

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

◆ **FOQUEST<sup>MC</sup>**

chlorhydrate de méthylphénidate

Capsules à libération contrôlée  
25, 35, 45, 55, 70, 85 et 100 mg

Norme reconnue

Stimulant du système nerveux central

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

Date de préparation :  
décembre 05, 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 187330

**FOQUEST<sup>MC</sup>** et la technologie **MLR<sup>MC</sup>** sont des marques de commerce de Purdue Pharma

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	20
SURDOSAGE.....	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	26
FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	26
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>28</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28
ESSAIS CLINIQUES .....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	30
TOXICOLOGIE.....	31
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT.....</b>	<b>32</b>

## ◆ FOQUEST<sup>MC</sup>

chlorhydrate de méthylphénidate  
Capsules à libération contrôlée

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération contrôlée 25, 35, 45, 55, 70, 85 et 100 mg	Acide sorbique, citrate de triéthyle, copolymère anionique (composé d'acrylate de méthyle, de méthacrylate de méthyle et d'acide méthacrylique), dioxyde de silicium, dispersion de copolymères ammonio-méthacrylate (type B), granules de sucre, hydroxyde de sodium, hypromellose, laurylsulfate de sodium, monostéarate de glycéryle, polyéthylèneglycol et polysorbate.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

**FOQUEST<sup>MC</sup>** (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les :

- adultes ( $\geq 18$  ans)

##### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

**FOQUEST<sup>MC</sup>** n'a pas été étudié chez les personnes âgées (> 65 ans).

##### **Enfants (< 18 ans) :**

**FOQUEST<sup>MC</sup>** ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

Un diagnostic de TDAH (DSM-5) exige la présence de symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou d'inattention ayant entraîné la gêne fonctionnelle et s'étant manifestés avant l'âge de 12 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 (cinq chez les patients adultes atteints de TDAH) 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 suit pas les consignes et 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 (cinq chez les patients adultes atteints de TDAH) 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 satisfaits.

### **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 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-5.

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

**FOQUEST** est indiqué dans le cadre d'un programme de traitement global du TDAH qui peut également comprendre d'autres mesures (psychologiques, éducatives ou 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 patients 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 ainsi qu'au niveau de déficience fonctionnelle.

### **Utilisation à long terme :**

L'efficacité de **FOQUEST** a été évaluée pendant plus de quatre semaines lors d'essais cliniques contrôlés par placebo (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Si on décide de prescrire **FOQUEST** pendant des périodes prolongées, il faut réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour le patient traité (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de méthylphénidate ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Consultez la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour obtenir la liste complète des excipients.
- Hypersensibilité ou sensibilité particulière connue aux amines sympathomimétiques
- Patients atteints d'anxiété, de tension, d'agitation
- Thyrotoxicose
- Artériosclérose avancée
- Maladie cardiovasculaire symptomatique
- Hypertension modérée ou grave
- Glaucome
- Patients ayant des antécédents de consommation abusive de drogues
- Patients présentant des tics moteurs ou des antécédents familiaux ou un diagnostic de syndrome de Gilles de la Tourette (tics verbaux)
- Pendant un traitement par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, ainsi que pendant les 14 jours suivant ce traitement (des crises d'hypertension peuvent en résulter) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

**Pharmacodépendance** (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance**)

### Généralités

Le traitement médicamenteux n'est pas indiqué dans tous les cas de TDAH et ne devrait être envisagé qu'à la lumière d'une anamnèse et d'une évaluation complètes. La décision de prescrire **FOQUEST** doit dépendre de l'évaluation par le médecin de la chronicité et de la gravité des symptômes du patient. 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.

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 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 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.

#### **Concentration plasmatique de FOQUEST :**

Les études pharmacocinétiques montrent que 24 heures après l'administration de 100 mg de **FOQUEST**, il reste environ 9 à 20 % de méthylphénidate dans le sang.

#### **Fatigue :**

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

#### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

#### **Appareil cardiovasculaire**

##### **Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres problèmes cardiaques graves :**

*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, **FOQUEST** n'est pas approuvé chez les enfants ou les adolescents, et ne doit généralement pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles graves et connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques graves qui peuvent les rendre plus vulnérables aux effets sympathomimétiques d'un médicament stimulant (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

*Adultes* : On a signalé des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde chez des adultes prenant des médicaments stimulants à des doses habituelles pour le TDAH. Bien que le rôle des stimulants chez ces adultes soit aussi inconnu, les adultes ont une probabilité plus élevée que les enfants d'avoir des anomalies cardiaques structurelles graves, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque, une maladie coronarienne, ou d'autres problèmes cardiaques graves. Les adultes porteurs de telles anomalies ne doivent généralement pas être traités par des médicaments stimulants (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

##### **Affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales préexistantes :**

Les stimulants du système nerveux central (SNC) doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une affection du système cardiovasculaire ou vasculaire cérébral, en tenant compte des facteurs de risque prédictifs pour ces affections. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage pour les affections cardiovasculaires ou vasculaires cérébrales préexistantes ou sous-jacentes avant d'instaurer le 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 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 présentant des affections préexistantes qui peuvent entraîner de l'hypertension.

Les médicaments sympathomimétiques entraînent une légère augmentation moyenne de la tension artérielle (environ 2-4 mm Hg) et de la fréquence cardiaque (environ 3-6 bpm), mais des augmentations plus importantes peuvent parfois se produire. Lors d'une étude contrôlée par placebo et à double insu d'une durée de quatre semaines sur des doses de **FOQUEST** pouvant atteindre 100 mg/jour, menée chez des adultes, on a observé des variations des valeurs moyennes de la tension artérielle systolique (intervalle de l'augmentation moyenne : 0,29 à 1,60 mm Hg), de la tension artérielle diastolique (intervalle de l'augmentation moyenne : 0,123 à 1,75 mm Hg) et de la fréquence cardiaque (intervalle de l'augmentation moyenne : 1,04 à 4,98 bpm). Bien qu'on ne s'attende pas à ce que les variations moyennes aient à elles seules des répercussions à court terme, il convient de surveiller tous les patients pour vérifier s'il se produit des variations plus importantes de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Dépendance et tolérance**

On doit faire preuve de prudence quand on envisage de prescrire **FOQUEST** 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 peut survenir. Le sevrage suivant une utilisation thérapeutique chronique peut mettre en évidence des symptômes d'un trouble sous-jacent qui peut nécessiter un suivi.

### **Études sur les interactions avec l'alcool**

Il faut aviser les patients de ne pas prendre d'alcool avec **FOQUEST** (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Inhibition de la croissance à long terme :**

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

avec l'utilisation à long terme de stimulants. 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.

### **Système neurologique**

#### **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'EEG sans crises convulsives et même, dans des cas très rares, en l'absence de tels antécédents. L'expérience clinique a montré qu'un petit nombre de patients peuvent éprouver une augmentation de la fréquence des crises convulsives pendant un traitement par le méthylphénidate. En cas de crises convulsives avérées ou soupçonnées, on doit arrêter d'administrer le médicament.

#### **Tics moteurs et vocaux et aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette :**

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

#### **Effets sur la capacité à conduire et à utiliser de la machinerie :**

Les stimulants peuvent altérer la capacité du patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines potentiellement dangereuses. Par conséquent, on doit conseiller aux patients de faire preuve de prudence jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement convaincus que FOQUEST n'affecte pas leur capacité à entreprendre de telles activités.

### **Fonction visuelle**

#### **Troubles visuels :**

De rares cas de symptômes de troubles visuels ont été observés. On a signalé des troubles de l'accommodation et une vision brouillée (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

### **Fonctions mentale et psychique**

#### **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 ou de dépression.

### **Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques :**

Les symptômes psychotiques ou maniaques survenant pendant le traitement, p. ex., hallucinations, pensées délirantes ou manie, chez les enfants et les adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou maniaque, peuvent être causés par des stimulants aux 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 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 patients 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 patients souffrant de TDAH, et cela a été signalé dans les essais cliniques et l'expérience de pharmacovigilance de certains médicaments indiqués dans le traitement du TDAH. Bien qu'il n'y ait pas de preuves systématiques que les stimulants causent un comportement agressif ou de l'hostilité, les patients qui commencent un traitement contre le TDAH doivent être surveillés afin de déceler l'apparition ou l'aggravation d'un comportement agressif ou d'une hostilité.

### **Comportement et idées suicidaires :**

Des événements liés au suicide ont été signalés après la commercialisation chez des patients prenant des médicaments contre le TDAH, notamment des idées suicidaires, des tentatives de suicide et, très rarement, des suicides. Le mécanisme de 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, on recommande aux aidants et aux médecins de patients atteints de TDAH de surveiller ceux-ci pour déceler des signes de comportement suicidaire lors de l'instauration du traitement, de l'optimisation de la dose et de l'arrêt du traitement, notamment. 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 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit**).

### **Dépression :**

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

### **Syndrome sérotoninergique :**

Le syndrome sérotoninergique est une affection rare mais pouvant menacer le pronostic vital, qui résulte de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques. Le syndrome

sérotoninergique a été rapporté lorsque le méthylphénidate a été administré avec des médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN). D'autres médicaments sérotoninergiques courants comprennent les antidépresseurs tricycliques (ATC), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> de la sérotonine (triptans) et les antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. L'utilisation concomitante du méthylphénidate et de médicaments sérotoninergiques n'est pas recommandée, car elle peut entraîner l'apparition du syndrome sérotoninergique. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des changements au niveau de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, délire et coma), une instabilité autonome (p. ex., tachycardie, tension artérielle labile, étourdissements, diaphorèse, bouffées vasomotrices, hyperthermie), des symptômes neuromusculaires (p. ex., tremblements, rigidité, myoclonie, hyperreflexie, incoordination), des convulsions et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée). Il est important de pouvoir reconnaître rapidement ces symptômes afin de pouvoir arrêter immédiatement le traitement par le méthylphénidate et les médicaments sérotoninergiques, et d'instaurer un traitement approprié (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **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 **RÉACTIONS**

#### **INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit**).

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.

### **Système vasculaire**

#### **Vasculopathie périphérique, dont le phénomène de Raynaud :**

Les stimulants utilisés pour traiter le TDAH, comme les produits à base de méthylphénidate, 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 commercialisation 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 :**

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

On n'a pas mené d'études pour établir l'utilisation sécuritaire du méthylphénidate chez les femmes enceintes. **FOQUEST** 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 :**

Une étude menée chez le rat a indiqué que les profils de distribution du méthylphénidate sont semblables dans le lait et dans le plasma. Des rapports de cas ont montré que le méthylphénidate passait dans le lait maternel, atteignant un rapport lait/plasma d'environ 2,7 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Femmes qui allaitent**).

Un des rapports décrit le cas d'un nourrisson qui a présenté une perte de poids non spécifiée au cours de la période d'exposition pour ensuite se rétablir et prendre du poids après que la mère ait cessé le traitement par le méthylphénidate. On ne peut exclure un risque pour l'enfant allaité. La décision de ne pas allaiter ou de ne pas prendre **FOQUEST** doit être prise après avoir soupesé les avantages de l'allaitement pour l'enfant et ceux du traitement pour la mère.

### **Enfants (< 18 ans) :**

**FOQUEST** ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans, puisque l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez ce groupe d'âge. On n'a pas établi avec certitude les effets à long terme du méthylphénidate chez les enfants.

### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

**FOQUEST** n'a pas été étudié chez les personnes âgées (> 65 ans).

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Le programme de développement pré-commercialisation de **FOQUEST** (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) portait sur l'exposition au médicament chez un total de 297 patients adultes ( $\geq 18$  ans) atteints de TDAH, dans le cadre d'un essai clinique de quatre semaines mené à double insu et avec groupes parallèles. Parmi ces patients, 185 adultes ont par la suite été évalués lors d'un essai ouvert de six mois.

L'information incluse dans la présente section est fondée sur les données provenant de ces études. L'innocuité a été évaluée en se basant sur la collecte des événements indésirables, des résultats des examens physiques, des signes vitaux, du poids, des analyses de laboratoire et des électrocardiogrammes.

Les fréquences indiquées des événements indésirables représentent la proportion de personnes ayant éprouvé, au moins une fois, un événement indésirable du type désigné, apparu pendant le traitement (ÉIT). Un événement a été considéré comme apparaissant sous traitement s'il est survenu pour la première fois ou s'est aggravé pendant l'administration du traitement par rapport aux valeurs de départ.

Les événements indésirables observés avec **FOQUEST** reflètent principalement ceux généralement associés à l'utilisation du méthylphénidate. Les événements indésirables très courants signalés par les patients traités par **FOQUEST** lors de cet essai clinique mené chez des adultes comprenaient : les céphalées, l'insomnie et la diminution de l'appétit. La plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

### **Événements indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement :**

#### *Essai contrôlé par placebo*

Dans le cadre d'un essai contrôlé mené auprès de patients adultes ( $\geq 18$  ans), 2,7 % (8/297) des patients traités par **FOQUEST** ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables comparativement à 2,6 % (2/78) des patients sous placebo. Les événements indésirables qui ont entraîné l'arrêt du traitement comprenaient : l'anxiété (0,7 % ; 2/297), l'insomnie (0,7 % ; 2/297), le gonflement des lèvres (0,3 % ; 1/297), une labilité affective (0,3 % ; 1/297), des troubles émotionnels (0,3 % ; 1/297) et l'irritabilité (0,3 % ; 1/297).

### **Événements indésirables graves :**

Les événements indésirables graves signalés chez les adultes comprenaient : cancer de l'utérus (n = 1), rupture d'un tendon (n = 1), cancer du sein (n = 1), étourdissements (n = 1) et paralysie du septième nerf (n = 1).

### **Essai ouvert d'une durée de six mois :**

Dans le cadre d'un essai ouvert sur l'innocuité à long terme mené auprès de patients adultes ( $\geq 18$  ans), 4,9 % (9/185) des patients adultes traités par **FOQUEST** ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables. Les événements indésirables qui ont entraîné l'abandon de l'essai ouvert comprenaient : l'insomnie (1,1 % ; 2/185), la perte de poids (0,5 % ; 1/185), un trouble de l'équilibre (0,5 % ; 1/185), la paralysie du septième nerf (0,5 % ; 1/185), l'anxiété (0,5 % ; 1/185), la dépression (0,5 % ; 1/185), l'irritabilité (0,5 % ; 1/185) et la nervosité (0,5 % ; 1/185).

## Événements indésirables signalés dans le cadre d'un essai contrôlé d'une durée de quatre semaines :

Les ÉIT signalés dans le cadre de l'essai contrôlé de quatre semaines, mené auprès de patients adultes ( $\geq 18$  ans) atteints de TDAH traités par **FOQUEST**, dont la fréquence était supérieure ou égale à 1 %, sont présentés dans le Tableau 1.

Système organique	Terme privilégié	FOQUEST N = 297 (%)	Placebo N = 78 (%)
<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations	4 (1,3)	1 (1,3)
	Tachycardie	4 (1,3)	0
<b>Affections oculaires</b>	Vision trouble	4 (1,3)	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleur abdominale	4 (1,3)	0
	Douleur abdominale haute	6 (2,0)	0
	Diarrhée	12 (4,0)	1 (1,3)
	Bouche sèche	27 (9,1)	3 (3,8)
	Dyspepsie	5 (1,7)	2 (2,6)
	Nausées	18 (6,1)	2 (2,6)
	Vomissement	4 (1,3)	1 (1,3)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue	13 (4,4)	4 (5,1)
	Sensation de nervosité	12 (4,0)	1 (1,3)
	Soif	4 (1,3)	0
<b>Infections et infestations</b>	Sinusite	3 (1,0)	1 (1,3)
	Infection des voies respiratoires supérieures	7 (2,4)	1 (1,3)
	Infection du tractus urinaire	3 (1,0)	0
<b>Investigations</b>	Pression artérielle augmentée	3 (1,0)	0
	Poids abaissé	11 (3,7)	1 (1,3)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Appétit diminué	33 (11,1)	2 (2,6)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	Dorsalgie	3 (1,0)	0
	Tension musculaire	3 (1,0)	0
<b>Affections du système nerveux</b>	Étourdissements	5 (1,7)	0
	Céphalée	52 (17,5)	9 (11,5)
	Paresthésie	3 (1,0)	0
	Somnolence	6 (2,0)	3 (3,8)
	Céphalée de tension	4 (1,3)	0
<b>Affections psychiatriques</b>	Agitation	5 (1,7)	0
	Anxiété	6 (2,0)	1 (1,3)
	Bruxisme	5 (1,7)	0
	Trouble affectif	4 (1,3)	0
	Insomnie <sup>a</sup>	67 (22,6)	4 (5,1)
	Irritabilité	16 (5,4)	4 (5,1)
	Impatiences	5 (1,7)	0
	Trouble du sommeil	3 (1,0)	0

**Tableau 1 : Événements indésirables apparus pendant le traitement, signalés chez  $\geq 1$  % des patients adultes ( $\geq 18$  ans) atteints de TDAH traités par FOQUEST**

Système organique	Terme privilégié	FOQUEST N = 297 (%)	Placebo N = 78 (%)
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysménorrhée	3 (1,0)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oro-pharyngée	3 (1,0)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	4 (1,3)	0

<sup>a</sup> L'insomnie comprend les effets indésirables rapportés sous « insomnie », « insomnie de début de nuit » et « insomnie de milieu de nuit ».

ÉIT peu fréquents (fréquence inférieure à 1 %) signalés par les patients adultes ( $\geq 18$  ans) atteints de TDAH dans le cadre de l'essai contrôlé :

<b>Affections cardiaques :</b>	Trouble de la conduction, extrasystoles supraventriculaires
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe :</b>	Malaise de l'oreille, douleur auriculaire
<b>Affections oculaires :</b>	Blépharospasme, sécheresse oculaire, douleur oculaire
<b>Affections gastro-intestinales :</b>	Constipation, défécation impérieuse, hématochésie, hémorroïdes, syndrome du côlon irritable, lèvres sèches, gonflement des lèvres, douleur dentaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</b>	Gêne thoracique, énergie augmentée, douleur faciale, douleur thoracique non cardiaque, douleur, fièvre
<b>Affections du système immunitaire :</b>	Allergie aux piqûres d'arthropodes, hypersensibilité médicamenteuse, allergies saisonnières
<b>Infections et infestations :</b>	Vaginose bactérienne, bronchite, cellulite, gastro-entérite, gastro-entérite virale, grippe, nasopharyngite, herpès buccal, pharyngite streptococcique
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :</b>	Morsure par un arthropode, exposition à une maladie contagieuse, fracture du pied, entorse d'un ligament, claquage de muscle, piqûre venimeuse
<b>Investigations :</b>	Pression artérielle diastolique augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, fréquence cardiaque augmentée, poids augmenté

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</b>	Appétit augmenté
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :</b>	Arthralgie, contractures musculaires, contractions fasciculaires, myalgie, arthrose, extrémités douloureuses, syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluent kystes et polypes) :</b>	Cancer utérin
<b>Affections du système nerveux :</b>	Trouble de l'équilibre, perturbation de l'attention, dysesthésie, hyperréflexie, hypo-esthésie, léthargie, détérioration mentale, syndrome des jambes sans repos, sédation, trouble sensoriel
<b>Affections psychiatriques :</b>	Rêves anormaux, labilité affective, état confusionnel, humeur dépressive, dermatillomanie, humeur modifiée, sautes d'humeur, orgasme anormal, trouble psychotique, insomnie terminale
<b>Affections du rein et des voies urinaires :</b>	Calcul urinaire, néphrolithiase, pollakiurie, polyurie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein :</b>	Métrorragie, hémorragie vaginale
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</b>	Toux, dyspnée, dyspnée d'effort, sécheresse nasale, rhinorrhée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</b>	Acné, prurit, éruption cutanée, rosacée
<b>Affections vasculaires :</b>	Bouffée congestive, bouffée de chaleur, hypertension

**Événements indésirables signalés dans le cadre d'un essai clinique sur l'innocuité à long terme :**

Un essai clinique ouvert d'une durée de six mois a été mené afin d'évaluer l'innocuité à long terme de **FOQUEST** chez les adultes. Les 185 adultes qui ont terminé l'étude à double insu, contrôlée par placebo de phase III (063-010) ont aussi participé à l'essai ouvert de six mois. Le Tableau 2 présente les ÉIT signalés lors de cet essai. Dans l'ensemble, le traitement par **FOQUEST** a été bien toléré, et son profil d'innocuité concordait avec celui des autres produits contenant du méthylphénidate. La majorité des ÉIT (98 %) étaient d'intensité légère à modérée : 9 (4,9 %) patients se sont retirés prématurément de l'essai à cause d'un événement indésirable. De plus, on n'a noté aucune observation cliniquement significative quant aux analyses de

laboratoire, aux signes vitaux, aux ECG ou à la qualité du sommeil [index Pittsburgh de la qualité du sommeil (PSQI)]. Le profil d'événements indésirables observé pendant cette étude est comparable à celui observé dans un essai à plus court terme.

**Tableau 2 : Événements indésirables apparus pendant le traitement, signalés chez les patients adultes traités par FOQUEST dans le cadre d'un essai clinique ouvert de six mois**

Système organique	Très fréquent > 10 %	5 à 10 %	Fréquent < 5 % et ≥ 1 %	Moins fréquent < 1 %
<b>Affections cardiaques</b>			Palpitations, tachycardie	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>				Douleur auriculaire, hyperacousie
<b>Affections oculaires</b>			Blépharospasme, vision trouble	Sécheresse oculaire, œdème orbitaire
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Nausées, bouche sèche	Gêne abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, dyspepsie, maladie de reflux gastro-œsophagien, douleur dentaire vomissements	Constipation, empoisonnement alimentaire, hémorroïdes, hémorragie rectale, trouble de la langue, dent incluse
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Sensation de nervosité	Gêne thoracique, énergie accrue, fatigue, œdème périphérique, soif	Douleur au visage, sensation de froid, sensation de chaleur, douleur
<b>Affections du système immunitaire</b>			Allergie saisonnière	Hypersensibilité
<b>Infections et infestations</b>		Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures	Bronchite, gastroentérite virale, pharyngite, grippe, rhinopharyngite, herpès buccal, pharyngite streptococcique, infection cutanée, abcès dentaire	Abcès d'une glande sudoripare, bronchiolite, cellulite, infection à <i>Chlamydia</i> , gastrite virale, gastroentérite, orgelet, éruption pustuleuse, infection cutanée staphylococcique, teigne à champignons, infection dentaire, infection du tractus urinaire, infection virale des voies respiratoires supérieures
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>			Contusion, chute, exposition maternelle durant la grossesse	Morsure d'animal, morsure par un arthropode, lésion du dos, épicondylite, exposition à une maladie contagieuse, chute, fracture du pied, lacération, lésion des membres, claquage de muscle, douleur liée à la procédure, rupture d'un tendon
<b>Investigations</b>			Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, fréquence cardiaque augmentée, perte de poids, poids augmenté	Gamma-glutamyltransférase augmentée, test du virus influenza B positif



**Tableau 2 : Événements indésirables apparus pendant le traitement, signalés chez les patients adultes traités par FOQUEST dans le cadre d'un essai clinique ouvert de six mois**

Système organique	Très fréquent > 10 %	Fréquent < 5 % et ≥ 1 %		Moins fréquent < 1 %
		5 à 10 %		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Appétit diminué		Appétit augmenté, carence en vitamine B <sub>12</sub>
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Arthralgie, dorsalgie, spasmes musculaires, tensions musculaires, douleur musculosquelettique du thorax, myalgie	Épanchement articulaire, cervicalgie, extrémités douloureuses
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluent kystes et polypes)				Cancer du sein, carcinome épidermoïde cutané
Affections du système nerveux	Céphalée		Étourdissements, hyperactivité psychomotrice, sédation, somnolence	Trouble de l'équilibre, perturbation de l'attention, hypersomnie, perte de conscience, migraine, paresthésie, céphalée d'origine sinusienne, céphalée de tension, paralysie du septième nerf crânien
Affections psychiatriques	Insomnie, insomnie de début de nuit	Anxiété, irritabilité	Rêves anormaux, bruxisme, compulsions, dysphorie, insomnie de milieu de nuit, nervosité, impatiences, tachyphrénie	Agitation, apathie, dépression, dysthymie, exaltation de l'humeur, trouble mental, cauchemar, éjaculation précoce, tremblement psychogène, trouble du sommeil, idées suicidaires, état larmoyant, insomnie terminale, trichotillomanie
Affections du rein et des voies urinaires			Nephrolithiasis	
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysménorrhée	Dysfonction sexuelle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	Douleur oro-pharyngée, rhinite allergique, sensation de gorge serrée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhidrose, éruption papuleuse	Acné, vésicule cutanée, eczéma, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, coloration jaune de la peau
Affections vasculaires			Bouffée de chaleur	

**Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit**

**Comportement et idées suicidaires :**

Des événements liés au suicide ont été signalés après la commercialisation chez les patients prenant des médicaments contre le TDAH, notamment le suicide, les tentatives de suicide et les

idées suicidaires. Dans certains de ces cas, des affections comorbides pourraient avoir contribué à la survenue de l'événement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Fonctions mentale et psychique, Comportement et idées suicidaires**).

### **Événements indésirables signalés avec d'autres produits à base de chlorhydrate de méthylphénidate :**

La nervosité et l'insomnie sont les réactions indésirables les plus fréquemment signalées avec d'autres produits à base méthylphénidate. D'autres réactions comprennent les suivantes : éruption cutanée, fièvre, dermatite exfoliatrice, érythème multiforme avec des données histopathologiques de vascularite nécrosante, purpura thrombocytopénique, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, réaction de photosensibilité, décoloration de la peau, odeur de la peau anormale, anorexie, crampes musculaires, convulsions, mouvements choréo-athétoïdes, dyskinésie, malaise, effet rebond, akathisie, présyncope, somnambulisme, trouble de la parole, syncope, dysphémie, humeur euphorique, déficience visuelle, perturbation visuelle, troubles de l'accommodation, trouble de l'oreille, somnolence, changements de pouls, maladie vasculaire périphérique, vasodilatation, arythmies cardiaques, mort subite d'origine cardiaque, angine, augmentation de l'intervalle QT sur électrocardiogramme, colère, manque d'attention soutenue, pleurs, dépersonnalisation, dermatillomanie, hallucinations (visuelles, auditives et/ou tactiles), comportement impulsif, logorrhée, trouble obsessionnel compulsif, névrose, onychophagie, trouble oppositionnel avec provocation, comportement d'automutilation, tentative de suicide, suicide, stéréotypie, pensée anormale, blessure accidentelle, anémie, anémie aplastique, pancytopenie, leucopénie, thrombopénie et hypoglycémie. 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 et/ou d'occlusion cérébrales; leucopénie et/ou anémie; humeur dépressive transitoire; quelques cas de perte de cheveux. De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome neuroleptique malin (SNM) ont été signalés. Dans la plupart des cas de SNM, 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 découlait d'une interaction médicamenteuse, d'une réponse à l'un ou l'autre médicament pris séparément, ou de toute autre cause.

Des cas de priapisme et de phénomène de Raynaud ont également été signalés avec l'utilisation de préparations de méthylphénidate.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

L'alcool peut exacerber les effets indésirables des agents psychotropes sur le système nerveux central (SNC). On doit donc conseiller aux patients recevant **FOQUEST** (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) d'éviter de boire de l'alcool pendant le traitement.

Lors d'une étude de dissolution *in vitro*, la vitesse de libération du méthylphénidate à partir des capsules **FOQUEST** à 70 mg n'a pas augmenté en présence d'une concentration d'alcool de 20 %; la libération du méthylphénidate était de 71 % avec une concentration d'alcool de 40 % en deux heures.

Cependant, lors d'une étude *in vivo* sur les interactions avec l'alcool menée chez des adultes en bonne santé à jeun, l'administration des capsules de **FOQUEST** à 70 mg avec une concentration d'alcool de 40 % a entraîné une hausse de 1,4 fois de la concentration plasmatique maximale de méthylphénidate, et une hausse de 1,3 fois de son degré d'absorption.

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

### **Interactions médicament-médicament**

#### **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 un minimum de 14 jours suivant l'arrêt d'un tel traitement (des crises d'hypertension pourraient en résulter). Les mêmes précautions s'imposent avec **FOQUEST** (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.

#### **Antihypertenseurs :**

Les produits à base de méthylphénidate peuvent diminuer l'efficacité des médicaments contre l'hypertension.

### **Interactions médicament-aliment**

Une étude pharmacocinétique n'a montré aucune différence significative dans la vitesse et le degré d'absorption si l'on compare des patients nourris et des patients à jeun (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Pharmacocinétique**, **Absorption**).

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

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

### **Interactions médicament-examens de laboratoire**

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

### **Interactions médicament-mode de vie**

La consommation concomitante d'alcool est à éviter (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**FOQUEST** doit 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 **FOQUEST** varie grandement.

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

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

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

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Généralités :**

Les capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée **FOQUEST** se prennent par voie orale une fois par jour le matin, avec ou sans nourriture.

Les effets de **FOQUEST** peuvent durer jusqu'à tard en soirée; il est donc important de prendre **FOQUEST** le plus tôt possible le matin pour éviter tout effet potentiel sur le sommeil.

#### **Patients n'ayant jamais pris de méthylphénidate :**

La dose initiale habituelle doit être de 25 mg une fois par jour le matin. Si, de l'avis du médecin, une hausse de la dose est nécessaire, la dose quotidienne peut être réglée jusqu'à la dose efficace

la plus faible à des intervalles de cinq jours au minimum. La dose quotidienne maximale chez l'adulte est de 100 mg.

#### **Patients en cours de traitement par le méthylphénidate :**

La dose initiale recommandée de **FOQUEST** est la dose efficace la plus faible suivante selon la dose quotidienne totale de méthylphénidate. Si, de l'avis du médecin, une hausse de la dose est nécessaire, la dose quotidienne peut être réglée jusqu'à la dose efficace la plus faible à des intervalles de cinq jours au minimum. La dose quotidienne maximale chez l'adulte est de 100 mg.

Ne pas remplacer par des comprimés de méthylphénidate à libération immédiate ou par d'autres produits à base de méthylphénidate à libération contrôlée, milligramme pour milligramme, en raison des profils pharmacocinétiques différents.

#### **Utilisation à long terme :**

On ne dispose pas de données probantes issues d'essais contrôlés pour déterminer la longueur du traitement par **FOQUEST** chez un patient atteint de TDAH. Le traitement pharmacologique du TDAH peut être nécessaire pendant des périodes prolongées. L'innocuité et l'efficacité de **FOQUEST** ont été étudiées auprès d'adultes atteints de TDAH lors d'un essai à répartition aléatoire et contrôlé par placebo d'une durée de quatre semaines. L'innocuité de **FOQUEST** a aussi été évaluée plus en profondeur lors d'un essai ouvert de six mois (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Les cliniciens qui décident de prescrire **FOQUEST** pendant des périodes prolongées doivent réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour le patient traité. Dans la mesure du possible, le traitement doit être interrompu de temps en temps pour évaluer si la récurrence des symptômes des troubles du comportement justifie la poursuite du traitement.

#### **Réduction de la dose et arrêt du traitement :**

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. Si l'état s'améliore peu ou ne s'améliore pas après un ajustement approprié de la posologie sur une période d'un mois, on doit mettre fin au traitement.

#### **Dose oubliée**

Si le patient oublie de prendre une dose de **FOQUEST**, il devra prendre la prochaine dose comme prévue et à l'heure prévue le lendemain matin. On doit dire au patient de ne pas prendre une dose en après-midi ni de doubler une dose.

#### **Administration**

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

Pour les patients qui sont incapables d'avaler la capsule, on peut ouvrir la capsule et saupoudrer tout son contenu sur une cuillerée à soupe de compote de pommes, de crème glacée ou de yogourt. Ne le saupoudrez pas sur un liquide. La totalité du mélange doit être ingérée **immédiatement ou dans les 10 minutes qui suivent** sans être mâchée, et doit être jetée si elle

n'est pas consommée. La dose d'une seule capsule ne doit pas être divisée. Le contenu de la totalité d'une capsule doit être pris; les patients ne doivent pas prendre moins d'une capsule par jour. Il faut se rincer la bouche après l'ingestion afin de s'assurer que tout le contenu a été avalé.

### **Élimination**

**FOQUEST** doit être conservé dans un endroit sûr, comme un endroit fermé à clé et hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. **FOQUEST** ne doit pas être pris devant des enfants, car ceux-ci pourraient reproduire le geste.

Les capsules **FOQUEST** non utilisées ou périmées doivent être éliminées de façon adéquate dès qu'elles ne sont plus nécessaires pour éviter que d'autres personnes ne soient exposées accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux de compagnie.

**FOQUEST** ne doit pas être partagé avec d'autres personnes, et il est recommandé de prendre les mesures nécessaires afin de le protéger contre le vol et le mésusage. Au besoin, on recommande au patient de consulter un pharmacien pour connaître les options d'entreposage temporaire jusqu'à ce que le médicament soit retourné à la pharmacie où on l'éliminera de façon sécuritaire.

**FOQUEST** ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour l'élimination du médicament.

## **SURDOSAGE**

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

### **Signes et symptômes**

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, euphorie, bouffées de chaleur, hallucinations, céphalées, hyperpyrexie, hyperreflexie, hypertension, contractions fasciculaires, mydriase et sécheresse des muqueuses, palpitations, transpiration, tachycardie, tremblements et vomissements.

### **Traitement recommandé**

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. 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 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 prolongée du méthylphénidate à partir des capsules de **FOQUEST** doit être prise en considération quand on traite des victimes d'un surdosage. La prise concomitante d'alcool peut entraîner la production d'éthylphénidate. La quantité d'éthylphénidate produite est proportionnelle à la concentration d'alcool dans le sang

(voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**). Comme dans tous les cas de surdosage, on doit envisager la possibilité d'ingestion d'agents multiples, y compris d'alcool.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central (SNC). Les propriétés pharmacologiques du méthylphénidate sont semblables à celles des amphétamines. Toutefois, contrairement aux amphétamines, le méthylphénidate a 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 sont plus nombreux 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.

### **Pharmacodynamie**

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 énantiosélective. Après l'administration du *dl*-méthylphénidate, les concentrations plasmatiques de *d*-méthylphénidate sont plus élevées que celles du *l*-méthylphénidate, en raison du métabolisme 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.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Les granules de **FOQUEST** (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) sont formées de multiples couches de médicament et d'excipients contrôlant la libération du médicament. Chaque granule est formée de multiples couches de médicament : 20 % de la dose totale de méthylphénidate est contenue dans une couche à libération immédiate et 80 % est contenue dans des couches à libération contrôlée. Le méthylphénidate est facilement absorbé. Chez les sujets à jeun, la concentration plasmatique maximale initiale de méthylphénidate est atteinte en 1,6 heure environ (intervalle de 1 à 4 heures); elle est suivie d'une diminution puis d'une hausse progressive des concentrations, entraînant un deuxième pic à environ 12,5 heures (intervalle de 11 à 16 heures). **FOQUEST** administré une fois par jour

limite les fluctuations entre les pics et les creux que l'on observe avec des doses multiples de méthylphénidate à libération immédiate. Le délai d'action de **FOQUEST** est d'une heure; sa durée d'action est de 16 heures.

Une étude croisée à dose unique et à quatre permutations a évalué les effets des capsules **FOQUEST** à libération contrôlée (100 mg une fois par jour) et des comprimés de méthylphénidate à libération immédiate (20 mg trois fois par jour, administré à 0, à 4 et à 8 heures) chez des adultes ( $\geq 18$  ans) en bonne santé, nourris et à jeun. Les résultats ont montré que la vitesse et le degré d'absorption du méthylphénidate normalisés en fonction de la dose étaient inférieurs avec **FOQUEST** qu'avec les comprimés de méthylphénidate à libération immédiate.

Les résultats montrent que la nourriture n'a pas d'effet significatif sur l'aire sous la courbe (ASC) ni sur la concentration maximale ( $C_{max}$ ) observées du méthylphénidate chez les adultes en bonne santé après l'administration d'une dose unique de 100 mg de **FOQUEST** par voie orale. Les données pharmacocinétiques sont présentées dans le Tableau 3.

**Tableau 3: Résumé des paramètres pharmacocinétiques de FOQUEST chez des adultes ( $\geq 18$  ans) en bonne santé, à jeun et nourris, après l'administration d'une dose unique de d-méthylphénidate (moyenne  $\pm$  ET)**

Paramètres	À jeun	Nourris
	<b>FOQUEST (100 mg 1 f.p.j.) N = 27</b>	<b>FOQUEST (100 mg 1 f.p.j.) N = 27</b>
ASC <sub>0-t</sub> (h*pg/mL)	167 783,86 $\pm$ 46 487,66	161 271,48 $\pm$ 40 500,38
ASC <sub>0-inf</sub> (h*pg/mL)	205 610,43 $\pm$ 61 472,88	202 964,28 $\pm$ 57 449,88
C <sub>max</sub> (pg/mL)	12 875,81 $\pm$ 4 590,85	11 088,11 $\pm$ 2 699,06
T <sub>max</sub> (h)	11,5 <sup>a</sup> (1 – 14,5)	12,5 <sup>a</sup> (1,5 – 16,0)
T <sub>½él</sub> (h)	6,95 $\pm$ 3,25	7,03 $\pm$ 2,28

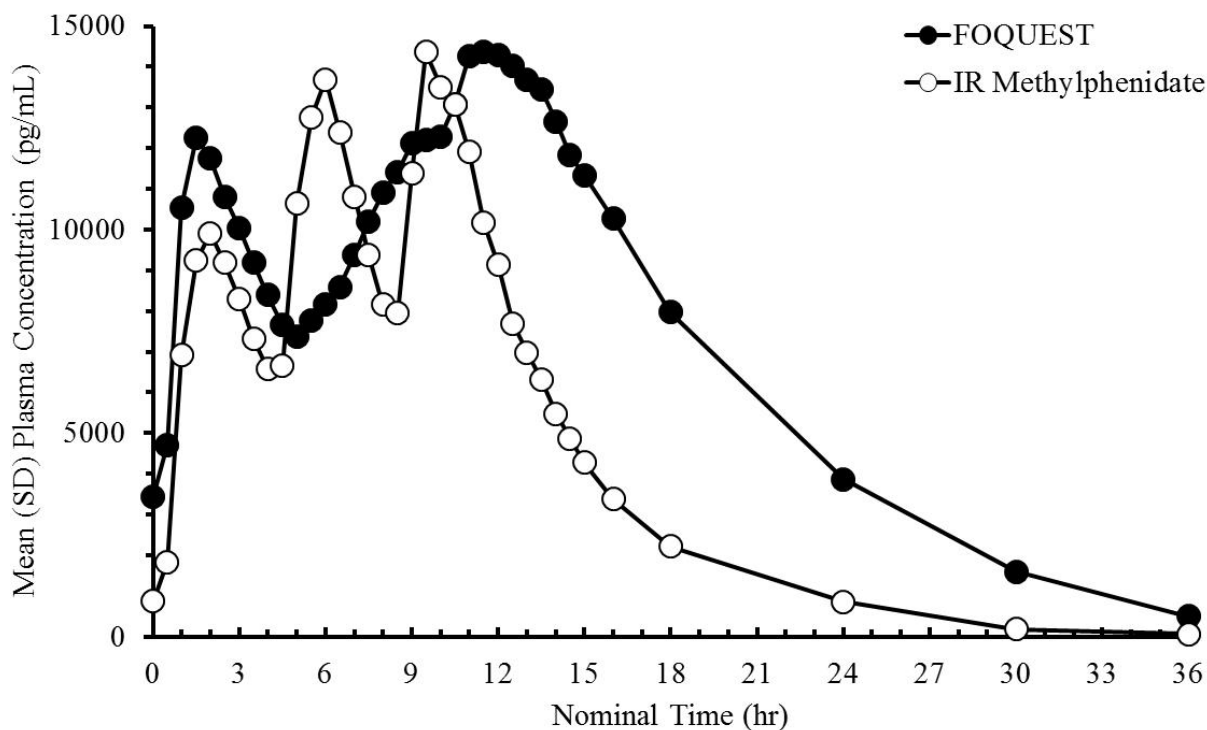
<sup>a</sup> Médiane (intervalle)

### État d'équilibre

Une étude croisée randomisée à deux permutations menée chez sujets en bonne santé a évalué l'administration à jeun de capsules **FOQUEST** à libération contrôlée (100 mg une fois par jour) et de comprimés de méthylphénidate à libération immédiate (20 mg trois fois par jour, administré à 0, à 4 et à 8 heures) pendant cinq jours consécutifs. L'absence de changement statistiquement significatif dans le temps (jours 3, 4 et 5) de la concentration d'une prédose de d-méthylphénidate laisse croire que les conditions de l'état d'équilibre ont été atteintes. Aucune accumulation supplémentaire de méthylphénidate n'a été observée. D'après les résultats normalisés en fonction de la dose, l'exposition totale au médicament (ASC<sub>0-24 h</sub>) après l'administration de **FOQUEST** est légèrement inférieure (11,4 %) à celle obtenue après l'administration de Ritalin<sup>®</sup>, la concentration maximale ( $C_{max}$ ) étant de 40,7 % inférieure avec **FOQUEST**. L'indice de fluctuation inférieur diminue le nombre de pics et de creux et réduit la variation de la concentration plasmatique de méthylphénidate entre ces pics et ces creux. Les données pharmacocinétiques sont présentées à la Figure 1.



**Figure 1 :** Profil moyen de concentration plasmatique à l'état d'équilibre en fonction du temps relatif au d-méthylphénidate de FOQUEST (100 mg une fois par jour) et du méthylphénidate à libération immédiate (20 mg 3 f.p.j.) au jour 5



### Saupoudrage

Une étude comparative croisée à quatre permutations a évalué, sur une période allant jusqu'à 10 minutes, la vitesse et le degré d'absorption du méthylphénidate lorsque **FOQUEST** (100 mg une fois par jour) était administré à des sujets à jeun sous forme d'une capsule intacte comparativement à lorsqu'il était saupoudré sur une cuillerée à soupe (15 mL) d'aliments mous, soit de la compote de pommes froide (4 °C), du yogourt froid (4 °C) et de la crème glacée (-10 °C). Les résultats montrent que la vitesse et le degré d'absorption du méthylphénidate sont similaires lorsqu'il est administré sous forme intacte et lorsqu'il est saupoudré sur des aliments.

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

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

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

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

**Enfants :** FOQUEST ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

**Personnes âgées :** Aucune étude particulière évaluant FOQUEST chez les patients âgés n'a été menée.

**Insuffisance hépatique :** FOQUEST n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale :** Les données concernant l'utilisation de méthylphénidate chez des patients présentant une insuffisance rénale sont limitées. Après administration par voie orale de méthylphénidate radiomarqué chez l'être humain, le méthylphénidate a été largement métabolisé et environ 80 % de la radioactivité a été excrétée dans l'urine sous forme d'un métabolite, l'acide ritalinique. Puisque la clairance rénale ne joue pas un rôle important dans l'élimination du méthylphénidate et étant donné que l'acide ritalinique est un métabolite inactif, l'insuffisance rénale devrait avoir peu d'effet sur la pharmacocinétique de FOQUEST.

**Femmes qui allaitent :** 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.

#### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de l'humidité.

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

#### **FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

##### **Formes pharmaceutiques**

FOQUEST (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) est une préparation sous forme de capsule qui utilise la technologie MLR<sup>MC</sup> de libération multicouches en granules. Chaque granule est formée de multiples couches de médicament et d'excipients contrôlant la libération du médicament – 20 % de la dose totale de méthylphénidate est contenue

dans une couche à libération immédiate et 80 % est contenue dans des couches à libération contrôlée – convenant à une administration unquotidienne par voie orale.

**FOQUEST** est offert dans les teneurs suivantes (voir le Tableau 4) :

<b>Teneur (mg)</b>	<b>Couleur des capsules</b>
25 mg	Bleu
35 mg	Orange
45 mg	Jaune
55 mg	Vert pâle
70 mg	Gris fer
85 mg	Blanc
100 mg	Crème

Chaque capsule porte l'impression « MLR-02 » et un chiffre correspondant à la teneur en milligrammes (mg), à l'encre noire. Toutes les teneurs sont offertes en flacons de 60 capsules.

### **Composition**

#### **Ingrédients non médicinaux :**

Acide sorbique, citrate de triéthyle, copolymère anionique (composé d'acrylate de méthyle, de méthacrylate de méthyle et d'acide méthacrylique), dioxyde de silicium, dispersion de copolymères ammonio-méthacrylate (type B), granules de sucre, hydroxyde de sodium, hypromellose, laurylsulfate de sodium, monostéarate de glycérile, polyéthylène glycol et polysorbate.

#### **Enrobage des capsules :**

Les autres ingrédients de l'enrobage des capsules pour les différentes teneurs sont présentés dans le Tableau 5.

<b>Teneur (mg)</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
25 mg	AD&C bleu n° 1
35 mg	AD&C jaune n° 6, dioxyde de titane
45 mg	AD&C jaune n° 5, dioxyde de titane
55 mg	AD&C bleu n° 1, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane
70 mg	Oxyde de fer noir, dioxyde de titane
85 mg	Dioxyde de titane
100 mg	Oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

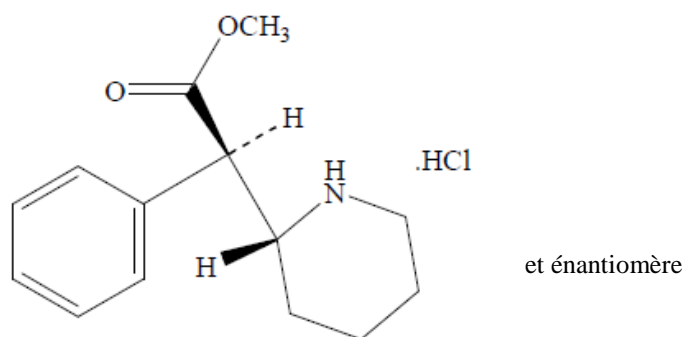
Dénomination commune : chlorhydrate de méthylphénidate

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

Formule et masse moléculaires :  $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$  / 269,77

Formule développée :

Figure 2 : Formule développée – chlorhydrate de méthylphénidate



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de méthylphénidate est une poudre cristalline inodore de couleur blanche à blanchâtre. En solution aqueuse, son pH est acide au papier tournesol et son pKa est de 8,8. Il est franchement soluble dans l'eau et le méthanol, soluble dans l'alcool, et légèrement soluble dans le chloroforme et l'acétone. Son point de fusion se situe entre 224 et 226 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques et méthodologie des études

**Tableau 6 : Résumé des données démographiques des patients participant aux essais cliniques portant sur une indication particulière**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Âge moyen (éventail)	Sexe	Critère d'évaluation principal de l'efficacité
<b>Étude pivot chez les adultes</b>						
063-010	Étude multicentrique, à double insu, randomisée, contrôlée par placebo, en parallèle et à dose fixe évaluant l'efficacité et l'innocuité	Administration par voie orale d'une capsule de placebo ou <b>FOQUEST</b> à 25 mg, 45 mg, 70 mg ou 100 mg, une fois par jour pendant une période durant jusqu'à 4 semaines	<b>FOQUEST</b> : n = 297  Placebo : n = 78	36,0 (18-72)	F = 198 H = 177	ADHD-5-RS

Abréviations : ADHD-5-RS = Échelle d'évaluation du TDAH de l'investigateur

### Résultats des études

#### **Adultes :**

Un essai randomisé, à double insu, multicentrique et contrôlé par placebo mené chez 375 patients adultes (18 à 72 ans) répondant aux critères du TDAH définis dans le DSM-5 a montré l'efficacité et l'innocuité de **FOQUEST** (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) comme traitement des adultes atteints de TDAH. Après une période de sevrage/initiale d'une semaine, la dose a été ajustée en double insu pendant deux semaines jusqu'à l'atteinte d'une dose fixe aléatoire. Cette dose fixe attribuée a ensuite été maintenue en double insu pendant deux autres semaines. Une fois les quatre semaines de traitement écoulées, le score moyen à l'échelle d'évaluation du TDAH de l'investigateur (ADHD-5-RS) s'était amélioré de façon significative pour toutes les doses de **FOQUEST** par comparaison au placebo.

L'atténuation des symptômes du TDAH fondée sur le score total à l'échelle ADHD-5-RS et démontrée par l'analyse primaire de l'efficacité (Tableau 7) a été corroborée par les résultats des analyses des scores aux sous-échelles de l'hyperactivité-impulsivité et de l'inattention de l'ADHD-5-RS, du score de la sous-échelle d'amélioration des impressions cliniques globales (amélioration de l'EICG), de l'échelle d'évaluation du déficit fonctionnel de Weiss ou WFIRS-S (*Weiss Functional Impairment Rating Scale*), de l'Inventaire des comportements liés aux fonctions exécutives chez l'adulte BRIEF-A (*Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult*) et de l'échelle de mesure de la qualité de la vie des adultes vivant avec un TDAH ou AAQoL (*Adult ADHD Quality of Life Scale*).

**Tableau 7 : Résultats de l'étude 063-010 chez des adultes (≥ 18 ans) atteints de TDAH**

Critères d'évaluation	Valeur associée et signification statistique		
		FOQUEST n = 297	Placebo n = 78
Critère d'évaluation principal			
ADHD-5-RS	Valeurs initiales moyennes :	36,3 ± 7,68	37,0 ± 7,94
	Variation moyenne (MC) par rapport aux valeurs initiales :	-14,49	-9,82
	Signification statistique :	p = 0,0026	

Abréviations : MC = Moindres carrés

ADHD-5-RS = Échelle d'évaluation du TDAH de l'investigateur

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal

#### **Pharmacodynamie :**

Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central (SNC). Le mode d'action des stimulants dans le 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 réserves neuronales, et l'inhibition du recaptage des neurotransmetteurs.

Le méthylphénidate est un mélange racémique composé des stéréo-isomères *d*- et *l*-thréo. L'isomère *d*-thréo exerce une action pharmacologique, alors que celle de l'isomère *l*-thréo est minime. 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.

#### **Pharmacologie de l'innocuité :**

Une étude *in vivo* menée chez des chiens conscients n'a révélé aucun changement du système cardiovasculaire lors de l'observation des ECG (tension artérielle et fréquence cardiaque) après l'administration par voie orale de doses de méthylphénidate allant jusqu'à 10 mg/kg. De plus, au cours d'une étude *in vitro* où du méthylphénidate à des concentrations allant jusqu'à 1 µg/mL était appliqué sur des cellules isolées du muscle papillaire de cobayes ou sur des cellules transfectées avec le gène hERG, aucun effet sur les paramètres électrophysiologiques n'a été observé.

### Pharmacocinétique

Des études menées chez des humains, des rats, des souris, des chiens et des singes ont indiqué que le méthylphénidate est facilement absorbé, distribué, métabolisé et éliminé. Bien que certaines différences aient été observées dans les voies métaboliques des différentes espèces, dans l'ensemble, les vitesses métaboliques étaient similaires. Des études menées chez des rats et des humains ont montré que le méthylphénidate se liait considérablement aux tissus et qu'il se distribuait principalement dans le corps strié du cerveau. La biotransformation dans les intestins, le métabolisme de premier passage ou les deux étaient fréquents chez les espèces étudiées. La voie métabolique principale chez l'humain est la désestérification en un métabolite inactif,

l'acide ritalinique, par des estérases hydrolytiques non microsomales. À l'inverse, chez les rats et les chiens, le méthylphénidate subit une oxydation microsomale et une hydroxylation aromatique en plus de la déstérisification. Chez toutes les espèces étudiées, le méthylphénidate est principalement excrété dans l'urine sous forme d'acide ritalinique.

## **TOXICOLOGIE**

Des études de toxicologie et de carcinogénèse sur le chlorhydrate de méthylphénidate ont été effectuées chez des rats et des souris. On a administré le méthylphénidate pendant deux 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.

Une étude de toxicité reproductive chez des souris a montré 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/m<sup>2</sup> respectivement. Dans une autre étude, cependant, le méthylphénidate s'est révélé tératogène chez des lapins à une dose de 200 mg/kg/jour qui est environ 100 et 40 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/kg et de mg/m<sup>2</sup> respectivement.

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

## RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

◆ **FOQUEST<sup>MC</sup>**

**chlorhydrate de méthylphénidate**

**Capsules à libération contrôlée**

Veillez lire attentivement avant de commencer à prendre **FOQUEST<sup>MC</sup>** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance de ce médicament. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur **FOQUEST**.

### **Mises en garde et précautions importantes**

#### **Pharmacodépendance**

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

### **Quelles sont les raisons d'utiliser FOQUEST?**

**FOQUEST** est utilisé chez les adultes pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).

**FOQUEST** est l'un des éléments qui composent votre programme de traitement. Votre professionnel de la santé peut vous aider à trouver le soutien dont vous avez besoin dans le cadre d'un programme de traitement complet.

### **Comment FOQUEST agit-il?**

**FOQUEST** renferme le chlorhydrate de méthylphénidate, qui appartient à un groupe de médicaments appelés « stimulants du système nerveux central ». Il agit en modifiant le taux de certains agents chimiques dans le cerveau, ce qui permet d'augmenter l'attention et de réduire l'impulsivité et l'hyperactivité chez les patients atteints de TDAH.

### **Qu'est-ce que le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)?**

Les patients atteints de TDAH présentent un problème d'attention, d'hyperactivité et de maîtrise de l'impulsivité. Ces symptômes perturbent la vie quotidienne de ces patients. Certains patients présentent des symptômes associés à l'hyperactivité et à la maîtrise de l'impulsivité alors que d'autres ont des symptômes liés à l'inattention. Certains patients présentent les deux types de symptômes. Bon nombre de personnes éprouvent ce genre de symptômes de temps à autre, mais ces symptômes sont plus fréquents chez les patients atteints de TDAH que chez les autres personnes du même âge.



Les symptômes de l'inattention comprennent les suivants :

- ne pas porter attention;
- faire des fautes d'inattention;
- ne pas écouter;
- ne pas terminer ses tâches;
- ne pas suivre les consignes;
- avoir de la difficulté à être organisé;
- éviter ou ne pas aimer les tâches qui demandent beaucoup de réflexion;
- perdre des objets;
- oublier des choses;
- être facilement distrait.

Les symptômes de l'hyperactivité et de l'impulsivité comprennent les suivants :

- avoir la « bougeotte »;
- avoir de la difficulté à demeurer assis;
- se sentir impatient;
- ne pas aimer les activités tranquilles;
- être incapable de rester en place;
- parler excessivement;
- avoir de la difficulté à attendre ou à attendre son tour;
- interrompre les autres.

### Quels sont les ingrédients de FOQUEST?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de méthylphénidate

Ingrédients non médicamenteux : acide sorbique, citrate de triéthyle, copolymère anionique (composé d'acrylate de méthyle, de méthacrylate de méthyle et d'acide méthacrylique), dioxyde de silicium, dispersion de copolymères ammonio-méthacrylate (type B), granules de sucre, hydroxyde de sodium, hypromellose, laurylsulfate de sodium, monostéarate de glycéryle, polyéthylène glycol et polysorbate

Concentration (mg)	Ingrédients non médicamenteux
25 mg	AD&C bleu n° 1
35 mg	AD&C jaune n° 6, dioxyde de titane
45 mg	AD&C jaune n° 5, dioxyde de titane
55 mg	AD&C bleu n° 1, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane
70 mg	Oxyde de fer noir, dioxyde de titane
85 mg	Dioxyde de titane
100 mg	Oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane

### FOQUEST est offert sous les formes qui suivent :

Capsules à libération contrôlée à : 25 mg (bleu), 35 mg (orange), 45 mg (jaune), 55 mg (vert pâle), 70 mg (gris fer), 85 mg (blanc), 100 mg (crème)

**N'utilisez pas FOQUEST si vous :**

- êtes allergique au chlorhydrate de méthylphénidate, à tout autre ingrédient de **FOQUEST** ou à tout autre stimulant du système nerveux central;
- avez déjà présenté des troubles cardiaques comme une crise cardiaque, un rythme cardiaque irrégulier, une douleur thoracique, une insuffisance cardiaque, une maladie cardiaque ou si vous êtes né avec un trouble cardiaque;
- 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;
- présentez de l'hypertension artérielle modérée ou grave;
- souffrez de durcissement des artères;
- présentez une hyperactivité de la glande thyroïde;
- prenez actuellement des médicaments d'un groupe appelé « inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) » ou si vous en avez pris dans les 14 derniers jours;
- avez des antécédents de toxicomanie.

**FOQUEST** ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez une tension artérielle légèrement élevée, des problèmes cardiaques ou des anomalies cardiaques;
- avez des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque;
- souffrez de problèmes de la glande thyroïde;
- avez déjà présenté des crises convulsives ou des EEG anormaux (mesure de l'activité cérébrale);
- faites des activités ou des exercices très intenses;
- souffrez de problèmes de santé mentale ou avez des antécédents familiaux de problèmes de santé mentale, notamment :
  - psychose
  - manie
  - trouble bipolaire
  - dépression
  - agressivité
  - suicide
- buvez de l'alcool ou avez des antécédents d'alcoolisme. Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant votre traitement par **FOQUEST**;
- 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);

- êtes enceinte ou envisagez de le devenir. On ne doit pas utiliser **FOQUEST** pendant la grossesse;
- allaitez ou prévoyez le faire. **FOQUEST** peut passer dans le lait maternel. Vous devez consulter votre professionnel de la santé pour déterminer si vous devez vous abstenir d'allaiter ou cesser de prendre **FOQUEST**;
- prenez d'autres médicaments contre le TDAH ou la dépression.

#### **Autres mises en garde que vous devez connaître :**

##### **Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines**

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

##### **Dépendance et tolérance**

**FOQUEST** est associé à un risque d'abus s'il n'est pas pris correctement, ce qui peut mener à la dépendance et à la tolérance. Si vous avez des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme, parlez-en avec votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas la dose de **FOQUEST** et n'arrêtez pas de le prendre sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.

##### **Problèmes cardiaques**

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

- **mort subite chez des patients qui ont des problèmes ou des anomalies cardiaques;**
- **accident vasculaire cérébral et crise cardiaque;**
- **hausse de la tension artérielle;**
- **hausse de la fréquence cardiaque.**

Votre professionnel de la santé mènera un examen approfondi pour découvrir tout trouble cardiaque avant d'instaurer le traitement par **FOQUEST** et vérifiera régulièrement votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque durant le traitement par **FOQUEST**.

**Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez des signes de problèmes cardiaques, tels qu'une douleur thoracique, de la difficulté à respirer ou des évanouissements pendant votre traitement par FOQUEST.**

##### **Problèmes de santé mentale**

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

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

L'apparition ou l'aggravation de ces problèmes de santé mentale risque davantage de se produire si vous souffrez de troubles de santé mentale. Ces symptômes peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, mais risquent davantage de se manifester au début du traitement par **FOQUEST**, lorsque la dose est modifiée ou après l'arrêt du traitement par **FOQUEST**.

**Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez des symptômes de troubles mentaux pendant votre traitement par FOQUEST.**

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

**Les produits suivants peuvent interagir avec FOQUEST :**

- l'alcool – pendant que vous prenez **FOQUEST**, vous devez éviter de consommer de l'alcool, y compris tout médicament contenant de l'alcool, comme certains sirops contre la toux;
- la clonidine, utilisée dans le traitement du TDAH;
- certains médicaments utilisés pour traiter ou prévenir la formation de caillots sanguins, comme la warfarine;
- certains médicaments utilisés pour traiter les crises épileptiques, comme le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone;
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur, comme les antidépresseurs tricycliques (p. ex., l'amitriptyline) et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). Ne prenez pas **FOQUEST** en même temps qu'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), ni dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un tel traitement;
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.

**Comment prendre FOQUEST :**

- Votre professionnel de la santé établira la dose qui vous convient. Vous devez toujours suivre les directives de votre professionnel de la santé et ne jamais changer votre dose ni cesser de prendre **FOQUEST** sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.
- **FOQUEST** doit être pris une fois par jour, avec ou sans nourriture, le plus tôt possible le matin, puisque ses effets peuvent durer jusqu'à tard en soirée et nuire à votre sommeil.
- **Les capsules FOQUEST doivent être avalées entières avec un grand verre d'eau et ne doivent jamais être écrasées ou mâchées.**
- Pour les patients qui sont incapables d'avaler la capsule, l'ensemble du contenu peut être saupoudré sur de la compote de pommes, de la crème glacée ou du yogourt. Ne le saupoudrez pas sur un liquide.

**Pour saupoudrer FOQUEST sur la nourriture :**

1. mesurez une cuillerée à soupe de compote de pommes, de crème glacée ou de yogourt;
2. ouvrez la capsule;
3. saupoudrez tout le contenu de la capsule (granules) sur la cuillerée;
4. ingérez la cuillerée entière **immédiatement ou dans les 10 minutes qui suivent.**

- **Ne mâchez pas** le contenu de la capsule (granules);
- Rincez votre bouche avec de l'eau et avalez l'eau;
- **Ne conservez pas** le mélange d'aliment et de médicament pour une autre dose.
- Vous devez jeter le mélange d'aliment et de médicament si :
  - plus de 10 minutes se sont écoulées depuis que vous avez saupoudré le contenu de la capsule sur la nourriture;
  - vous ne vous souvenez pas à quel moment vous avez saupoudré le contenu de la capsule sur la nourriture;
  - vous ne vous souvenez pas sur quel aliment le contenu de la capsule a été saupoudré.

### **Dose habituelle chez l'adulte :**

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

### **Surdose :**

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

### **Dose oubliée :**

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

### **Quels sont les effets secondaires possibles de FOQUEST?**

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

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- perte d'appétit
- maux de tête
- insomnie
- douleur abdominale haute
- sécheresse de la bouche
- diarrhée, nausées
- fatigue, somnolence
- nervosité
- perte de poids
- infection sinusale, rhume banal

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
<b>Problèmes de santé mentale :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paranoïa, idées délirantes</li> <li>• Hallucinations : voir, sentir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles</li> <li>• Manie : sentiment inhabituel d'excitation ou d'hyperactivité</li> <li>• Dépression</li> <li>• Agitation, irritabilité, anxiété, nervosité</li> <li>• Agressivité, hostilité</li> <li>• Compulsions</li> </ul>		✓	
<b>Fréquent</b>			
<b>Problèmes cardiaques :</b> rythme cardiaque rapide, palpitations, douleur thoracique, difficulté à respirer, évanouissements			✓
<b>Troubles oculaires :</b> vision brouillée, clignement anormal ou spasme des paupières		✓	
<b>Inconnu</b>			
<b>Comportement suicidaire :</b> pensées ou idées liées à l'automutilation			✓
<b>Phénomène de Raynaud :</b> décoloration des doigts et des orteils, douleur et sensation de froid et/ou d'engourdissement		✓	
<b>Crises d'épilepsie ou convulsions :</b> pertes de conscience accompagnées de tremblements incontrôlables			✓
<b>Réactions allergiques graves :</b> démangeaisons, éruption cutanée, enflure au niveau de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, difficulté à avaler, difficulté à respirer			✓
<b>Priapisme :</b> érection prolongée (durant plus de 4 heures) et douloureuse			✓
<b>Infection de la vessie :</b> besoin accru d'uriner, douleur à la miction, sang dans l'urine		✓	
<b>Syndrome de la Tourette :</b> tics moteurs (secousses musculaires répétitives difficiles à maîtriser dans toute partie du corps) et verbaux (répétition difficile à contrôler de sons ou de mots)			✓
<b>Œdème :</b> enflure des mains, des chevilles ou des pieds	✓		

Si vous souffrez de symptômes ou d'effets secondaires incommodes qui ne figurent pas dans cette liste ou qui s'aggravent assez pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Déclaration d'effets secondaires**

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

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

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

### **Entreposage :**

**Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de FOQUEST dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle. Conservez FOQUEST hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**

Conservez à température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de l'humidité.

### **Élimination :**

**Ne jetez jamais FOQUEST dans les ordures ménagères, car les enfants ou les animaux de compagnie pourraient le trouver.** Pour que le médicament soit éliminé de manière adéquate, il doit être rapporté à une pharmacie.

### **Pour en savoir davantage au sujet de FOQUEST :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada ([www.santecanada.gc.ca](http://www.santecanada.gc.ca)), ainsi que sur le site Web du fabricant (<http://www.purdue.ca/fr/produits>). Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1 800 387-4501.

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma.

**FOQUEST<sup>MC</sup>** et la **technologie MLR<sup>MC</sup>** sont des marques de commerce de Purdue Pharma.

Dernière révision : décembre 2017