicales, mais également des ressources psychologiques, éducatives et sociales spéciales. Il peut y avoir 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 pour les patients qui présentent des symptômes secondaires à certains facteurs environnementaux et/ou à des troubles psychiatriques primaires, notamment la psychose. Le placement en milieu 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 au caractère chronique 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 lors d'essais contrôlés par placebo. Le médecin qui décide de prescrire **Biphentin** pendant des périodes prolongées doit donc 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.
- Chez les patients hypersensibles au chlorhydrate de méthylphénidate ou à tout autre ingrédient de la formulation ou composante du contenant. Pour obtenir une liste complète des excipients, voir la section **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**, Ingrédients non médicinaux (toutes concentrations) dans la monographie de ce produit.
- Chez les 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 avec inhibiteurs de la monoamine oxydase, ainsi que pendant un minimum de 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la monoamine oxydase (des crises d'hypertension pouvant en résulter) (voir **PRÉCAUTIONS; Interactions médicamenteuses**).

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions importantes

- **Pharmacodépendance** (voir la section **Dépendance/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 il n'est donc pas interchangeable.

Enfants : En théorie, tous les médicaments utilisés dans le traitement pharmacologique du TDAH présentent un potentiel pharmacologique d'augmentation du risque de mort subite ou de mort cardiaque. Bien que l'on ne dispose pas de données confirmant qu'il existe un risque accru de mort subite ou de mort cardiaque attribuable aux médicaments de traitement du TDAH, les prescripteurs devraient tenir compte de ce risque potentiel.

On doit utiliser avec prudence tout agent à effet sympathomimétique prescrit pour la prise en charge du TDAH chez les patients : a) qui participent à des exercices ou activités vigoureux, 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 devrait 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 développent des symptômes comme une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexplicée, ou autres symptômes suggestifs de maladie cardiaque durant le traitement du TDAH devraient subir une évaluation cardiaque immédiate.

Cardiovasculaire

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 devrait 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 autres problèmes cardiaques

graves qui peuvent les mettre à vulnérabilité accrue 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 usuelles 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 devraient généralement pas être traités par des médicaments stimulants.

Pathologies cardiovasculaires et vasculaires cérébrales préexistantes

Les stimulants du SNC devraient être utilisés avec prudence chez les patients présentant une pathologie du système cardiovasculaire ou vasculaire cérébral, en tenant compte des prédicteurs de risque pour ces pathologies. On doit faire le dépistage des patients pour les pathologies cardiovasculaires ou vasculaires cérébrales préexistantes ou sous-jacentes avant d'instaurer le traitement par stimulants et surveiller toute nouvelle pathologie du cœur ou du cerveau en cours de traitement.

Hypertension

L'hypertension peut survenir durant le traitement par méthylphénidate chez certains patients. La prudence est particulièrement indiquée lorsqu'on traite des patients dont les pathologies sous-jacentes pourraient être aggravées par des augmentations de tension artérielle ou de 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, spécialement chez les patients ayant des pathologies préexistantes qui peuvent 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, spécialement 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.

Endocrinien et métabolisme

Inhibition de la croissance à long terme

On ne dispose pas pour l'instant de données suffisantes sur l'innocuité de l'utilisation à long terme du méthylphénidate chez les enfants. Bien qu'on n'ait pas établi de relation causale, l'inhibition de la croissance (poids et/ou taille) a été signalée en association avec l'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.

Psychiatrique

Dépression et troubles psychotiques

On ne doit pas utiliser **Biphentin** pour traiter la dépression exogène ou endogène grave. L'expérience clinique suggère que chez les enfants psychotiques, l'administration de méthylphénidate peut exacerber les symptômes de trouble du comportement et de trouble de la pensée.

Maladie 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 porteurs de symptômes dépressifs comorbides devraient être dépistés pour déterminer s'ils sont à risque de trouble bipolaire; un tel dépistage devrait inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, notamment des antécédents familiaux de suicide, un trouble bipolaire ou une dépression.

Émergence de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Les symptômes psychotiques ou maniaques émergents du traitement, p. ex., hallucinations, pensées délirantes, ou manie chez les enfants et les adolescents sans antécédents préalables de maladie psychotique ou maniaque, peuvent être causés par des stimulants à doses habituelles. Si de tels symptômes surviennent, on doit tenir compte d'un rôle causal du stimulant, et l'arrêt du traitement peut être approprié. Dans une analyse cumulée d'études multiples à court terme et contrôlées par placebo, de tels symptômes sont survenus chez environ 0,1 % (4 patients ayant subi des événements sur 3482 exposés au méthylphénidate ou à l'amphétamine pendant plusieurs semaines à des doses habituelles) des patients traités par stimulant comparativement à 0 chez les patients traités par placebo.

Agression

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 du TDAH devraient être surveillés pour l'apparition ou l'aggravation du comportement agressif ou de l'hostilité.

Fatigue

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

Neurologique

Convulsions

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'EEG sans crises convulsives et même, dans des cas très rares, en l'absence de tels antécédents. L'expérience clinique a démontré qu'un petit nombre de patients peuvent éprouver une augmentation de la fréquence des convulsions pendant un traitement par le méthylphénidate. Si la fréquence des convulsions augmente, on doit arrêter l'administration du médicament.

Ophtalmologique

Troubles visuels

On a signalé de rares cas de symptômes de troubles visuels. On a signalé des troubles de l'accommodation et une vision brouillée.

Utilisation dans la grossesse et l'allaitement

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

On ignore si le méthylphénidate et/ou ses métabolites passent dans le lait maternel. Pour fins d'innocuité, le médecin devrait évaluer l'état de santé de la patiente et conseiller les choix suivants : s'abstenir d'allaiter son bébé pendant la prise de **Biphentin**, ou arrêter de prendre le médicament pendant l'allaitement.

Pédiatrie (< 6 ans)

Biphentin ne devrait pas être utilisé chez des enfants de moins de six ans, puisque l'innocuité et l'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 **MISES EN GARDE; Endocrinien et métabolisme**).

PRÉCAUTIONS

Le traitement médicamenteux n'est pas indiqué dans tous les cas de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et ne devrait 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) devrait 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 devrait 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 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 à risque d'exacerbation de ces pathologies, bien que les données actuelles n'appuient pas une association directe avec un traitement par stimulant.

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

Les effets à long terme du méthylphénidate n'ont pas été bien établis.

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.

Interactions médicamenteuses

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.

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). Une réduction posologique de ces médicaments peut être nécessaire quand ils sont administrés de façon concomitante avec le méthylphénidate. Quand on instaure ou qu'on arrête le méthylphénidate en traitement concomitant, on doit parfois ajuster la posologie et 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 avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, ainsi que pendant un minimum de 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la monoamine oxydase (des crises d'hypertension pourraient en résulter). Les mêmes précautions s'imposent avec **Biphentin** (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Clonidine

Des événements indésirables graves ont été signalés avec l'utilisation concomitante de la clonidine, bien qu'on n'ait pas établi de rapport causal pour l'association. On n'a pas évalué de

façon systématique l'innocuité de l'utilisation du méthylphénidate en association avec la clonidine ou d'autres agonistes alpha-2 adrénergiques à action centrale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables chez les enfants (6 à 11 ans) et les adolescents (12 à 18 ans) atteints de TDAH ont été évalués dans deux essais cliniques canadiens randomisés et contrôlés du **Biphentin®** (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) en comparaison avec un placebo et le méthylphénidate à libération immédiate. Les **Tableaux 1** et **2** énumèrent tous les événements indésirables survenant à une incidence 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 le chercheur clinique comme liés à l'étude ou non.

Les événements indésirables chez les adultes atteints de TDAH ont été évalués au cours d'un essai canadien randomisé et contrôlé en comparaison avec un placebo. Un résumé des événements indésirables survenant à une incidence de 1 % ou plus apparaît au **Tableau 3**, qui comprend tous les événements, qu'ils aient été considérés par le chercheur clinique comme liés à l'étude ou non.

Le prescripteur devrait être au courant que ces chiffres ne peuvent servir à prédire l'incidence des événements indésirables dans la pratique médicale courante où les caractéristiques des patients et autres facteurs diffèrent de ceux qui ont prévalu au cours des essais cliniques. Dans le même ordre d'idées, les fréquences citées ne peuvent se comparer avec les chiffres obtenus d'autres recherches cliniques impliquant des traitements, des utilisations et des chercheurs différents. Les chiffres cités, toutefois, fournissent au médecin prescripteur une certaine base pour estimer la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux au taux d'incidence des événements indésirables dans la population étudiée.

Tableau 1 : Événements indésirables¹ signalés dans les essais cliniques sur Biphentin chez des enfants de 6 à 11 ans (≥ 1 %)

	Biphentin % (n = 68)	Méthylphénidate LI % (n = 68)
Ensemble de l'organisme		
Céphalées	11,8	8,8
Douleur abdominale	8,8	8,8
Syndrome grippal	5,9	7,4
Douleur	2,9	1,5
Infection	2,9	2,9
Asthénie	1,5	2,9
Malaise	1,5	0,0
Réaction de photosensibilité	1,5	0,0
Frissons	1,5	4,4
Fièvre	1,5	1,5
Réaction allergique	1,5	0,0
Néoplasme (polype nasal bénin)	0,0	1,5
Cardiovasculaire		
Hypertension	1,5	0,0
Vasodilatation	1,5	0,0
Système nerveux central		
Insomnie	22,1	14,7
Somnolence	11,8	4,4
Nervosité	8,8	8,8
Dépression	7,4	4,4
Apathie	7,4	4,4
Labilité émotionnelle	2,9	8,8
Comportement obsessionnel	2,9	2,9
Tics verbaux	2,9	0,0
Trouble de l'élocution	2,9	1,5
Tics moteurs	2,9	1,5
Rebond	4,4	1,5
Trouble du sommeil	1,5	2,9
Étourdissements	1,5	0,0
Anxiété	1,5	0,0
Euphorie	1,5	1,5
Stéréotypes	1,5	0,0
Dépersonnalisation	0,0	1,5
Agitation	0,0	1,5
Hallucinations	0,0	1,5
Hyperkinésie	0,0	1,5
Tremblement	0,0	1,5

Tableau 1 : Événements indésirables¹ signalés dans les essais cliniques sur Biphentin chez des enfants de 6 à 11 ans (≥ 1 %)

	Biphentin % (n = 68)	Méthylphénidate LI % (n = 68)
Appareil digestif		
Anorexie	22,1	19,1
Nausées	5,9	2,9
Appétit accru	2,9	0,0
Vomissements	2,9	1,5
Diarrhée	0,0	2,9
Voies respiratoires		
Pharyngite	2,9	2,9
Asthme	1,5	1,5
Toux accrue	1,5	5,9
Rhinite	0,0	1,5
Bronchite	0,0	1,5
Peau et annexes		
Éruption	5,9	2,9
Eczéma	1,5	0,0
Décoloration de la peau	1,5	0,0
Organes des sens		
Vision anormale	1,5	0,0
Conjonctivite	1,5	0,0
Lésion cornéenne	1,5	0,0
Otite moyenne	1,5	0,0

¹Événements, quel que soit le lien de causalité déterminé par le chercheur clinique.

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

Tableau 2 : Événements indésirables¹ signalés dans les essais cliniques sur Biphentin chez des adolescents de 12 à 18 ans (≥ 1 %)

	Biphentin % (n = 40)	Méthylphénidate LI % (n = 40)
Ensemble de l'organisme		
Céphalées	25,0	22,5
Syndrome grippal	7,5	7,5
Douleur abdominale	5,0	10,0
Asthénie	2,5	2,5
Infection	0,0	2,5
Douleur	0,0	2,5

Tableau 2 : Événements indésirables¹ signalés dans les essais cliniques sur Biphentin chez des adolescents de 12 à 18 ans (≥ 1 %)

	Biphentin % (n = 40)	Méthylphénidate LI % (n = 40)
Appareil cardiovasculaire		
Palpitation	2,5	0,0
Tachycardie	0,0	2,5
Syncope	0,0	2,5
Système nerveux central		
Nervosité	27,5	25,0
Somnolence	15,0	7,5
Étourdissements	7,5	10,0
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
Tics verbaux	2,5	2,5
Apathie	2,5	0,0
Comportement obsessionnel	2,5	0,0
Vertige	2,5	2,5
Anxiété	0,0	2,5
Rebond	0,0	2,5
Névrose	0,0	2,5
Appareil digestif		
Anorexie	7,5	27,5
Nausées	5,0	5,0
Appétit accru	5,0	12,5
Vomissements	2,5	2,5
Diarrhée	2,5	0,0
Métabolisme et nutrition		
Soif	0,0	2,5
Appareil musculo-squelettique		
Arthralgie	2,5	2,5
Appareil respiratoire		
Pharyngite	5,0	2,5
Toux accrue	0,0	5,0
Asthme	0,0	2,5
Sinusite	0,0	2,5
Peau et annexes		
Prurit	0,0	2,5
Appareil génito-urinaire		
Dysménorrhée	0,0	2,5

¹ Événements, quel que soit le lien de causalité déterminé par le chercheur clinique.

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

Tableau 3 : Événements indésirables¹ signalés dans les essais cliniques sur Biphentin chez des adultes (≥ 1 %)

	Biphentin % (n = 50)	Placebo % (n = 50)
Ensemble de l'organisme		
Céphalées	28,0	24,0
Asthénie	8,0	10,0
Douleur abdominale	4,0	6,0
Fièvre	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
Appareil cardiovasculaire		
Tachycardie	6,0	4,0
Palpitation	2,0	2,0
Maladie vasculaire périphérique	2,0	0,0
Système nerveux central		
Nervosité	24,0	4,0
Insomnie	22,0	10,0
Anxiété	18,0	0,0
Sécheresse de la bouche	12,0	2,0
Labilité émotionnelle	10,0	2,0
Dépression	8,0	2,0
Agitation	6,0	4,0
Acathisie	6,0	0,0
Étourdissements	4,0	2,0
Hypertension	4,0	2,0
Pensées anormales	4,0	0,0
Somnolence	2,0	4,0
Dépersonnalisation	2,0	2,0
Secousses musculaires	2,0	2,0
Confusion	2,0	0,0
Névrose	2,0	0,0
Paresthésie	2,0	0,0
Vasodilatation	2,0	0,0
Trouble de la personnalité	0,0	2,0
Rebond	0,0	2,0

Tableau 3 : Événements indésirables¹ signalés dans les essais cliniques sur Biphentin chez des adultes (≥ 1 %)

	Biphentin % (n = 50)	Placebo % (n = 50)
Appareil digestif		
Anorexie	26,0	6,0
Nausées	20,0	8,0
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
Système hématique et lymphatique		
Ecchymoses	0,0	2,0
Métabolisme et nutrition		
Perte de poids	2,0	0,0
Appareil musculo-squelettique		
Arthralgie	2,0	2,0
Myalgie	0,0	2,0
Appareil respiratoire		
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
Peau et annexes		
Transpiration	6,0	0,0
Organes des sens		
Vision anormale	2,0	0,0
Trouble de l'oreille	2,0	0,0

¹ Événements, quel que soit le lien de causalité déterminé par le chercheur clinique.

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

Observations hématologiques et de chimie clinique anormales

Aucune

Effets indésirables signalés avec d'autres préparations de chlorhydrate de méthylphénidate

La nervosité et l'insomnie sont les effets indésirables les plus communs signalés avec d'autres préparations de méthylphénidate. D'autres effets sont les suivants : hypersensibilité (notamment éruptions cutanées, urticaire, fièvre, arthralgie, dermatite exfoliatrice, érythème multiforme avec des données histopathologiques de vascularite nécrosante et de purpura thrombocytopénique); anorexie; nausées; étourdissements; céphalées; dyskinésie; somnolence; changements de tension artérielle et de pouls, à la hausse et à la baisse; tachycardie; mort cardiaque subite; angine de poitrine; douleur abdominale; perte de poids durant un traitement prolongé. Il y a eu de rares rapports de syndrome de Gilles de la Tourette. On a signalé une psychose toxique. Bien qu'une relation causale claire n'ait pas été établie, on a signalé les faits suivants chez les patients prenant d'autres préparations de méthylphénidate : cas de fonction hépatique anormale, p. ex., coma hépatique; cas isolés d'artérite cérébrale et/ou d'occlusion; leucopénie et/ou anémie; dépression transitoire de l'humeur; quelques cas de perte de cheveux. De très rares rapports de syndrome neuroleptique malin (SNM) ont été reçus et dans la plupart d'entre eux, les patients recevaient en même temps un traitement associé au SNM. Dans un rapport isolé, un garçon de dix ans qui avait pris du méthylphénidate pendant environ 18 mois 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 réponse à l'un ou l'autre médicament pris séparément, ou toute autre cause.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les signes et symptômes d'un surdosage aigu, résultant principalement d'une stimulation excessive du système nerveux central et d'effets sympathomimétiques excessifs, peuvent inclure agitation, arythmies cardiaques, confusion, convulsions (parfois suivies d'un coma), délire, euphorie, bouffées de chaleur, hallucinations, céphalées, hyperpyrexie, hyperréflexie, hypertension, secousses musculaires, mydriase et sécheresse des muqueuses, palpitations, transpiration, tachycardie, 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. Si les signes et les symptômes ne sont pas trop graves et que le patient est conscient, le contenu gastrique peut être évacué par induction du vomissement ou par lavage gastrique. En présence d'une intoxication grave, utiliser une dose soigneusement ajustée d'un barbiturique de courte durée d'action avant de procéder au lavage gastrique.

Des soins intensifs doivent être assurés pour maintenir la circulation et l'échange respiratoire, et des manœuvres externes de refroidissement permettront de réduire l'hyperpyrexie.

On n'a pas établi l'efficacité de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse extracorporelle en cas de surdosage au méthylphénidate.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Biphentin devrait être administré en commençant par la dose la plus faible possible. Puis, la posologie doit être ajustée lentement et individuellement, à la posologie efficace la plus faible, puisque la réponse de chaque patient à **Biphentin** varie grandement.

Biphentin ne doit pas être utilisé chez des patients souffrant de maladies cardiovasculaires symptomatiques et ne devrait généralement pas être utilisé chez des patients porteurs d'anomalies structurelles cardiaques connues (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE**).

Enfants : 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 de mort subite ou de mort cardiaque attribuable aux médicaments utilisés dans le traitement du TDAH, les prescripteurs devraient tenir compte de ce risque potentiel.

On devrait 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 ou des activités vigoureux, 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 devrait 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 développent des symptômes comme une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexplicée, ou autres

symptômes suggestifs de maladie cardiaque durant le traitement du TDAH devraient subir une évaluation cardiaque immédiate.

On devrait faire particulièrement attention aux patients porteurs de symptômes de maladie psychiatrique, puisqu'il y a risque accru de symptômes d'un trouble comorbide durant un traitement par stimulant pour le TDAH (voir **MISES EN GARDE**).

Les patients chez qui on considère que le traitement par **Biphentin** devrait se poursuivre pendant une période prolongée devraient subir une évaluation périodique de leur état cardiovasculaire (voir **MISES EN GARDE**).

Il faut user de prudence en prescrivant des médicaments concomitants.

La posologie de **Biphentin** devrait être personnalisée selon les besoins et les réponses du patient.

Les capsules de 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.

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 devrait 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 et plus)

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

La dose initiale devrait être 10 - 20 mg/jour par voie orale.

Les patients recevant présentement une formulation 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 1 mg/kg/jour) peuvent être nécessaires et dans ces cas, une surveillance minutieuse des événements indésirables devrait 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

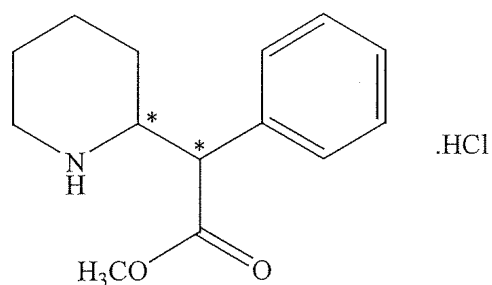
On doit administrer **Biphentin** en dose quotidienne unique le matin. La dose initiale devrait être 10 - 20 mg/jour par voie orale. La dose quotidienne devrait être ajustée chaque semaine, par paliers de 10 mg, selon la réponse individuelle, jusqu'à une dose maximale de 80 mg/jour.

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 à 226 °C

Ingrédients non médicinaux (toutes les concentrations): gélatine*, hydroxypropylméthylcellulose, copolymère de l'acide méthacrylique, polyéthylène glycol, granules de sucre, talc, citrate d'éthyle

**Enrobage des capsules :*

- 10 mg : Bleu brillant F.C.F., dioxyde de titane
- 15 mg : Phloxine B, jaune de quinoléine, rouge allura AC, dioxyde de titane
- 20 mg : Fuchsine acide D, jaune de quinoléine, dioxyde de titane
- 30 mg : Bleu brillant F.C.F., érythrosine, dioxyde de titane
- 40 mg : Phloxine B, bleu brillant F.C.F., rouge allura AC, dioxyde de titane
- 50 mg : Jaune de quinoléine, vert solide F.C.F., dioxyde de titane
- 60 mg : Oxyde de fer noir, dioxyde de titane
- 80 mg : Rouge allura AC, jaune orangé, jaune de quinoléine, dioxyde de titane

Stabilité et entreposage

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

FORMES POSOLOGIQUES

Biphentin® (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) est disponible en capsules dont le corps est blanc pour toutes les concentrations et les coiffes sont des couleurs suivantes 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 mg 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 norépinéphrine 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. Le méthylphénidate a révélé 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. Comme les deux isomères inhibent la monoamine oxydase, cela suggère 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 pré-systémique 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 placebo 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 de l'étude, conception de l'étude et résultats de l'étude 1 (022-004) – Enfants ≥ 6 ans atteints de TDAH

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (éventail)	Sexe
Étude 1 (022-004)	Randomisée, à double insu, à permutations vs méthylphénidate LI	10 - 60 mg/jour [†] , orale, 5 à 11 semaines	n = 90	11,0 (6,4 à 17,5) ans	M = 74 F = 16
Paramètres cliniques primaires		Valeur associée et signification statistique pour Biphentin vs départ		Valeur associée et signification statistique pour le méthylphénidate LI vs départ	
Impressions cliniques globales du chercheur (<i>Amélioration globale de très bonne amélioration [1] à bien pire [7]</i>)		Biphentin 2,3 ± 1,1 73,1 % évalués comme "bonne amélioration" ou "très bonne amélioration"		Méthylphénidate LI 2,3 ± 1,3 81,0 % évalués comme "bonne amélioration" ou "très bonne amélioration"	
		(Biphentin vs méthylphénidate LI, p = 0,1684)			
Échelle d'évaluation de Conners – Parents (<i>Score T de l'indice du TDAH</i>) (effectué 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 LI 56,8 ± 11,0 (p = 0,0001)	
		(Biphentin vs méthylphénidate 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 d'après-midi)		Départ 67,2 ± 10,6 Biphentin 56,3 ± 10,2 (p = 0,0001)		Départ 67,2 ± 10,6 Méthylphénidate LI 52,8 ± 8,5 (p = 0,0001)	
		(Biphentin vs méthylphénidate LI, p = 0,0002)			

[†] Les doses de Biphentin et de méthylphénidate LI ont été ajustées à chaque phase de l'étude et les doses finales moyennes ont été très similaires ($32,0 \pm 8,4$ mg et $32,5 \pm 8,6$ mg/jour respectivement).

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

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (éventail)	Sexe
Étude 2 (022-005)	Randomisée, à double insu, à permutations vs méthylphénidate LI vs placebo	20 – 60 mg/jour [†] , orale, 3 semaines	n = 17*	11,3 (6,8 à 15,3) ans	M = 15 F = 2
Paramètres cliniques primaires		Valeur associée et signification statistique (±ET) pour Biphentin vs placebo		Valeur associée et signification statistique (±ET) pour le méthylphénidate LI vs placebo	
Impressions cliniques globales du chercheur (Amélioration globale de très bonne amélioration [1] à bien pire [7])		Placebo 3,88 ± 1,5 Biphentin 2,0 ± 0,8 (p = 0,0001)		Placebo 3,88 ± 1,5 Méthylphénidate LI 2,31 ± 1,3 (p = 0,0006)	
		(Biphentin vs méthylphénidate LI, p = 0,4324)			
Paradigme du signal d'arrêt (Temps de réaction au signal d'arrêt [msec])		Placebo 372,2 ± 167,8 Biphentin 247,1 ± 106,4 (p = 0,0001)		Placebo 372,2 ± 167,8 Méthylphénidate LI 261,6 ± 146,1 (p = 0,0005)	
		(Biphentin vs méthylphénidate LI, p = 0,3245)			
Échelle d'évaluation IOWA de Conners (Score inattention/hyperactivité)		Placebo 5,4 ± 3,6 Biphentin 2,4 ± 2,9 (p = 0,0001)		Placebo 5,4 ± 3,6 Méthylphénidate LI 1,3 ± 0,9 (p = 0,0001)	
(score moyen sur 10 heures après la dose du matin)		(Biphentin vs méthylphénidate LI, p = 0,2806)			
Test de performance continue (Erreurs d'omission)		Placebo 60,0 ± 41,5 Biphentin 47,4 ± 50,9 (p = 0,0039)		Placebo 60,0 ± 41,5 Méthylphénidate LI 31,0 ± 22,6 (p = 0,0001)	
		(Biphentin vs méthylphénidate LI, p = 0,2796)			
Test arithmétique (Nombre complété; nombre correct; pourcentage correct)		Placebo 22,88; 17,59; 75,81 Biphentin 25,15; 20,53; 81,21 (p = 0,0663; p = 0,0222; p = 0,0352)		Placebo 22,88; 17,59; 75,81 Méthylphénidate LI 25,97; 20,65; 77,48 (p = 0,0163; p = 0,0151; p = 0,3585)	
		(Biphentin vs méthylphénidate LI, p = 0,5124; p = 0,8603; p = 0,2032)			

*18 inscrits, 17 évaluables

[†] Les patients ont été permutés entre Biphentin et le méthylphénidate LI à la même dose quotidienne totale (moyenne 31,2 ± 11,7 mg) qui a été basée sur leur dose de méthylphénidate antérieure à l'étude (ou sur le poids corporel, s'ils ne prenaient pas de méthylphénidate).

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

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (éventail)	Sexe
022-008	Randomisée, à double insu, à permutations vs placebo	10 - 80 mg/jour, orale, 5 à 11 semaines	n = 50	37,2 (18,8 à 57,1) ans	M = 32 F = 18
Paramètres cliniques primaires		Valeur associée (± écart type) pour Biphentin vs départ		Valeur associée (± écart type) pour le placebo vs départ	
Impressions cliniques globales du chercheur <i>(Amélioration globale de très bonne amélioration [1] à bien pire [7])</i>		Biphentin 2,6 ± 1,0 48,7 % évalués comme "bonne amélioration" ou "très bonne amélioration"		Placebo 3,7 ± 1,4 23,0 % évalués comme "bonne amélioration" ou "très bonne amélioration"	
		(Biphentin vs placebo, p = 0,0015)			
Échelle d'évaluation du TDAH de Connors 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 Connors 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)			

TOXICOLOGIE

Des études de toxicologie et de carcinogenèse sur le chlorhydrate de méthylphénidate ont été effectuées chez des rats et des souris. On a administré le méthylphénidate pendant deux 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. On a estimé la quantité moyenne de méthylphénidate consommé par jour de 4 à 47 mg/kg/jour pour les rats et de 5 à 67 mg/kg/jour pour les souris. On a observé une augmentation des tumeurs bénignes du foie et une augmentation du poids du foie chez les souris à dose élevée. On n'a pas observé d'incidence accrue de néoplasmes chez les rats. Le méthylphénidate n'a pas été mutagène selon les épreuves de dosage des salmonelles. Les études d'épidémiologie sur le méthylphénidate n'ont pas donné de preuves d'un effet carcinogène chez l'humain.

Une étude de toxicité reproductive chez des souris a démontré que des doses de 18, 75 et 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 animales, on n'a observé aucun effet tératogène 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 fois et 78 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/kg et de mg/m² respectivement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albertson TE. Section II: Specific poisons and drugs: diagnosis and treatment. Amphetamines. In: Olson KR, editor. Poisoning and Drug Overdose. 4^e éd. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 72-4.
2. Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. Attention deficit disorder with and without hyperactivity: Clinical response to three dose levels of methylphenidate. *Pediatrics* 1991;87(4):519-31.
3. Barkley RA, Cook Jr. EH, Diamond A, Zametkin A, Thapar A, Teeter A *et al.* International consensus statement on ADHD. Janvier 2002. *Clin Child Fam Psychol Rev* Juin 2002;5(2): 89-111.
4. Brown RT, Borden KA, Clingerman SR. Adherence to methylphenidate therapy in a pediatric population. *Psychopharmacol Bull* 1985;21(1):28-36.
5. Canadian Paediatric Society, Mental Health Committee: Use of methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder. *CMAJ* 1990;142(8):817-8.
6. Dalby JT, Kinsbourne M, Swanson JM. Self-paced learning in children with attention deficit disorder with hyperactivity. *J Abnorm Child Psychol* 1989;17:269-75.
7. Davy T, Rodgers CL. Stimulant medication and short attention span: a clinical approach. *J Dev Behav Pediatr* 1989;10:313-8.
8. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet* 1999;354:2132-3.
9. Douglas VI, Barr RG, Amin K, O'Neill ME, Britton BG. Dosage effects and individual responsiveness to methylphenidate in attention deficit disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29(4):453-75.
10. Douglas VI, Barr RG, O'Neill ME, Britton BG. Short-term effects of methylphenidate on the cognitive, learning and academic performance of children with attention deficit disorder in the laboratory and the classroom. *J Child Psychol Psychiatry* 1986;27(2):191-211.
11. Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbäumer K, Kung HF *et al.* Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [^{99m}Tc] TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(10):1518-24.

12. Fitzpatrick PA, Klorman R, Brumaghim JT, Borgstedt AD. Effects of sustained-release and standard preparations of methylphenidate on attention deficit disorder. *J Amer Acad Child Adolesc Psychiat (États-Unis)* 1992;31(2):226-34.
13. Gualtieri CT, Hicks RE, Kennerly P, Schroeder SR, Breese GR. Clinical correlates of methylphenidate blood levels. *Ther Drug Monit* 1984;6:379-92.
14. Hoffman BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, & adrenergic receptor antagonists. Miscellaneous adrenergic agonists. Dans : Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, éditeurs. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10^e éd. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 235-8.
15. Hungund BL, Perel JM, Hurwic MJ, Sverd J, Winsberg BG. Pharmacokinetics of methylphenidate in hyperkinetic children. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8:571-6.
16. Jain U, Hechtman L, Quinn D, Sacks D, Mutch D, Turgay A, Wiess M, Yaremko J. Guidelines for the diagnosis and management of ADHD. Dans : Ross M-E, éditeur. 1^{ère} éd. Toronto, ON: McCleary-McCann Publishers; 2005.
17. 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.
18. Johnston C, Fine S. Methods of evaluating methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: acceptability, satisfaction, and compliance. *J Pediatric Psychol* 1993;18:717-30.
19. Kauffman RE, Smith-Wright D, Reese, CA, Simpson R, Jones F. Medication compliance in hyperactive children. *Pediatric Pharmacol* 1981;1:231-7.
20. Kessler S. Drug therapy in attention deficit hyperactivity disorder. *South Med J* 1996; 89(1):33-8.
21. Kloner RA, Rezkalla SH. Substance abuse and the heart. Dans : Topol EJ, Califf RM, Isner J, Prystowsky EN, Swain J, Thomas J, Thompson P, Young JB, Nissen S, éditeurs. *Textbook of cardiovascular medicine. The core information essential for day-to-day clinical practice*. 2^e éd. New York: Lippincott Williams and Williams; 2002. p. 874.
22. Krause K-H, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters* 2000;285:107-10.

23. Malone MA, Swanson JM. Effects of methylphenidate on impulsive responding in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1993;8:157-63.
24. Malone MA, Kershner JR, Siegel L. The effects of methylphenidate on levels of processing and laterality in children with attention deficit disorder. *J Abnorm Child Psychol* 1988;16:379-95.
25. Quinn D, Bode T, Reiz JL, Donnelly GAE and 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.
26. 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.
27. 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.
28. Searight HR, Burke JM, Rottnek F. Adult ADHD: evaluation and treatment in family medicine. *Am Fam Physician* 2000;62(9):2077-86:2091-2.
29. Shaywitz S, Shaywitz B. Diagnosis and management of attention deficit disorder: A pediatric perspective. *Pediatr Clin North Am* 1984;31(2):429-57.
30. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998;94(1):127-52.
31. Solanto MV. Dopamine dysfunction in ADHD: Integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 2002;130:65-71.
32. Sunohara GA, Voros JG, Malone MA, Taylor MJ. Effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: A comparison of event-related potentials between medication responders and non-responders. *Int J Psychophysiol* 1997;27:9-14.
33. Tannock R, Schachar R, Carr RP, Logan G. Dose-response effects of methylphenidate on academic performance and overt behaviour in hyperactive children. *Pediatrics* 1989;84:648-57.
34. Tannock R, Schachar R, Carr RP, Chajczyk D, Logan DG. Effects of methylphenidate on inhibitory control in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 1989;17:473-91.

35. Tannock R, Schachar R. Methylphenidate and cognitive perseveration in hyperactive children. *J Child Psychol Psychiat* 1992;33:1217-28.
36. Tannock R, Schachar R, Logan G. Methylphenidate and cognitive flexibility: dissociated dose effects in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 1995;23:235-66.
37. Taylor MJ, Voros JG, Logan, WJ, Malone MA. Changes in event-related potentials with stimulant medication in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Bioavailability Psychol* 1993;36:139-56.
38. The Tourettes's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics. A randomized controlled trial. *Neurology* 2002;58(4):527-36.
39. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS *et al.* Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 1998;155(10):1325-31.
40. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L *et al.* Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 2001;21:RC121 (1-5).
41. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Francheschi D, Maynard L *et al.* Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse* 2002;43(3):181-7.
42. Weiss M, Murray C. Assessment and management of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *CMAJ* 2003;168(6):715-22.
43. 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.
44. Wender PH, Reimherr FW, Wood D, Ward M. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatry* 1985; 142:547-52.
45. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J. A review of the pharmacotherapy of adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 2002;5(4):189-202.
46. Winsberg BG, Kupietz SS, Sverd J, Hungund BL, Young NI. Methylphenidate oral dose plasma concentrations and behavioural response in children. *Psychopharmacol* 1982; 76:329-32.

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 au Canada de **Biphentin** 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 de **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. Conserver **Biphentin** dans un endroit sûr et ne pas le donner à toute autre personne que celle à qui on l'a prescrit. Vendre ou donner **Biphentin** peut nuire à certains et c'est illégal.

Voici ce qu'on signalé avec l'utilisation du méthylphénidate et autres médicaments stimulants :

1. Problèmes liés au cœur :
 - 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

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 de commencer **Biphentin**.

Votre médecin peut vouloir vérifier régulièrement votre tension artérielle ou votre fréquence cardiaque ou celle de votre enfant durant le traitement par **Biphentin**.

Appelez immédiatement votre médecin si vous ou votre enfant affichez des signes quelconques de problèmes cardiaques comme une douleur thoracique, de l'essoufflement ou des évanouissements pendant le traitement par **Biphentin**.

2. Problèmes mentaux (psychiatriques) :

Tous les patients

- nouveaux ou pires problèmes de comportement ou de pensée
- nouvelle ou pire maladie bipolaire
- nouveaux ou pires comportements agressifs ou hostilité

Enfants et adolescents

- nouveaux symptômes psychotiques (comme entendre des voix, croire des choses qui ne sont pas réelles, qui sont suspectes) ou nouveaux symptômes de manie.

Informez votre médecin de tout problème mental que vous ou votre enfant pourriez avoir, ou au sujet d'antécédents familiaux de suicide, de maladie bipolaire ou de dépression.

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, spécialement le fait de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas réelles ou qui sont suspectes.

À PROPOS 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 des enfants âgés de plus de 6 ans et chez des adultes. Les renseignements suivants portent sur le TDAH et l'utilisation de **Biphentin** dans cette affection.

Biphentin renferme le 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 vont pas jusqu'au bout des choses, 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 six mois pour justifier le 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 comme dose unique le matin et à 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 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 il ne doit pas être utilisé :

Vous / votre enfant ne devriez PAS prendre **Biphentin** si vous / votre enfant :

- êtes allergique au chlorhydrate de méthylphénidate ou à n'importe quel des ingrédients de **Biphentin** (Voir « **Les ingrédients non médicinaux importants sont** »);
- avez une tendance marquée à être anxieux, tendu ou agité;
- souffrez de glaucome (augmentation de la pression oculaire);
- présentez des antécédents familiaux de tics moteurs (mouvements involontaires difficiles à contrôler et répétés de n'importe quelle partie du corps), tics verbaux (répétition difficile à contrôler de sons ou de mots) ou syndrome de Gilles de la Tourette;
- souffrez d'une maladie cardiovasculaire symptomatique;
- présentez de l'hypertension artérielle modérée ou grave;
- souffrez d'artériosclérose avancée (durcissement des artères);
- avez de l'hyperthyroïdie (une hyperactivité de la glande thyroïde); ou si
- vous prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase (un type de médicament, voir INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT).

L'ingrédient médicinaux est :

Le chlorhydrate de méthylphénidate.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Colorant, gélatine, hydroxypropylméthylcellulose, copolymère de l'acide méthacrylique, polyéthylène glycol, granules de sucre, talc, oxyde de fer, dioxyde de titane et citrate d'éthyle.

Les formes posologiques sont :

Les capsules de **Biphentin** à libération contrôlée sont offertes en huit concentrations : 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. Signalez au médecin toute toxicomanie ou tout alcoolisme, passé ou présent.

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 structurale. Comme certains problèmes cardiaques graves seuls peuvent comporter un risque accru de mort subite, **Biphentin** ne devrait généralement pas être utilisé chez des enfants, des adolescents ou des adultes porteurs d'une grave anomalie cardiaque structurale connue.

Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien AVANT de prendre **Biphentin** si vous / 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;
- recevez un traitement antidépresseur ou présentez des symptômes de dépression, comme des sentiments de tristesse, de dévalorisation ou de désespoir;
- avez déjà reçu un diagnostic de psychose (avez des pensées ou des visions anormales, entendez des sons anormaux);
- avez reçu un diagnostic de trouble bipolaire;
- faites des exercices vigoureux; ou
- prenez d'autres médicaments pour le TDAH.

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

Votre médecin aimerait peut-être vérifier soigneusement la présence de problèmes cardiaques chez vous ou votre enfant avant d'instaurer **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. Les mères qui prennent **Biphentin** ne doivent pas allaiter leur bébé.

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous / votre enfant prenez. Votre médecin décidera si vous / votre enfant pouvez prendre **Biphentin** avec d'autres médicaments. Ce peut être :

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

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

Vous devriez éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant que vous prenez **Biphentin**. Vous / 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 / votre enfant réagissez à certains médicaments. Cela comprend les médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex., amitriptyline, imipramine et fluoxétine), pour prévenir les convulsions (p. ex., phénobarbitone, phénytoïne, carbamazépine et primidone) ou pour prévenir la formation de caillots sanguins (anticoagulants, p.ex., warfarine). Votre médecin devra peut-être modifier la dose de ces médicaments si vous / votre enfant les prenez en même temps que **Biphentin**.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Les capsules de **Biphentin** doivent être prises une fois par jour, au déjeuner. 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 suivant les instructions 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 d'autres stimulants, devrait être associé à d'autres mesures, notamment du counselling 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) :

Vous / votre enfant devez prendre 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 / votre enfant présentez lorsque vous ne prenez pas ce médicament.

Surdose :

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

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURE À SUIVRE

Les effets secondaires les plus fréquents avec **Biphentin** ont été les maux de tête, l'insomnie, la nervosité, l'anxiété, la perte d'appétit, les malaises d'estomac et les nausées (se sentir malade). D'autres effets secondaires n'apparaissant pas ci-dessus peuvent survenir chez certains patients.

Communiquez avec votre médecin si l'un des effets indésirables suivants se manifestait : difficulté à respirer, ecchymoses, douleur thoracique, confusion, convulsions, rythme cardiaque rapide, pensées anormales ou hallucinations, contractions musculaires ou tics, mal de gorge et fièvre, fièvre élevée subite, transpiration, vomissements.

On a signalé un ralentissement de la croissance (gain de 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 / votre enfant ne grandissez pas ou ne prenez pas de poids comme votre médecin le prévoit, il pourrait mettre fin au traitement par **Biphentin**.

Mentionnez au médecin si votre vue /celle de votre enfant se brouille pendant le traitement par **Biphentin**.

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

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

COMMENT LE CONSERVER

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

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri de l'humidité excessive. **Garder hors de portée des enfants.**

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion 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

Vous pouvez obtenir ce dépliant ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé à :

<http://www.purdue.ca/products>

ou en communiquant avec le fabricant, Purdue Pharma, au : 1-800-387-5349.

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 17 décembre 2010