

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Méthylfenidaat XR EG 10 mg gélules à libération modifiée
Méthylfenidaat XR EG 20 mg gélules à libération modifiée
Méthylfenidaat XR EG 30 mg gélules à libération modifiée
Méthylfenidaat XR EG 40 mg gélules à libération modifiée
Méthylfenidaat XR EG 50 mg gélules à libération modifiée
Méthylfenidaat XR EG 60 mg gélules à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthylfenidaat XR EG 10 mg gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 8,65 mg de méthylphénidate sous la forme de 10 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

Méthylfenidaat XR EG 20 mg gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 17,3 mg de méthylphénidate sous la forme de 20 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

Méthylfenidaat XR EG 30 mg gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 25,95 mg de méthylphénidate sous la forme de 30 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

Méthylfenidaat XR EG 40 mg gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 34,6 mg de méthylphénidate sous la forme de 40 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

Méthylfenidaat XR EG 50 mg gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 43,25 mg de méthylphénidate sous la forme de 50 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

Méthylfenidaat XR EG 60 mg gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 51,9 mg de méthylphénidate sous la forme de 60 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération modifiée.

Méthylfenidaat XR EG 10 mg gélules à libération modifiée

Gélule opaque oblongue avec coiffe blanche et corps blanc, portant l'inscription « 10 » à l'encre noire sur le corps, contenant des pellets sphériques blancs à blanc cassé. Dimension de la gélule: 15,90 ± 0,30 mm, taille 3.

Méthylfenidaat XR EG 20 mg gélules à libération modifiée

Gélule opaque oblongue avec coiffe ivoire et corps blanc, portant l'inscription « 20 » à l'encre noire sur le corps, contenant des pellets sphériques blancs à blanc cassé. Dimension de la gélule: 15,90 ± 0,30 mm, taille 3.

Méthylfenidaat XR EG 30 mg gélules à libération modifiée

Gélule opaque oblongue avec coiffe jaune et corps blanc, portant l'inscription « 30 » à l'encre noire sur le corps, contenant des pellets sphériques blancs à blanc cassé. Dimension de la gélule: 18,00 ± 0,30 mm, taille 2.

Méthylfenidaat XR EG 40 mg gélules à libération modifiée

Gélule opaque oblongue avec coiffe orange clair et corps blanc, portant l'inscription « 40 » à l'encre noire sur le corps, contenant des pellets sphériques blancs à blanc cassé. Dimension de la gélule: 19,40 ± 0,30 mm, taille 1.

Méthylfenidaat XR EG 50 mg gélules à libération modifiée

Gélule opaque oblongue avec coiffe orange et corps blanc, portant l'inscription « 50 » à l'encre noire sur le corps, contenant des pellets sphériques blancs à blanc cassé. Dimension de la gélule: 21,70 ± 0,30 mm, taille 0.

Méthylfenidaat XR EG 60 mg gélules à libération modifiée

Gélule opaque oblongue avec coiffe rouge orangé et corps blanc, portant l'inscription « 60 » à l'encre noire sur le corps, contenant des pellets sphériques blancs à blanc cassé. Dimension de la gélule: 21,70 ± 0,30 mm, taille 0.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus et chez les adolescents jusqu'à < 18 ans lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant.

Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse complète et sur une évaluation du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou 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 informations spécialisées d'ordre médical, psychologique, éducatif et social.

Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure: des antécédents 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.

Le traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un ADHD et 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.

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 doit toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic.

4.2 Posologie et mode d'administration

Methylfenidaat XR EG se compose d'un composant à libération immédiate (30% de la dose) et d'un composant à libération modifiée (70% de la dose). Par conséquent, Methylfenidaat XR EG 10 mg fournit une dose à libération immédiate de 3 mg et une dose à libération prolongée de 7 mg de chlorhydrate de méthylphénidate. La partie à libération prolongée de chaque dose est conçue pour maintenir une réponse au traitement tout au long de l'après-midi, sans nécessité d'administrer une dose à la mi-journée. Elle est conçue pour délivrer des taux thérapeutiques plasmatiques pendant une période d'environ 8 heures, ce qui correspond à la durée d'une journée scolaire, plutôt qu'à une journée entière (voir rubrique 5.2). Par exemple, la dose de 20 mg de Methylfenidaat XR EG est conçue pour remplacer 10 mg au petit déjeuner et 10 mg au repas de midi de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate.

Population pédiatrique (enfants âgés de 6 ans et plus et adolescents):

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

Dépistage avant traitement

Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, est nécessaire. Une anamnèse complète doit documenter les médicaments 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; en outre, 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 et le poids des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu (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 mesurés au moins tous les 6 6 mois et notés sur la courbe de croissance.
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

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

Adaptation posologique

L'augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par méthylphénidate. L'adaptation posologique devra débiter à la plus faible dose possible. Ceci est habituellement réalisé en utilisant une formulation à libération immédiate, divisée en doses multiples. La dose initiale recommandée est de 5 mg, une ou deux fois par jour (par exemple au petit déjeuner et au repas de midi). Si nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée par paliers de 5 à 10 mg par semaine, selon la tolérance et le degré d'efficacité observé. Au lieu d'administrer deux fois par jour une formulation de chlorhydrate de méthylphénidate 5 mg à libération immédiate, Methylfenidaat XR EG 10 mg peut être utilisé depuis le début du traitement si le médecin traitant établit qu'une administration deux fois par jour est appropriée au début du traitement, mais qu'une administration deux fois par jour n'est pas praticable.

La dose quotidienne maximale de chlorhydrate de méthylphénidate est de 60 mg.

Pour les doses non réalisables/praticables avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament et d'autres produits contenant du méthylphénidate sont disponibles.

Patients suivant un traitement en cours par méthylphénidate

Les patients suivant un traitement établi à base d'une formulation de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate peuvent passer à une dose quotidienne équivalente en milligrammes de Methylfenidaat XR EG.

Methylfenidaat XR EG doit être administré le matin avant le petit déjeuner.

Methylfenidaat XR EG ne doit pas être pris trop tard le matin car il peut provoquer des troubles du sommeil. Si l'effet du médicament diminue trop tôt en fin d'après-midi ou le soir, les troubles du comportement et/ou des problèmes de sommeil peuvent réapparaître. La prise d'une dose faible de méthylphénidate à libération immédiate le soir peut aider à résoudre ce problème. Dans ce cas, il convient d'évaluer si un contrôle satisfaisant des symptômes peut être atteint avec un schéma de prise de méthylphénidate à libération immédiate deux fois par jour. Les avantages et les inconvénients d'une faible dose de méthylphénidate à libération immédiate le soir doivent être évalués en regard des difficultés à s'endormir.

Le traitement par méthylphénidate à longue durée d'action ne peut pas être poursuivi si une dose tardive supplémentaire de méthylphénidate à libération immédiate est nécessaire, à moins qu'il ne soit établi que cette dose supplémentaire serait également nécessaire avec un schéma classique à libération immédiate à une dose équivalente au petit déjeuner/repas de midi. Il convient d'utiliser le schéma qui permet un contrôle satisfaisant des symptômes avec la dose quotidienne totale la plus faible.

Utilisation à long terme (plus 12 mois) chez les enfants (≥ 6 ans) et adolescents (< 18 ans)

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 chez l'enfant et l'adolescent. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit illimitée. Le traitement du TDAH par le méthylphénidate est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Si le médecin décide d'utiliser le méthylphénidate pendant une période prolongée (plus de 12 mois) chez des patients présentant un TDAH, il devra réévaluer régulièrement l'utilité à long terme pour le patient, en mettant en place des périodes sans traitement afin d'évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de pharmacothérapie. 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

Methylfenidaat XR EG n'est pas approuvé pour le traitement des adultes présentant un TDAH. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été démontrées dans cette tranche d'âge.

Populations particulières

Sujets âgés

Methylfenidaat XR EG 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

Methylfenidaat XR EG 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

Par voie orale.

Les gélules peuvent être avalées entières avec l'aide de liquides, ou peuvent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur une petite quantité (une cuillère à soupe) de nourriture de consistance molle (p. ex. compote de pommes) et administrées immédiatement, et non conservées en vue d'utilisation future. Après avoir pris la gélule saupoudrée sur la compote de pommes, il est nécessaire de boire un liquide, p. ex. de l'eau. Les gélules et/ou leurs contenus ne doivent pas être écrasés ni mâchés.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Glaucome
- Phéochromocytome
- En cas de traitement par des inhibiteurs irréversibles non sélectifs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou dans un délai de minimum 14 jours suivant l'arrêt d'un IMAO, en raison du risque de crise hypertensive (voir rubrique 4.5)
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale ou troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline)
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) sévère et épisodique (de type I) (qui est mal contrôlé)
- Troubles cardiovasculaires préexistants, incluant: hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie oblitérante, angor, cardiopathie congénitale significative sur le plan hémodynamique, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant mettre en jeu le pronostic vital
- Troubles cérébrovasculaires préexistants: anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par Methylfenidaat XR EG n'est pas indiqué chez tous les patients 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 (pendant plus de 12 mois)

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 chez l'enfant et l'adolescent. 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 à long terme (c'est-à-dire pendant plus de 12 mois) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite continue, conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4, sur le plan de l'état cardiovasculaire, de la croissance (enfants), du poids, de l'appétit, de l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou de l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants. 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 une période prolongée (plus de 12 mois) chez des patients présentant un TDAH, il devra réévaluer régulièrement l'utilité à long terme pour le patient, en mettant en place des périodes sans traitement afin d'évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de pharmacothérapie. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état du patient (pour les enfants, 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.

Adultes

Méthylfenidaat XR EG n'est pas enregistré pour le traitement des adultes présentant un TDAH. La sécurité et l'efficacité de Méthylfenidaat XR EG n'ont pas été démontrées dans cette tranche d'âge.

Utilisation chez les patients âgés

Méthylfenidaat XR EG ne doit pas être utilisé chez les patients âgés. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

Utilisation chez l'enfant âgé de moins de 6 ans

Méthylfenidaat XR EG ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans. La sécurité et l'efficacité du méthylphénidate 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 du méthylphénidate chez l'enfant ou l'adolescent atteint de TDAH 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 comparaison au groupe témoin. Les conséquences cliniques, à court et à long terme, de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues, mais la possibilité de complications cliniques résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue. **La prudence est de mise lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner l'aggravation d'une pathologie sous-jacente.** Voir en rubrique 4.3 les contre-indications au traitement par le méthylphénidate.

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 troubles cardiovasculaires préexistants, **sous réserve de l'obtention de l'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 recommandées chez des enfants, dont certains ont présenté 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 patients présentant des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères qui pourraient 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 rubrique 4.3 pour les troubles cérébrovasculaires pour lesquels un traitement par méthylphénidate est contre-indiqué. Les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (p. ex. antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle) devront être surveillés lors de chaque visite après l'instauration du traitement à la recherche de 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 que les patients à risque accru puissent être identifiés et 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 devrait 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.

Affections psychiatriques

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de stimulants. Avant d'instaurer un traitement par méthylphénidate, le patient doit être évalué quant aux troubles psychiatriques préexistants, et les antécédents familiaux doivent être établis (voir rubrique 4.2). 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 posologique, 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 aux doses recommandées chez des patients sans antécédents de maladie psychotique ou de manie. En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, la responsabilité éventuelle du méthylphénidate sera 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. 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 ayant un comportement ou des idées suicidaires au cours du traitement pour le TDAH devront être immédiatement examinés 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.

Anxiété, agitation ou tension

Le méthylphénidate est associé à une aggravation de symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique. Une évaluation clinique de l'anxiété, de l'agitation ou de la tension devra être réalisée avant l'administration du méthylphénidate. Les patients doivent être **régulièrement contrôlés afin de détecter toute survenue ou l'aggravation de ces symptômes au cours du traitement, lors de chaque ajustement de dose, puis au moins tous les 6 mois ou lors de chaque visite.**

Formes de trouble bipolaire

Lors de l'utilisation du méthylphénidate pour traiter le TDAH, une attention particulière devra être portée aux 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'effectuer 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 (voir rubrique 4.8).

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 doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur une courbe de croissance.

Une interruption du traitement pourrait être nécessaire chez les patients qui ne présentent pas la croissance ou la prise de poids attendues.

Tics

Le méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou une aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de la Tourette a également été rapportée (voir rubrique 4.8). Une évaluation des antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique à la recherche de tics ou du syndrome de la Tourette devront être réalisés chez les patients avant l'administration du 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.**

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 et, dans de rares cas, 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 devra être arrêté.

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 précaution 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 d'effet souhaitée.

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, thrombocytopenie, anémie ou autres modifications incluant celles indiquant la présence de troubles rénaux ou hépatiques sévères.

Priapisme

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

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.

Contrôle antidopage

Ce médicament contient du méthylphénidate, qui peut induire des résultats faussement positifs dans les tests de laboratoire visant à détecter la présence d'amphétamines, en particulier avec un test de dépistage immunologique.

Avertissement antidopage

Les athlètes doivent savoir que ce médicament peut induire une réaction positive lors des tests d'antidopage.

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 marge thérapeutique étroite.

Le méthylphénidate n'est pas métabolisé de façon cliniquement significative par le cytochrome P450. Une modification significative de la pharmacocinétique du méthylphénidate par l'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 n'est pas attendue. 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 par le méthylphénidate du métabolisme des substances suivantes ont été rapportés: anticoagulants coumariniques, antiépileptiques (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, primidone) et certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine). 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 substance active susceptible également d'augmenter la tension artérielle (voir également les paragraphes relatifs aux affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales de 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 précédentes) par des IMAO irréversibles et non sélectifs (voir rubrique 4.3).

Association avec l'alcool

L'alcool peut exacerber les effets indésirables des médicaments psychoactifs sur le SNC, y compris ceux du méthylphénidate. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement. En présence de très hautes concentrations d'alcool, le profil cinétique peut se modifier pour ressembler davantage à celui d'une formulation à libération immédiate.

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

La sécurité d'emploi 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 substances dopaminergiques

La prudence est recommandée lorsque le méthylphénidate est administré en association avec des substances dopaminergiques, y compris les antipsychotiques.

L'une des principales actions du méthylphénidate consiste à augmenter 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 les antagonistes de la dopamine, y compris les antipsychotiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les résultats d'une étude de cohorte portant sur un total d'environ 3 400 femmes exposées au cours du premier trimestre de la grossesse ne suggèrent pas d'augmentation du risque global d'anomalies congénitales. Par rapport aux grossesses non exposées, une faible augmentation de la fréquence de malformations cardiaques a été observée (risque relatif ajusté combiné: 1,3; IC à 95%, 1,0 - 1,6), correspondant à 3 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 effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence qu'une toxicité sur la reproduction à 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

Du méthylphénidate a été mis en évidence dans le lait maternel d'une mère traitée par méthylphénidate.

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. Il est donc impossible d'exclure tout risque pour l'enfant allaité.

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

Fertilité

Il n'existe aucune donnée chez l'être humain concernant l'effet du méthylphénidate sur la fertilité. Dans les études animales, aucun effet significativement significatif n'a été observé sur la fertilité.

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 événements indésirables (EI) observés au cours des études cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation du méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec Methylfenidaat XR EG diffèrait de celle observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée émanant des deux bases de données a été retenue.

Fréquences:

Très fréquent	(≥1/10)
Fréquent	(≥1/100 à <1/10)
Peu fréquent	(≥1/1 000 à <1/100)
Rare	(≥1/10 000 à <1/1 000)
Très rare	(<1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	

<i>Infections et infestations</i>	
Fréquent	Rhinopharyngite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Très rare	Leucopénie, thrombocytopénie, anémie, purpura thrombocytopénique
Fréquence indéterminée	Pancytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité telles que: œdème de Quincke, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, affections bulleuses, affections exfoliatrices, urticaire, prurit, rash et éruption cutanée
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition*</i>	
Fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant*
<i>Affections psychiatriques*</i>	
Très fréquent Fréquent	Insomnies, nervosité Anorexie, labilité émotionnelle, agressivité*, agitation, anxiété*, dépression*, irritabilité, comportement anormal*, bruxisme [§]
Peu fréquent	Troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, sautes d'humeur, inquiétude, pleurs, tics* ou aggravation de tics préexistants ou du syndrome de la Tourette*, hypervigilance, troubles du sommeil
Rare Très rare Fréquence indéterminée	Manie*, désorientation, trouble de la libido, Trouble obsessionnel compulsif (y compris trichotillomanie et dermatillomanie) Comportement suicidaire (y compris suicide)*, état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie Délires*, troubles de la pensée*, état confusionnel, dépendance, logorrhée.

Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate.	
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent Fréquent Peu fréquent Très rare Fréquence indéterminée	Céphalées Etourdissements, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence Sédation, tremblements Convulsions, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible, syndrome malin des neuroleptiques (SMN; les cas étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres substances. Par conséquent, le lien de causalité avec le méthylphénidate n'est pas établi). Affections cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, artérite cérébrale, occlusion cérébrale et accidents vasculaires cérébraux), convulsions de type grand mal*, migraine, dysphémie
<i>Affections oculaires</i>	
Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée	Diplopie, vision trouble, sécheresse oculaire*** Difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel Augmentation de la pression intra-oculaire, glaucome
<i>Affections cardiaques</i>	
Fréquent Peu fréquent Rare Très rare Fréquence indéterminée	Arythmie, tachycardie**, palpitations Douleur thoracique Angine de poitrine Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde Tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles
<i>Affections vasculaires*</i>	
Fréquent Très rare	Hypertension Artérite et/ou occlusion cérébrale, extrémités froides, phénomène de Raynaud
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquent Peu fréquent Indéterminée	Toux, douleur pharyngolaryngée Dyspnée Épistaxis
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent Peu fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, nausées, gêne abdominale, vomissements, sécheresse buccale Constipation
<i>Affections hépato-biliaires</i>	
Peu fréquent Très rare	Élévation des enzymes hépatiques Fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique
<i>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	
Fréquent Peu fréquent	Alopécie, prurit, rash, urticaire Œdème de Quincke, affections bulleuses,

Rare Très rare	affections exfoliatrices Hyperhidrose, rash maculaire, érythème Érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Fréquent Peu fréquent Très rare	Arthralgies Myalgies, contractions musculaires Crampes musculaires
Fréquence indéterminée	Trismus [§]
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Peu fréquent	Hématurie
Fréquence indéterminée	Incontinence
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Rare Fréquence indéterminée	Gynécomastie Priapisme, érection augmentée et érection prolongée, dysfonction érectile
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent Peu fréquent Très rare Fréquence indéterminée	Pyrexie, retard de croissance en cas d'utilisation prolongée chez l'enfant* Douleur thoracique, fatigue Mort subite d'origine cardiaque* Gêne thoracique, hyperpyrexie
<i>Investigations</i>	
Fréquent Peu fréquent Très rare	Modifications de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (augmentation, généralement)*, perte de poids* Souffle cardiaque*, élévation des enzymes hépatiques Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale

* Voir rubrique 4.4.

** Effets indésirables d'essais cliniques chez des patients adultes qui ont été rapportés avec une fréquence plus élevée que chez les enfants et les adolescents.

*** 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

§ 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 (AFMPS) – www.afmps.be
Division Vigilance: –Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ou 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 à partir des formulations associées à des durées d'action prolongées.

Signes et symptômes

Le surdosage aigu, principalement dû à une hyperstimulation des systèmes nerveux central et sympathique, se manifeste par les symptômes suivants: vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, contractions musculaires, convulsions (éventuellement suivies de 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 la mise en place 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. Si les signes et symptômes ne sont pas trop sévères et que le patient est conscient, on pourra évacuer le contenu de l'estomac par l'induction de vomissements ou en pratiquant un lavage gastrique. Avant de procéder à un lavage gastrique, il est nécessaire de contrôler l'agitation et les convulsions, le cas échéant, et de protéger les voies aériennes. Les autres mesures de détoxication intestinale consistent à administrer du charbon activé et un purgatif. En cas d'intoxication sévère, on administrera une benzodiazépine soigneusement dosée avant de procéder au lavage gastrique.

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: Psychoanaleptiques, psychostimulants, agents utilisés pour le TDAH et nootropes, sympathomimétiques à action centrale,
Code ATC: N06BA04

Methylfenidaat XR EG est un racémique composé, selon un rapport 1:1, de d-méthylphénidate et de l-méthylphénidate.

Mécanisme d'action

Le méthylphénidate est un stimulant léger du système nerveux central, dont les effets sont plus prononcés sur les activités mentales que motrices. Son mécanisme d'action chez l'homme n'est pas encore totalement élucidé, mais on pense que ses effets sont dus à une stimulation du cortex cérébral et peut-être à la stimulation de la formation réticulée du tronc cérébral.

Dans une étude pivot, 318 sujets âgés de 6 à 12 ans ont reçu au moins une dose du médicament de l'étude, sur un total de 327 sujets randomisés. Les scores de l'échelle IOWA Conner, soit le critère

d'efficacité primaire évalué par les enseignants durant la journée à l'école, ont montré les résultats suivants pour la population per protocole (279 patients traités pendant 21 jours):

	Placebo (N=39) ^a	Méthylphénidate à libération immédiate (N=120) ^b	Méthylphénidate à libération immédiate (N=120)
Moyenne à l'inclusion (ET)	6,0 (3,64)	6,1 (3,74)	5,8 (3,59)
Jour 21/Sevrage			
Moyenne des moindres carrés (ET)	7,7 (0,50)	4,3 (0,29)	4,5 (0,29)
IC à 95%	6,69; 8,66,	3,71; 4,84,	3,98; 51,0
Différence par rapport au placebo	-	-3,4	-3,1
IC à 95% pour la différence	-	-4,53; -2,26,	-4,26; -2,00,
Valeur de p ^c	-	<0,001	<0,001
Différence par rapport au méthylphénidate à libération immédiate	-		-0,3
Limite inférieure de 97,5% IC pour la différence	-		-1,06

^a N=38 au Jour 7; ^b N=118 au Jour 7; ^c Les groupes de traitement ont été comparés à l'aide d'ANCOVA, avec les effets de traitement et les valeurs initiales comme covariables.

Contrairement à ces résultats pour la mesure d'efficacité primaire, des différences entre les groupes de méthylphénidate à libération modifiée et à libération immédiate ont été observées pour la variable d'efficacité secondaire de l'échelle « IOWA Conner-Parents ». Ce résultat reposait sur des évaluations réalisées plus tard dans la soirée, ce qui suggère que l'existence d'une certaine perte d'efficacité du méthylphénidate à libération modifiée administré à un moment tardif de la journée, par rapport au méthylphénidate à libération immédiate administré deux fois par jour. Voir également les rubriques 5.2 et 4.2.

Le mécanisme par lequel le méthylphénidate exerce ses effets mentaux et comportementaux chez l'enfant n'est pas entièrement élucidé, et on ne dispose pas de données probantes indiquant la relation entre ces effets et l'état du système nerveux central. Le méthylphénidate bloquerait la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau des neurones présynaptiques et augmenterait la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal. Le méthylphénidate est un mélange racémique composé des énantiomères d- et l-threo du méthylphénidate. L'énantiomère d est pharmacologiquement plus actif que l'énantiomère l.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Methylfenidaat XR EG possède un profil plasmatique montrant deux phases de libération de la substance active, avec une pente initiale ascendante abrupte similaire à celle observée avec un comprimé de méthylphénidate à libération immédiate, et une deuxième courbe montante, apparaissant environ trois heures plus tard, suivie d'une diminution progressive.

Des concentrations plasmatiques maximales d'environ 40 nmol/litre (11 ng/ml) sont atteintes en moyenne 1 à 2 heures après l'administration de 0,30 mg/kg. Les concentrations plasmatiques maximales montrent cependant une variabilité interindividuelle considérable.

L'intervalle des concentrations à 1,5 heure était de 3,2-13,3 ng/ml, avec une moyenne de 7,7 ng/ml. La seconde phase de libération a généré, chez la plupart des sujets, une seconde concentration maximale

observée 4,5 heures après l'administration, les concentrations observées oscillant entre 4,9 et 15,5 ng/ml, avec une moyenne de 8,2 ng/ml. L'administration d'une formulation à libération prolongée au petit déjeuner, à la place de deux comprimés à libération immédiate (au petit déjeuner et au repas de midi) peut réduire la baisse de concentration de méthylphénidate observée avant le repas de midi et le pic observé après le repas de midi, et les concentrations plasmatiques peuvent être plus basses après la fin de la journée scolaire. Des données cliniques suggèrent que les différents profils pharmacocinétiques peuvent se traduire par des différences au niveau du comportement et du contrôle des symptômes au cours de la journée chez certains patients, comparé à un schéma de méthylphénidate conventionnel à libération immédiate. En particulier, il peut y avoir une certaine réduction du contrôle des symptômes en fin d'après-midi et en début de soirée (voir rubrique 5.1). Ces différences doivent être prises en compte lors de l'évaluation des besoins individuels des patients.

L'aire sous la courbe temps-concentration (ASC) ainsi que le pic de concentration plasmatique sont proportionnels à la dose.

Influence de la nourriture

L'ingestion avec la consommation d'aliments à haute teneur en lipides retarde son absorption (T_{max}) d'environ une heure, augmente les concentrations maximales (C_{max}) d'environ 30% et accroît la quantité absorbée (ASC) d'environ 17%.

Administration avec saupoudrage du contenu de la gélule

La C_{max} , le T_{max} et l'ASC obtenus lorsque le contenu de la gélule est saupoudré sur un aliment sont similaires (bioéquivalents) à ceux obtenus avec la gélule intacte. Methylfenidaat XR EG peut par conséquent être administré soit sous forme de gélule intacte, soit après ouverture de la gélule et saupoudrage de son contenu sur de la compote de pomme ou d'autres aliments de même consistance (molle) qui sont ensuite avalés immédiatement sans être mâchés.

Âge

La pharmacocinétique de Methylfenidaat XR EG n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 7 ans.

Biodisponibilité systémique:

Etant donné l'important métabolisme de premier passage, la biodisponibilité systémique représente environ 30% (11-51%) de la dose.

Distribution

Dans le sang, le méthylphénidate et ses métabolites se répartissent entre le plasma (57%) et les érythrocytes (43%). Le méthylphénidate et ses métabolites sont faiblement liés aux protéines plasmatiques (10-33%). Le volume de distribution apparent calculé pour le méthylphénidate est de 13,1 litres/kg.

Elimination

Le méthylphénidate est éliminé du plasma avec une demi-vie moyenne de 2 heures et la clairance systémique moyenne calculée est de 10 litres/h/kg.

Dans un délai de 48-96 heures, 78 à 97% de la dose administrée est excrétée dans les urines et 1 à 3% est excrétée dans les fèces sous la forme de métabolites.

La majeure partie de la dose est excrétée dans les urines sous la forme d'acide 2-phényl-2-pipéridine-acétique (PPAA, 60-86%).

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

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Hypromellose
Ethylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Sébacate de dibutyle
Povidone (K30)
Talc

Enveloppe de la gélule

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172) (en supplément dans Methylfenidaat XR EG 20 mg, 30 mg, 40 mg et 50 mg gélules à libération modifiée)
Oxyde de fer rouge (E172) (en supplément dans Methylfenidaat XR EG 40 mg, 50 mg et 60 mg gélules à libération modifiée)

Encre d'impression

Glaçure de gomme laque (E904)
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde de potassium (E525)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en PEHD dotés de bouchons à vis en PP avec fermeture de sécurité enfant contenant un déshydratant en PP.

Taille de l'emballage:
28, 30, 50, 60, 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG	(Eurogenerics)	SA
Esplanade	Heysel	b22
1020 Bruxelles		

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Méthylfenidaat XR EG 10 mg gélules à libération modifiée: BE571760

Méthylfenidaat XR EG 20 mg gélules à libération modifiée: BE571777

Méthylfenidaat XR EG 30 mg gélules à libération modifiée: BE571786

Méthylfenidaat XR EG 40 mg gélules à libération modifiée: BE571795

Méthylfenidaat XR EG 50 mg gélules à libération modifiée: BE571804

Méthylfenidaat XR EG 60 mg gélules à libération modifiée: BE571813

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

Date de première autorisation: 05 octobre 2020

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

Date d'approbation du texte: xx/2025

Date de mise à jour du texte: 08/2025