

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Methylfenidaat EG Retard 18 mg comprimés à libération prolongée
Methylfenidaat EG Retard 27 mg comprimés à libération prolongée
Methylfenidaat EG Retard 36 mg comprimés à libération prolongée
Methylfenidaat EG Retard 54 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé à libération prolongée contient 18 mg, 27 mg, 36 mg ou 54 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

Excipients à effet notoire:

- Pour le dosage de 18 mg, un comprimé à libération prolongée contient 4 mg de lactose monohydraté.
- Pour le dosage de 27 mg, un comprimé à libération prolongée contient 3,4 mg de lactose monohydraté.
- Pour le dosage de 36 mg, un comprimé à libération prolongée contient 6,6 mg de lactose monohydraté.
- Pour le dosage de 54 mg, un comprimé à libération prolongée contient 6,8 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

18 mg

Comprimés pelliculés jaunes, ronds, biconvexes, d'un diamètre d'environ 8,5 mm, dotés d'un trou sur une face du comprimé.

27 mg

Comprimés pelliculés gris, ronds, biconvexes, d'un diamètre d'environ 8,5 mm, dotés d'un trou sur une face du comprimé.

36 mg

Comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes, d'un diamètre d'environ 10 mm, dotés d'un trou sur une face du comprimé.

54 mg

Comprimés pelliculés roses, ronds, biconvexes, d'un diamètre d'environ 10 mm, dotés d'un trou sur une face du comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

Méthylfenidate EG Retard est indiqué dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être administré sous la surveillance d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD en vigueur et doit se fonder sur l'anamnèse et l'évaluation complètes du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou de plusieurs symptômes.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour établir un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des ressources spécialisées de nature médicale, psychologique, éducative et sociale.

Une prise en charge globale comporte généralement des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux visant à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure: des antécédents chroniques de troubles de l'attention (attention limitée), une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent éventuellement être altérées.

Un traitement par Méthylfenidate EG Retard n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH; la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, tout en tenant compte de son âge.

Une prise en charge éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale s'avère généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules se révèlent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Dépistage avant le traitement

Avant de prescrire le méthylphénidate, il est nécessaire de procéder à une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Une anamnèse complète devra documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicé; de plus, le poids et de la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Surveillance continue

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire doivent faire l'objet d'une surveillance continue (voir également rubrique 4.4).

- La tension artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile lors de chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois;
- La taille, le poids et l'appétit doivent être enregistrés au moins tous les 6 mois et notés sur une courbe de croissance;
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et lors de chaque visite.

Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus du méthylphénidate.

Posologie

Adaptation posologique

L'augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par Methylfenidaat EG Retard. L'adaptation posologique devra débuter à la plus faible dose possible. Un dosage de 27 mg est disponible lorsqu'une prescription située entre les dosages de 18 mg et de 36 mg est souhaitée.

Il peut exister d'autres dosages de ce médicament ainsi que d'autres médicaments contenant du méthylphénidate.

La posologie peut être ajustée par paliers de 18 mg. En règle générale, l'ajustement posologique peut s'effectuer à des intervalles d'environ une semaine.

La posologie quotidienne maximale de méthylphénidate est 54 mg.

Patients traités pour la première fois par le méthylphénidate: L'expérience clinique du méthylphénidate est limitée chez ces patients (voir rubrique 5.1). Ce médicament peut ne pas être indiqué chez tous les enfants atteints d'un syndrome de TDAH. Des doses plus faibles de formulations de méthylphénidate à courte durée d'action peuvent être considérées comme suffisantes pour traiter des patients non encore traités par le méthylphénidate. Le médecin traitant doit adapter la dose avec prudence afin d'éviter l'administration inutile de doses élevées de méthylphénidate. Chez les patients non encore traités par le méthylphénidate ou les patients traités par des psychostimulants autres que le méthylphénidate, la dose initiale recommandée de Methylfenidaat EG Retard est de 18 mg une fois par jour.

Patients suivant un traitement en cours par méthylphénidate: Le Tableau 1 indique les doses de Methylfenidaat EG Retard recommandées chez les patients qui prennent déjà du méthylphénidate trois fois par jour à des doses comprises entre 15 et 45 mg/jour. Les recommandations posologiques sont basées sur le schéma thérapeutique en cours et sur le jugement clinique.

TABLEAU 1

Transition de la dose recommandée d'un autre schéma de traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate (si disponible) vers Methylfenidaat EG Retard

Dose quotidienne antérieure de chlorhydrate de méthylphénidate	Dose recommandée de Methylfenidaat EG Retard
5 mg de méthylphénidate trois fois par jour	18 mg une fois par jour
10 mg de méthylphénidate trois fois par jour	36 mg une fois par jour
15 mg de méthylphénidate trois fois par jour	54 mg une fois par jour

Si aucune amélioration n'est observée après un ajustement posologique adéquat sur une période d'un mois, le traitement doit être arrêté.

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit illimitée. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Si le médecin décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes prolongées (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il devra réévaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient, et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de traitement médicamenteux. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir lorsque le traitement est arrêté, que ce soit de manière temporaire ou de manière permanente.

Diminution de la dose et arrêt du traitement

En l'absence d'amélioration des symptômes après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement devra être arrêté. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie sera réduite ou le traitement sera arrêté.

Adultes

Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident d'un traitement, il peut être approprié de poursuivre le traitement à l'âge adulte. Cependant, l'instauration d'un traitement par Methylfenidaat EG Retard chez l'adulte n'est pas appropriée (voir les rubriques 4.4 et 5.1).

Sujets âgés

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le patient âgé. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

Enfants de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

Mode d'administration

Methylfenidaat EG Retard doit être avalé en entier avec une boisson, et ne doit être ni mâché, ni cassé, ni écrasé, car ceci peut empêcher la dissolution correcte du médicament (voir rubrique 4.4).

Ce médicament peut être administré avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Methylfenidaat EG Retard doit être pris une fois par jour, le matin.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au méthylphénidate ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Glaucome
- Phéochromocytome

- Durant un traitement par un inhibiteur irréversible non sélectif de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant au minimum 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO, en raison du risque de survenue de poussée hypertensive (voir rubrique 4.5)
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, d'anorexie mentale ou de troubles anorexiques, de tendances suicidaires, de symptômes psychotiques, de troubles de l'humeur sévères, de manie, de schizophrénie, de trouble de la personnalité psychopathique ou borderline (limite)
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère (de type I) (et mal contrôlé)
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant mettre en jeu le pronostic vital
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH; la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit illimitée. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Les patients traités par méthylphénidate à long terme (c'est-à-dire plus de 12 mois) doivent être surveillés attentivement de manière continue conformément aux recommandations, décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4, relatives à l'état cardiovasculaire, à la croissance, à l'appétit, à l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou à l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants. Les troubles psychiatriques devant faire l'objet d'une surveillance sont décrits ci-dessous et incluent, de manière non limitative: tics moteurs ou verbaux, comportement agressif ou hostile, agitation, anxiété, dépression, psychose, manie, délires, irritabilité, manque de spontanéité, retrait et persévérance excessive.

Si le médecin décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes prolongées (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il devra réévaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongée pour le patient, et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de traitement médicamenteux. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir lorsque le traitement est arrêté, que ce soit de manière temporaire ou de manière permanente.

Utilisation chez l'adulte

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies pour l'instauration du traitement chez l'adulte ou pour la poursuite systématique d'un traitement au-delà de 18 ans. Si l'arrêt du traitement a échoué chez un adolescent ayant atteint 18 ans, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement à l'âge adulte. La nécessité de poursuivre le traitement chez ces adultes doit être réévaluée régulièrement, à savoir annuellement.

Utilisation chez les patients âgés

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le patient âgé. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

Utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

État cardiovasculaire

Chez les patients pour lesquels un traitement par médicaments stimulants est envisagé, une anamnèse complète doit être recueillie (incluant un bilan des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou inexplicée ou d'arythmie maligne) et un examen clinique sera effectué afin de déterminer la présence éventuelle d'une cardiopathie. Une évaluation cardiaque doit ensuite être réalisée par un spécialiste si les résultats initiaux font suspecter la présence d'une cardiopathie ou de tels antécédents. Un examen cardiaque par un spécialiste devra être rapidement réalisé chez les patients présentant, au cours du traitement par méthylphénidate, des symptômes tels que palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexplicée, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque.

L'analyse des données issues des études cliniques menées avec le méthylphénidate chez l'enfant et l'adolescent atteint d'un TDAH D a montré que les patients traités par méthylphénidate peuvent présenter fréquemment des modifications des pressions artérielles systolique et diastolique de plus de 10 mmHg, par rapport aux témoins. Les conséquences cliniques, à court et à long terme, de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues. Au vu des effets observés dans le cadre des données des études cliniques, le risque de complications cliniques ne peut être exclu, particulièrement lorsque le traitement pris pendant l'enfance/l'adolescence est poursuivi à l'âge adulte. **La prudence est indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.** Voir les contre-indications au traitement par méthylphénidate en rubrique 4.3.

L'état cardiovasculaire devra être surveillé soigneusement. La tension artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile lors de chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois.

L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans certains cas de troubles cardiovasculaires préexistants **sous réserve de l'obtention d'un avis d'un spécialiste en cardiologie pédiatrique (voir rubrique 4.3).**

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres troubles cardiaques sévères

Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des enfants, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères. Bien que certains problèmes cardiaques sévères puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne sont pas recommandés chez les enfants ou les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères susceptibles de les exposer à une vulnérabilité accrue vis-à-vis des effets sympathomimétiques des psychostimulants.

Mésusage et événements cardiovasculaires

Le mésusage des psychostimulants du système nerveux central peut être associé à une mort subite ou à d'autres événements indésirables cardiovasculaires sévères.

Troubles vasculaires cérébraux

Voir en rubrique 4.3 pour les troubles cérébrovasculaires pour lesquels un traitement par méthylphénidate est contre-indiqué. Les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (tels que des antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle) devront être évalués lors de chaque visite après l'instauration du traitement, afin de rechercher d'éventuels signes et symptômes neurologiques.

La vascularite cérébrale semble être une réaction idiosyncrasique très rare due à l'exposition au méthylphénidate. Il existe peu de preuves suggérant qu'il soit possible d'identifier les patients à risque accru; la survenue initiale des symptômes peut être la première manifestation d'un problème clinique sous-jacent. Un diagnostic précoce, fondé sur une forte suspicion, peut permettre l'arrêt rapide du méthylphénidate et l'instauration d'un traitement précoce. Le diagnostic doit donc être envisagé chez tout patient développant de nouveaux symptômes neurologiques compatibles avec une ischémie cérébrale au cours d'un traitement par méthylphénidate. Ces symptômes peuvent inclure une céphalée sévère, un engourdissement, une faiblesse, une paralysie, des troubles de la coordination, de la vision, de la parole, de l'élocution ou de la mémoire.

Le traitement par méthylphénidate n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints d'hémiplégie cérébrale infantile.

Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de stimulants. En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, le méthylphénidate ne doit pas être administré, à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques chez le patient.

La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doivent être surveillées à chaque ajustement de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite; l'arrêt du traitement peut être indiqué.

Exacerbation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants

Les patients psychotiques traités par méthylphénidate peuvent présenter une aggravation des troubles du comportement et des troubles de la pensée.

Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles/tactiles/auditives) ou maniaques peuvent survenir durant le traitement par méthylphénidate aux doses recommandées chez des enfants et des adolescents n'ayant pas d'antécédents de maladie psychotique ou de manie. En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, la responsabilité éventuelle du méthylphénidate doit être évaluée et un arrêt du traitement peut s'avérer indiqué.

Comportement agressif ou hostile

Le traitement par stimulants peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile. Des cas d'agressivité ont été rapportés chez les patients traités par méthylphénidate (voir rubrique 4.8). Les patients traités par méthylphénidate doivent être étroitement surveillés au début du traitement, lors de chaque ajustement posologique puis au moins tous les 6 mois et lors de chaque visite, afin de déceler l'apparition ou l'aggravation éventuelle d'un comportement agressif ou hostile. Le médecin doit évaluer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique chez les patients présentant un changement de comportement, tout en gardant à l'esprit qu'une augmentation ou une diminution de dose peut être appropriée. Une interruption du traitement peut être envisagée.

Tendances suicidaires

Les patients développant des idées ou un comportement suicidaires au cours du traitement pour le TDAH devront être examinés immédiatement par leur médecin. Il convient d'envisager une aggravation éventuelle d'une affection psychiatrique sous-jacente ainsi qu'un lien de causalité

éventuel avec le traitement par méthylphénidate. Le traitement d'une affection psychiatrique sous-jacente pourra être nécessaire et il conviendra alors d'envisager l'arrêt du traitement par méthylphénidate.

Tics

Le méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou l'aggravation de tics moteurs et verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. Une évaluation des antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique, à la recherche de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette, devront être réalisées chez l'enfant avant l'administration de méthylphénidate. L'apparition ou l'aggravation des tics devra être surveillée régulièrement au cours du traitement par méthylphénidate. **La surveillance devra être effectuée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.**

Anxiété, agitation ou tension

Des cas d'anxiété, d'agitation et de tension psychique ont été rapportés chez les patients traités par méthylphénidate (voir rubrique 4.8). Le méthylphénidate est également associé à une aggravation de symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique. L'anxiété a conduit à l'arrêt du traitement par méthylphénidate chez certains patients. Une évaluation clinique de l'anxiété, de l'agitation ou de la tension psychique devra être réalisée avant l'administration de méthylphénidate. **Une surveillance régulière de la survenue ou de l'aggravation de ces symptômes au cours du traitement devra être réalisée en évaluant les patients à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.**

Formes de trouble bipolaire

Lors de l'utilisation de stimulants pour le traitement de l'ADHD, une attention particulière doit être portée chez les patients présentant un trouble bipolaire comorbide (y compris un trouble bipolaire de type I non traité ou d'autres formes de trouble bipolaire), en raison du risque de déclenchement d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez ces patients. Avant d'instaurer un traitement par méthylphénidate, les patients présentant des symptômes dépressifs comorbides devront être dépistés correctement afin de déterminer s'ils présentent un risque de trouble bipolaire. Ce dépistage devra inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, comportant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression. **Il est essentiel d'assurer un suivi étroit et continu de ces patients (voir ci-dessus « Troubles psychiatriques » et rubrique 4.2). L'apparition de symptômes doit être surveillée lors de chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.**

Croissance

Une diminution modérée de la prise de poids et un retard de croissance modéré ont été signalés lors de l'utilisation prolongée de méthylphénidate chez l'enfant.

Les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs ne sont pas établis à ce jour et font actuellement l'objet d'études.

La croissance doit être surveillée au cours du traitement par méthylphénidate: la taille, le poids et l'appétit de l'enfant doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et une courbe de croissance devra être tenue à jour. Il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids attendues.

Crises convulsives

Le méthylphénidate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. Le méthylphénidate peut abaisser le seuil épiléptogène chez les patients ayant des antécédents de convulsions, chez les patients ayant présenté des anomalies de l'EEG en l'absence de convulsions ainsi que, rarement, chez des patients sans antécédents de convulsions ni anomalies de l'EEG. En cas d'augmentation de la fréquence des convulsions ou d'apparition de convulsions, le traitement par méthylphénidate doit être arrêté.

Priapisme

Des érections prolongées et douloureuses ont été signalées avec des produits à base de méthylphénidate, principalement en association avec une modification du schéma thérapeutique de méthylphénidate. Les patients qui développent des érections anormalement prolongées ou fréquentes et douloureuses doivent immédiatement demander conseil à un médecin.

Utilisation avec des médicaments sérotoninergiques

Un syndrome sérotoninergique a été rapporté après l'administration concomitante de méthylphénidate avec des médicaments sérotoninergiques. Si l'utilisation concomitante de méthylphénidate et d'un médicament sérotoninergique est justifiée, il est important d'identifier rapidement les symptômes du syndrome sérotoninergique. Ces symptômes peuvent inclure des modifications de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), une instabilité autonome (p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (p. ex. hyperreflexie, manque de coordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). En cas de suspicion d'un syndrome sérotoninergique, le traitement par méthylphénidate doit être arrêté le plus rapidement possible.

Abus, mésusage et usage détourné

Il convient de surveiller soigneusement les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus du méthylphénidate.

Le méthylphénidate doit être administré avec prudence chez les patients ayant une dépendance connue aux drogues ou à l'alcool en raison du risque d'abus, de mésusage, ou d'usage détourné.

Une utilisation chronique abusive de méthylphénidate peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable. Des épisodes psychotiques caractérisés peuvent survenir, en particulier lors d'une utilisation abusive par voie parentérale.

L'âge du patient, la présence de facteurs de risque de mésusage de substances (tels qu'un trouble oppositionnel associé avec provocation, un trouble de la conduite ou un trouble bipolaire) ainsi qu'un abus de substances antérieur ou actuel par le patient doivent être pris en compte avant de décider d'instaurer un traitement pour le TDAH. La prudence est de mise chez les patients présentant une instabilité émotionnelle, ainsi que chez ceux ayant des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool, car ces patients peuvent augmenter leur posologie de leur propre initiative.

Pour les patients présentant un risque élevé d'usage médicamenteux abusif, l'utilisation du méthylphénidate et d'autres psychostimulants peut ne pas être adaptée; un traitement par un médicament non stimulant devra alors être envisagé.

Sevrage

Il est indispensable de surveiller attentivement le patient lors du sevrage du médicament, car le sevrage peut révéler une dépression ou une hyperactivité chronique. Un suivi prolongé pourra donc s'avérer nécessaire chez certains patients.

Une surveillance attentive du patient est requise au cours d'un sevrage pour utilisation abusive de méthylphénidate, en raison d'un risque d'apparition d'une dépression sévère.

Fatigue

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement d'états de fatigue normaux.

Choix de la formulation de méthylphénidate

Le choix de la formulation du médicament contenant du méthylphénidate doit être effectué par le médecin spécialiste au cas par cas; ce choix dépendra de la durée souhaitée de l'effet.

Insuffisance rénale ou hépatique

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de méthylphénidate chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Effets hématologiques

La sécurité à long terme du méthylphénidate n'est pas entièrement connue. Un arrêt du traitement doit être envisagé en cas de leucopénie, thrombocytopénie, anémie ou autres modifications, incluant celles indiquant la présence de troubles rénaux ou hépatiques sévères.

Risque d'obstruction gastro-intestinale

Les comprimés de Methylfenidaat EG Retard ne se déforment pas et ne changent pas significativement de forme au niveau du tractus gastro-intestinal (GI). En conséquence, les comprimés ne doivent généralement pas être administrés chez les patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal (pathologique ou iatrogène) sévère préexistant ou chez les patients présentant une dysphagie ou ayant d'importantes difficultés à avaler des comprimés. De rares cas de symptômes obstructifs ont été rapportés chez des patients ayant des sténoses connues lors de l'ingestion de médicaments présentés sous une formulation à libération prolongée ne se déformant pas.

Du fait de sa formulation à libération prolongée, Methylfenidaat EG Retard ne doit être administré que chez des patients pouvant avaler le comprimé en entier. Les patients doivent être informés que Methylfenidaat EG Retard doit être avalé entier avec une boisson. Les comprimés ne doivent être ni mâchés, ni divisés, ni broyés. Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable destinée à libérer la substance active de façon contrôlée. L'enveloppe du comprimé est éliminée de l'organisme; les patients ne doivent pas s'inquiéter de la présence occasionnelle dans leurs selles d'un élément ressemblant au comprimé.

Augmentation de la pression intra-oculaire et glaucome

Des cas d'augmentation de la pression intra-oculaire (PIO) et de glaucome (incluant des glaucomes à angle ouvert et des glaucomes à angle fermé) associés à un traitement par méthylphénidate ont été signalés (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés qu'ils doivent contacter leur médecin dans le cas de la survenue de symptômes évocateurs d'une augmentation de la PIO ou d'un glaucome. Un ophtalmologue doit être consulté et l'interruption du méthylphénidate doit être envisagée si la PIO augmente (voir rubrique 4.3). Une surveillance ophtalmologique des patients avec des antécédents d'augmentation de la PIO est recommandée.

Methylfenidaat EG Retard contient du lactose

Methylfenidaat EG Retard contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

L'effet du méthylphénidate sur les concentrations plasmatiques de médicaments administrés de façon concomitante n'est pas connu. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'association de méthylphénidate avec d'autres médicaments, notamment avec les médicaments à faible marge thérapeutique.

Le méthylphénidate n'est pas métabolisé pas de façon cliniquement significative par le cytochrome P450. Aucune modification significative de la pharmacocinétique du méthylphénidate n'est attendue à la suite de l'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450. Inversement, les énantiomères d- et l- du méthylphénidate n'inhibent pas de façon significative les isoenzymes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A du cytochrome P450.

Cependant, des cas d'inhibition possible du métabolisme des anticoagulants coumariniques, des antiépileptiques (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, primidone) et de certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ont été rapportés. Lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par méthylphénidate, il peut être nécessaire d'adapter la posologie de ces médicaments associés et de déterminer leurs concentrations plasmatiques (ou le temps de coagulation, dans le cas de la coumarine).

Interactions pharmacodynamiques

Antihypertenseurs

Le méthylphénidate peut diminuer l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.

Utilisation concomitante de médicaments augmentant la tension artérielle

La prudence est recommandée chez les patients traités par méthylphénidate et recevant un autre médicament susceptible d'augmenter la pression artérielle (voir également les sections consacrées aux affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales dans la rubrique 4.4).

En raison du risque de crise hypertensive, le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients traités (traitement en cours ou au cours des 2 semaines qui précèdent) par des IMAO irréversibles et non sélectifs (voir rubrique 4.3).

Association avec l'alcool

L'alcool peut exacerber les effets des médicaments psychoactifs, y compris du méthylphénidate, sur le SNC. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.

Utilisation en association avec des médicaments sérotoninergiques

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés après l'administration concomitante de méthylphénidate et de médicaments sérotoninergiques. Si l'utilisation concomitante de méthylphénidate et d'un médicament sérotoninergique est justifiée, il est important d'identifier rapidement les symptômes du syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.4.). En cas de suspicion d'un syndrome sérotoninergique, le traitement par méthylphénidate doit être arrêté le plus rapidement possible.

Utilisation en association avec des agents anesthésiques halogénés

Il existe un risque d'augmentation soudaine de la tension artérielle au cours de l'intervention. Si une intervention chirurgicale est programmée, le traitement par méthylphénidate ne doit pas être administré le jour de l'intervention.

Utilisation en association avec des agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (p. ex. clonidine)

La sécurité à long terme de l'utilisation du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes alpha-2-adrénergiques centraux n'a pas été évaluée de manière systématique.

Utilisation en association avec des médicaments dopaminergiques

La prudence est recommandée lors de l'administration de méthylphénidate en association avec des médicaments dopaminergiques, y compris les antipsychotiques. Le méthylphénidate augmente principalement les taux extracellulaires de dopamine; de ce fait, le méthylphénidate

peut provoquer des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est administré avec des agonistes directs ou indirects de la dopamine (y compris la DOPA et les antidépresseurs tricycliques) ou avec des antagonistes de la dopamine, incluant les antipsychotiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les résultats d'une étude de cohorte portant sur une large population d'environ 3 400 femmes exposées au cours du premier trimestre de la grossesse ne montrent pas d'augmentation du risque global d'anomalies congénitales. Par rapport aux grossesses non exposées, une faible augmentation de la fréquence des malformations cardiaques a été observée (risque relatif ajusté combiné: 1,3; IC à 95 %, 1,0-1,6), correspondant à trois enfants supplémentaires nés avec des malformations cardiaques pour 1 000 femmes exposées au méthylphénidate pendant le premier trimestre de grossesse.

Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment des tachycardies et des détresses respiratoires fœtales, ont été rapportés dans le cadre des notifications spontanées.

Les études chez l'animal n'ont uniquement mis en évidence une toxicité du méthylphénidate sur la reproduction à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3).

L'utilisation du méthylphénidate n'est pas recommandée pendant la grossesse, sauf si le clinicien considère que le retard de l'instauration du traitement peut entraîner un risque supérieur pour la grossesse.

Allaitement

Le méthylphénidate est excrété dans le lait maternel. Sur la base des rapports d'analyse d'échantillons de lait maternel de cinq mères, les concentrations de méthylphénidate dans le lait maternel ont conduit, chez le nourrisson, à des doses comprises entre 0,16 % et 0,7 % de la dose maternelle ajustée selon le poids et à un rapport entre le lait et le plasma maternel compris entre 1,1 et 2,7.

Un cas de diminution non précisée du poids corporel a été signalé chez un nourrisson pendant la période d'exposition. Le nourrisson s'est toutefois rétabli et a repris du poids après que la mère a interrompu le traitement par méthylphénidate. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec méthylphénidate en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucun effet pertinent n'a été observé au cours des études non cliniques.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le méthylphénidate peut provoquer des étourdissements, une somnolence et des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou une vision floue. Il peut avoir un effet modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de ces effets possibles et avertis qu'en cas de survenue, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques chez les enfants, adolescents et les adultes, les cas rapportés spontanément après la commercialisation de méthylphénidate ainsi que les effets indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des effets indésirables observée avec Methylfenidaat EG Retard a été différente de la fréquence observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.

Estimation de la fréquence:

Très fréquent	($\geq 1/10$)
Fréquent	($\geq 1/100, < 1/10$)
Peu fréquent	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Rare	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Très rare	($< 1/10\ 000$)
Fréquence indéterminée	(Ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

		prolongé chez l'enfant*				
Affections psychiatriques*	Insomnies, nervosité	Labilité émotionnelle, agressivité*, agitation*, anxiété*†, dépression*#, irritabilité, comportement anormal, sautes d'humeur, tics*, insomnie initiale#, humeur dépressive#, diminution de la libido#, tension nerveuse#, bruxisme*, attaque de panique#	Troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, agitation†, pleurs, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, logorrhée, hypervigilance, troubles du sommeil	Manie*†, désorientation, trouble de la libido, état de confusion†, Trouble obsessionnel compulsif (y compris trichotillomanie et dermatillomanie)	Tentative de suicide (y compris suicide)* †, état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie†,	Idées délirantes, troubles de la pensée*, dépendance. De d'abus et de dépendance ont décrits, plus fréquemment avec les présentations libération immédiate.
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence, paresthésie#, céphalée de tension#	Sédation, tremblements†, léthargie#		Convulsions, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible, syndrome malin des neuroleptiques (SMN; les cas étaient mal documentés et dans la plupart cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le lien de causalité avec le méthylphénidate n'est pas établi)	Troubles cérébrovasculaires (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de grand mal*, migraine†, dysphémie
Affections oculaires		Trouble de l'accommodation#	Vision floue†, sécheresse oculaire#	Difficultés d'accommodation visuelle, déficience visuelle, diplopie		Mydriase, Augmentation de la pression intra-oculaire, Glaucome
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige#				
Affections cardiaques*		Arythmie, tachycardie, palpitations	Douleur thoracique	Angine de poitrine	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde	Tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires†,

Affections cardiaques*		Arythmie, tachycardie, palpitations	Douleur thoracique	Angine de poitrine	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde	Tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires†, extrasystoles†
Affections vasculaires*		Hypertension	Bouffées de chaleur#		Artérite et/ou occlusion cérébrale, extrémités froides†, phénomène de Raynaud	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, douleur pharyngolaryngée	Dyspnée†			Épistaxis
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale haute, diarrhée, nausées†, gêne abdominale, vomissements, sécheresse buccale†, dyspepsie#	Constipation†			
Affections hépatobiliaires		Alanine-aminotransférase augmentée#	Enzymes hépatiques augmentées		Fonction hépatique anormale, y compris insuffisance hépatique aiguë et coma hépatique, phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubinémie augmentée†	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, prurit, éruption cutanée, urticaire	Œdème de Quincke, affections bulleuses, affections exfoliatrices	Eruption maculaire, érythème	Erythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, tension musculaire#, spasmes musculaires#	Myalgies†, contractions musculaires		Crampes musculaires	Trismus*
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie, pollakiurie			Incontinence
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonction érectile#		Gynécomastie		Priapisme*, érection augmentée* et érection prolongée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, retard de croissance en cas d'utilisation prolongée chez l'enfant*, fatigue†, irritabilité#, sensation de nervosité#, asthénie#,	Douleur thoracique		Mort subite d'origine cardiaque*	Gêne thoracique, hyperpyrexie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, retard de croissance en cas d'utilisation prolongée chez l'enfant*, fatigue†, irritabilité#, sensation de nervosité#, asthénie#, soif#	Douleur thoracique		Mort subite d'origine cardiaque*	Gêne thoracique hyperpyrexie
Investigations		Modifications de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (augmentation, généralement)*, perte de poids*	Souffle cardiaque*		Diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale	

* Voir rubrique 4.4

#Fréquence issue des essais cliniques menés chez l'adulte et non de données issues d'essais menés chez l'enfant et l'adolescent ; peut également être applicable aux enfants et adolescents.

† Fréquence issue des essais cliniques menés chez l'enfant et l'adolescent et rapportée à une fréquence plus élevée dans des essais cliniques chez les patients adultes.

* D'après la fréquence calculée au cours des études consacrées au TDAH chez l'adulte (aucun cas n'a été rapporté au cours des études pédiatriques)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Lors de la prise en charge de patients victimes d'un surdosage, il convient de prendre en compte la libération retardée du méthylphénidate dans les formulations à durée d'action prolongée.

Signes et symptômes

Le surdosage aigu, principalement dû à une hyperstimulation du système nerveux central et sympathique, peut entraîner les signes suivants: vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, contractions musculaires, convulsions (éventuellement suivies d'un coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, transpiration, bouffées congestives, céphalée, hyperpyrexie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase et sécheresse des muqueuses.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de méthylphénidate.

Le traitement consiste en l'adoption de mesures de soutien appropriées.

Le patient doit être surveillé pour éviter qu'il ne s'inflige des blessures et pour le protéger contre les stimuli externes qui aggraveraient l'hyperstimulation déjà existante. L'efficacité du charbon activé n'a pas été établie.

Il convient d'administrer des soins intensifs pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires suffisants; des moyens externes de refroidissement peuvent être nécessaires en cas d'hyperpyrexie.

L'efficacité de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse extracorporelle n'a pas été établie dans le cas d'un surdosage de méthylphénidate.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: sympathomimétiques à action centrale: Code ATC: N06BA04

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de méthylphénidate est un stimulant léger du système nerveux central (SNC). Le mode d'action thérapeutique dans le trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) n'est pas connu. Le méthylphénidate bloquerait la recapture de noradrénaline et de dopamine au niveau des neurones présynaptiques et augmenterait la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal. Le méthylphénidate est un mélange racémique des isomères d et l. L'isomère d est pharmacologiquement plus actif que l'isomère l.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans les études cliniques pivot, le méthylphénidate a été évalué chez 321 patients déjà stabilisés par des préparations à libération immédiate (LI) de méthylphénidate et chez 95 patients non traités antérieurement par des préparations de méthylphénidate à LI.

Les études cliniques ont montré que les effets du méthylphénidate se maintenaient jusqu'à 12 heures après l'administration lorsque le produit était administré une fois par jour le matin.

Huit cent quatre-vingt-dix-neuf (899) adultes atteints de TDAH âgés de 18 à 65 ans ont été évalués dans le cadre de trois études en double aveugle et contrôlées par placebo durant 5 à 13 semaines. Une certaine efficacité à court terme a été démontrée pour le méthylphénidate dans un intervalle posologique de 18 à 72 mg/jour, mais cela n'a pas été démontré de manière systématique au-delà de 5 semaines. Dans une étude, dans laquelle la réponse a été définie comme une réduction d'au moins 30 % par rapport à la référence dans le score total des symptômes de TDAH sur l'échelle CAARS (Conners' Adult ADHD Rating Scales) à la Semaine 5 (critère d'évaluation) et a été analysée en supposant que les sujets avec des données manquantes lors de leur dernière visite étaient des non-répondeurs, une proportion significativement plus élevée de patients ont répondu au traitement par méthylphénidate aux doses de 18, 36 ou 72 mg/jour, comparé au placebo. Dans les deux autres études, après une analyse présumant que les sujets avec des données manquantes lors de leur dernière visite étaient des non-répondeurs, des avantages numériques ont été observés pour le méthylphénidate comparé au placebo, mais aucune différence statistiquement significative dans la proportion de patients répondant aux critères prédéfinis de réponse n'a été démontrée entre le méthylphénidate et le placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le méthylphénidate est absorbé rapidement. Chez l'adulte, après administration orale de méthylphénidate, l'enveloppe du médicament se dissout, donnant une concentration initiale maximale de la substance active en environ 1 à 2 heures. Le méthylphénidate contenu dans les 2 couches internes du médicament est libéré progressivement au cours des heures suivantes. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 6 à 8 heures environ, après quoi les concentrations plasmatiques de méthylphénidate diminuent progressivement. L'administration de Methylphenidat EG Retard une fois par jour minimise les fluctuations entre les concentrations au pic et à la vallée associées au méthylphénidate à libération immédiate administré 3 fois par jour. Le degré d'absorption du méthylphénidate administré en une prise par jour est généralement comparable à celui des formulations conventionnelles à libération immédiate.

Après administration de méthylphénidate 18 mg une fois par jour chez 36 adultes, les paramètres pharmacocinétiques moyens ont été les suivants: C_{\max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), T_{\max} $6,8 \pm 1,8$ (h), ASC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng.h/ml) et $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (h).

Aucune différence n'a été observée dans la pharmacocinétique du méthylphénidate après administration unique et après administration répétée une fois par jour, ce qui indique une absence d'accumulation significative du produit. Après administrations répétées une fois par jour, l' ASC et la $t_{1/2}$ sont similaires à celles observées après l'administration de la première dose de méthylphénidate 18 mg.

Après administration de méthylphénidate à des doses uniques de 18, 36 et 54 mg/jour chez l'adulte, la C_{\max} et l' ASC_{inf} du méthylphénidate sont proportionnelles à la dose.

Distribution

Chez l'adulte, les concentrations plasmatiques de méthylphénidate diminuent de façon bi-exponentielle après une administration orale. Chez l'adulte, après administration orale de méthylphénidate, la demi-vie du méthylphénidate est d'environ 3,5 h. Le taux de liaison aux protéines du méthylphénidate et de ses métabolites est d'environ 15 %. Le volume de distribution apparent du méthylphénidate est d'environ 13 litres/kg.

Biotransformation

Chez l'homme, le méthylphénidate est métabolisé principalement par désestérification en acide alpha-phényl-pipéridine acétique (APP, dont les taux plasmatiques sont environ 50 fois plus élevés que ceux de la substance inchangée), qui possède peu ou pas d'activité pharmacologique. Chez l'adulte, le métabolisme du méthylphénidate administré une fois par jour, évalué par la formation du métabolite APP est similaire à celui du méthylphénidate administré trois fois par jour. Le métabolisme du méthylphénidate est similaire après administration unique et administrations répétées.

Elimination

La demi-vie d'élimination du méthylphénidate chez les adultes à la suite d'une administration de méthylphénidate a été d'environ 3,5 heures. Après administration orale, environ 90 % de la dose est excrétée dans les urines et 1 à 3 % de la dose est excrétée dans les fèces sous la forme de métabolites, dans un délai de 48 à 96 heures. Seules de faibles quantités de méthylphénidate sont retrouvées sous forme inchangée dans les urines (moins de 1 %). Le principal métabolite urinaire est l'acide alpha-phényl-pipéridine acétique (60-90 %).

Chez l'homme, après administration orale de méthylphénidate radiomarqué, environ 90 % de la radioactivité sont retrouvés dans l'urine. Le principal métabolite urinaire est l'APP, représentant environ 80% de la dose administrée.

Effets de la prise d'aliments

Chez les patients, aucune différence n'a été observée sur le plan pharmacocinétique ou pharmacodynamique lorsque le méthylphénidate a été administré avec un petit déjeuner riche en graisses ou à jeun.

Populations particulières

Sexe

Chez l'adulte sain, les valeurs de l' ASC_{inf} moyenne ajustée sur la dose de méthylphénidate sont de 36,7 ng.h/ml chez l'homme et de 37,1 ng.h/ml chez la femme. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.

Origine ethnique

Chez l'adulte sain traité par méthylphénidate, l'ASC_{inf} ajustée sur la dose s'est avérée similaire dans tous les groupes ethniques; toutefois, il est possible que la taille de l'échantillon ait été insuffisante pour détecter des variations pharmacocinétiques en fonction du groupe ethnique.

Âge

La pharmacocinétique du méthylphénidate n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 6 ans. Chez les enfants âgés de 7 à 12 ans, les paramètres pharmacocinétiques de méthylphénidate après l'administration de doses de 18, 36 et 54 mg ont été les suivants (moyenne ± ET): C_{max} 6.0 ± 1,3, 11,3 ± 2,6 et 15,0 ± 3,8 ng/ml, respectivement; T_{max} 9,4 ± 0,02, 8,1 ± 1,1, 9,1 ± 2,5 h, respectivement; et ASC_{0-11,5} 50,4 ± 7,8, 87,7 ± 18,2, 121,5 ± 37,3 ng.h/ml, respectivement.

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du méthylphénidate chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez l'homme, après administration orale de méthylphénidate radiomarqué, le méthylphénidate est largement métabolisé et environ 80 % de la radioactivité est excrétée dans les urines sous forme d'APP. La voie rénale n'étant pas une voie importante d'excrétion du méthylphénidate, l'insuffisance rénale devrait avoir peu d'effet sur la pharmacocinétique du méthylphénidate.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du méthylphénidate chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Cancérogénicité

Les études de carcinogénicité, réalisées chez le rat et la souris durant toute leur vie, ont mis en évidence une augmentation des tumeurs malignes hépatiques chez la souris mâle uniquement. La signification de cette observation pour l'être humain est inconnue.

Le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction ni la fertilité à des doses correspondant à de faibles multiples de la dose clinique.

Grossesse - développement embryonnaire/fœtal

Le méthylphénidate n'est pas considéré comme tératogène chez le rat et le lapin. Une toxicité fœtale (c'est-à-dire perte totale de la portée) et maternelle a été rapportée chez le rat à des doses toxiques pour la mère.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose
Macrogol
Acide succinique
Stéarate de magnésium
Chlorure de sodium
Silice colloïdale anhydre
Oxyde de fer noir (E172)

Pelliculage

Acétate de cellulose

Macrogol

Enrobage transparent

Hypromellose

Macrogol

Acide phosphorique (pour ajustement du pH)

Enrobage coloré

Lactose monohydraté

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Triacétine

Oxyde de fer jaune (E172) (18 mg comprimé)

Oxyde de fer rouge (E172) (18 mg, 27 mg et 54 mg comprimés)

Oxyde de fer noir (E172) (27 mg comprimé)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conservez le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

Flacon en PEHD incluant 2 sachets de dessiccant muni d'un capuchon en polypropylène et PEHD avec sécurité enfant.

Taille de l'emballage: 28 comprimés à libération prolongée; 29 comprimés à libération prolongée; 30 comprimés à libération prolongée; 60 comprimés à libération prolongée (2x30) et 90 comprimés à libération prolongée (3x30)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA

Heizel Esplanade b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Méthylfenidaat EG Retard 18 mg comprimés à libération prolongée: BE593555

Méthylfenidaat EG Retard 27 mg comprimés à libération prolongée: BE593564

Méthylfenidaat EG Retard 36 mg comprimés à libération prolongée: BE593573

Méthylfenidaat EG Retard 54 mg comprimés à libération prolongée: BE593582

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 15 décembre 2021

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 11/2025

Date de mise à jour du texte: 09/2025