

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Methylfenidaat Retard Sandoz 18 mg comprimés à libération prolongée
Methylfenidaat Retard Sandoz 36 mg comprimés à libération prolongée
Methylfenidaat Retard Sandoz 54 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 18 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 5,99 mg de lactose (sous forme monohydraté) et 0,34 mmol (7,8 mg) de sodium.

Chaque comprimé à libération prolongée contient 36 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 8,01 mg de lactose (sous forme monohydraté) et 0,68 mmol (15,6 mg) de sodium.

Chaque comprimé à libération prolongée contient 54 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 6,42 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

18 mg comprimés à libération prolongée :

Comprimé pelliculé jaune clair, de forme ronde (diamètre de 8 mm), avec un orifice de libération (petit orifice rond et visible) sur une face.

36 mg comprimés à libération prolongée :

Comprimé pelliculé blanc, de forme ronde (diamètre de 10 mm), avec un orifice de libération (petit orifice rond et visible) sur une face.

54 mg comprimés à libération prolongée :

Comprimé pelliculé rouge, de forme ronde (diamètre de 10 mm), avec un orifice de libération (petit orifice rond et visible) sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trouble de Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH)

Methylfenidaat Retard Sandoz est indiqué dans le cadre d'un programme thérapeutique global du Trouble de Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH) chez les enfants âgés de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules se sont avérées insuffisantes.

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialisé dans le traitement du TDAH, tel qu'un spécialiste en pédiatrie ou un psychiatre pour enfants et adolescents.

Considérations diagnostiques particulières pour le TDAH chez l'enfant

Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM actuels ou les recommandations de l'ICD et il doit se fonder sur l'anamnèse complète et sur une évaluation du patient. Une corroboration par un tiers est souhaitable et le diagnostic ne peut pas uniquement reposer sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe aucun test diagnostique unique. L'établissement du diagnostic correct nécessite l'utilisation de ressources spécialisées d'ordre médical, psychologique, éducatif et social.

Un programme thérapeutique global inclut typiquement des mesures psychologiques, éducatives et sociales ainsi qu'une pharmacothérapie, et vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement se caractérisant par des symptômes pouvant inclure des antécédents chroniques d'attention limitée, une distractibilité, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées ou normales.

Le traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament doit se prendre sur la base d'une évaluation très 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 essentielle et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules se sont avérées insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant doit se prendre sur base d'une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate doit toujours s'utiliser selon l'indication approuvée et conformément aux directives de prescription et de diagnostic.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialisé dans le traitement du TDAH, tel qu'un spécialiste en pédiatrie ou un psychiatre pour enfants et adolescents.

Dépistage avant le traitement

Avant de prescrire le méthylphénidate, il est nécessaire de réaliser une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Une anamnèse complète doit mentionner les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques passés et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicable ainsi qu'une mesure précise du poids et de la taille du patient avant le début du traitement, à noter sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Surveillance continue

La croissance, l'état psychiatrique et l'état cardiovasculaire doivent faire l'objet d'une surveillance continue (voir également rubrique 4.4).

- Noter la tension artérielle et le pouls sur une courbe de percentile à chaque ajustement de la dose, puis au moins tous les 6 mois ;
- Noter la taille, le poids et l'appétit au moins tous les 6 mois, sur une courbe de croissance ;
- L'apparition de *nouvelles* affections psychiatriques ou une aggravation des affections psychiatriques préexistantes doit être surveillée à chaque ajustement de la dose, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Surveiller les patients concernant le risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

Titration de la dose

Une titration soigneuse de la dose est nécessaire au début du traitement par le méthylphénidate. La titration de la dose doit débuter à la dose la plus faible possible.

Pour ceux qui souhaitent prescrire entre les doses de 18 mg et 36 mg, un dosage de 27 mg est disponible d'autres entreprises pharmaceutiques.

D'autres doses de ce médicament et d'autres produits à base de méthylphénidate sont disponibles.

Le dosage peut être ajustée par paliers de 18 mg. En général, les ajustements de la dose s'effectuent en respectant des intervalles d'environ une semaine.

La dose quotidienne maximale de Methylfenidaat Retard Sandoz est de 54 mg.

Posologie

Patients utilisant le méthylphénidate pour la première fois

Il est possible que Methylfenidaat Retard Sandoz ne soit pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH. Des doses plus faibles de formulations de méthylphénidate à courte durée d'action peuvent être considérées comme suffisantes chez les patients débutant un traitement par méthylphénidate. Il est nécessaire que le médecin responsable effectue une titration soigneuse de la dose afin d'éviter l'administration de doses inutilement élevées de méthylphénidate. Chez les patients ne prenant actuellement aucun traitement par méthylphénidate ou chez les patients traités par des psychostimulants autres que le méthylphénidate, la dose initiale recommandée de Methylfenidaat Retard Sandoz est de 18 mg une fois par jour.

Patients déjà sous traitement par méthylphénidate

Pour les patients prenant déjà du méthylphénidate trois fois par jour à des doses de 15 à 45 mg/jour, la dose recommandée de Methylfenidaat Retard Sandoz est indiquée dans le Tableau 1. Les recommandations de posologie se basent sur le schéma thérapeutique actuel et sur l'appréciation clinique.

TABLEAU 1

Recommandations pour la conversion de la dose d'autres formulations de chlorhydrate de méthylphénidate, si disponible, vers Methylfenidaat Retard Sandoz

Dose quotidienne antérieure de chlorhydrate de méthylphénidate	Dose recommandée de Methylfenidaat Retard Sandoz
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

En l'absence d'amélioration après un ajustement adéquat de la dose sur une période d'un mois, arrêter le traitement.

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez les enfants et les adolescents

La sécurité et l'efficacité d'une utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de manière systématique au cours des études contrôlées. Il n'est pas obligatoire ni nécessaire de poursuivre le traitement par méthylphénidate d'une manière indéfinie. Le traitement par méthylphénidate chez les enfants et les adolescents est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Le médecin qui opte pour une utilisation prolongée (plus de 12 mois) de méthylphénidate chez les patients atteints de TDAH doit réévaluer régulièrement l'utilité à long terme du médicament pour le patient, en évaluant le fonctionnement du patient sans pharmacothérapie au cours de périodes tests sans traitement. 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 périodes de vacances scolaires).

Une amélioration peut se maintenir lorsqu'on arrête le médicament d'une manière temporaire ou permanente.

Diminution de la dose et arrêt du traitement

Arrêter le traitement en l'absence d'amélioration des symptômes après un ajustement adéquat de la dose sur une période d'un mois. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres événements indésirables graves, diminuer la dose ou interrompre le traitement.

Populations particulières

Adultes

Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice clair du traitement, il peut être approprié de poursuivre le traitement à l'âge adulte. Cependant, le début du traitement par méthylphénidate chez l'adulte n'est pas approprié (voir rubrique 5.1).

Personnes âgées

Ne pas utiliser le méthylphénidate chez les personnes âgées. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge. Methylfenidaat Retard Sandoz n'a pas été étudié chez les patients atteints de TDAH de plus de 65 ans.

Déficience hépatique

Le méthylphénidate n'a pas été étudié chez les patients atteints de déficience hépatique.

Atteinte de la fonction rénale

Le méthylphénidate n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une atteinte de la fonction rénale.

Enfants de moins de 6 ans

Ne pas utiliser le méthylphénidate chez les enfants de moins de 6 ans. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

Mode d'administration

Methylfenidaat Retard Sandoz doit être pris par voie orale une fois par jour, le matin.

Methylfenidaat Retard Sandoz peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Methylfenidaat Retard Sandoz doit être avalé en entier avec de quoi boire. Il ne doit pas être mâché, cassé ou écrasé (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au méthylphénidate ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Glaucome
- Phéochromocytome
- Pendant un traitement par des inhibiteurs irréversibles non sélectifs de la mono-amine-oxydase (IMAO), ou pendant au moins 14 jours suivant l'arrêt du traitement par ces médicaments, en raison du risque de crise hypertensive (voir rubrique 4.5)
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, d'anorexie nerveuse/de trouble anorexique, de tendances suicidaires, de symptômes psychotiques, de troubles sévères de l'humeur, de manie, de schizophrénie, de trouble de la personnalité psychopathique ou limite (« borderline »)
- Diagnostic ou antécédents de Trouble Bipolaire (affectif) sévère et épisodique (Type I) (mal contrôlé)
- Affections cardiovasculaires préexistantes incluant : hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angor, cardiopathie congénitale significative du point de vue hémodynamique, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies potentiellement fatales et canalopathies (affections causées par la dysfonction de canaux ioniques)

- Affections vasculaires cérébrales préexistantes, tels qu'anévrisme cérébral, anomalies vasculaires incluant une vascularite ou un accident vasculaire cérébral

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les patients atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament doit se prendre sur base d'une évaluation très approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes du patient. Lorsque le traitement des enfants est envisagé, une évaluation de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, doit être rapportée à l'âge (6-18 ans).

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez les enfants et les adolescents

La sécurité et l'efficacité d'une utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de manière systématique au cours des études contrôlées. Il n'est pas obligatoire ni nécessaire de poursuivre le traitement par méthylphénidate d'une manière indéfinie. Le traitement par méthylphénidate est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Les patients recevant une thérapie à long terme (c.-à-d. de plus de 12 mois) doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et continue, conformément aux directives décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4 relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance (enfants), le poids, l'appétit, l'apparition de nouvelles affections psychiatriques ou l'aggravation des affections psychiatriques préexistantes. Les affections psychiatriques à surveiller sont décrites ci-dessous et incluent (mais ne se limitent pas à cette liste) : tics moteurs ou verbaux, comportement agressif ou hostile, agitation, anxiété, dépression, psychose, manie, délire, irritabilité, manque de spontanéité, retrait et persévération excessive.

Le médecin qui opte pour une utilisation prolongée (plus de 12 mois) de méthylphénidate doit réévaluer régulièrement l'utilité à long terme du médicament pour le patient, en évaluant le fonctionnement du patient sans pharmacothérapie au cours de périodes tests sans traitement. 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 périodes de vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir lorsqu'on arrête le traitement d'une manière temporaire ou permanente.

Utilisation chez les personnes âgées

Ne pas utiliser le méthylphénidate chez les personnes âgées. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge. Methylphenidat Retard Sandoz n'a pas été étudié chez les patients TDAH âgés de plus de 65 ans.

Utilisation chez les enfants de moins de 6 ans

Ne pas utiliser le méthylphénidate chez les enfants de moins de 6 ans. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

État cardiovasculaire

Lorsqu'on envisage un traitement par psychostimulants, interroger soigneusement les patients concernant leurs antécédents (incluant une évaluation des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué, ou d'arythmies malignes) et réaliser un examen clinique afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Réaliser également une évaluation cardiaque supplémentaire par un spécialiste si les résultats initiaux suggèrent des antécédents ou la présence d'une cardiopathie. Chez les patients développant des symptômes tels que des palpitations, une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexplicée, une dyspnée ou d'autres symptômes évocateurs d'une pathologie cardiaque pendant le traitement par méthylphénidate, réaliser rapidement une évaluation cardiaque par un spécialiste.

L'analyse de données issues d'études cliniques réalisées avec le méthylphénidate chez des enfants et des adolescents atteints de TDAH ont révélé que les patients utilisant du méthylphénidate peuvent fréquemment présenter des variations de la tension artérielle systolique et diastolique supérieures à

10 mmHg, par comparaison aux patients du groupe témoin. Des augmentations des valeurs des pressions artérielles diastolique et systolique ont également été observées dans des données d'essai clinique obtenues auprès de patients adultes atteints de TDAH. Les conséquences cliniques à court et à long terme de ces effets cardiovasculaires chez les enfants et les adolescents ne sont pas connues. Il est impossible d'exclure la possibilité de complications cliniques sur base des effets observés au cours des études cliniques, en particulier lorsqu'un traitement instauré pendant l'enfance/l'adolescence se poursuit à l'âge adulte.

La prudence est de rigueur au cours du traitement de patients présentant des affections médicales sous-jacentes susceptibles d'être aggravées par une augmentation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque. Voir rubrique 4.3 pour les affections constituant une contre-indication au traitement par méthylphénidate.

Surveiller attentivement l'état cardiovasculaire. Noter la tension artérielle et le pouls sur une courbe de percentile à chaque ajustement de la dose, puis au moins tous les 6 mois. Le méthylphénidate doit être arrêté chez les patients sous traitement présentant des enregistrements répétés de la tachycardie, de l'arythmie ou de la tension artérielle systolique élevée (>95^{ème} percentile) et une consultation d'un cardiologue doit être envisagée.

L'utilisation de méthylphénidate est contre-indiquée en cas de certaines affections cardiovasculaires préexistantes, **sauf en cas d'obtention d'un avis d'un spécialiste en cardiologie (voir rubrique 4.3).**

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

Des cas de mort subite ont été rapportés en association avec l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses habituelles chez des patients dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères. Même si certains problèmes cardiaques sévères peuvent induire à eux seuls un risque accru de mort subite, l'utilisation de psychostimulants est déconseillée chez les patients 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 plus grande vulnérabilité aux effets sympathomimétiques d'un médicament psychostimulant.

Adultes

Des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde ont été signalés chez des adultes prenant des médicaments stimulants aux doses habituelles pour le TDAH. Bien que le rôle des stimulants dans ces cas d'adultes soit inconnu, les adultes sont plus susceptibles que les enfants de présenter des anomalies cardiaques structurelles graves, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque, une maladie coronarienne ou d'autres problèmes cardiaques graves. Les adultes présentant de telles anomalies ne devraient généralement pas être traités par des stimulants.

Mésusage et effets cardiovasculaires

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

Affections vasculaires cérébrales

Voir rubrique 4.3 pour les affections vasculaires cérébrales constituant une contre-indication au traitement par méthylphénidate. Les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (p. ex. antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments concomitants augmentant la tension artérielle) doivent subir une évaluation à chaque visite après l'instauration du traitement par méthylphénidate afin de rechercher des signes et symptômes neurologiques éventuels.

La vascularite cérébrale semble être une réaction idiosyncrasique très rare secondaire à l'exposition au méthylphénidate. Il existe peu d'éléments suggérant que les patients présentant un risque accru

puissent être identifiés et l'apparition initiale des symptômes peut être la première manifestation d'un problème clinique sous-jacent. Un diagnostic précoce, fondé sur un degré élevé de suspicion, peut permettre l'arrêt rapide du traitement par 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 pendant le traitement par méthylphénidate. Ces symptômes peuvent inclure : céphalées sévères, engourdissement, faiblesse, paralysie, troubles de la coordination, de la vision, de l'élocution, du langage ou de la mémoire.

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

Affections psychiatriques

Les affections psychiatriques concomitantes sont fréquentes dans le TDAH et doivent être prises en compte au cours de la prescription de psychostimulants. Avant le début du traitement par méthylphénidate, le patient doit être examiné afin de détecter tout trouble psychiatrique existant ; de plus, les antécédents familiaux en termes de troubles psychiatriques doivent être renseignés (voir rubrique 4.2). En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation d'affections psychiatriques préexistantes, ne pas administrer le méthylphénidate sauf si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus par le patient.

Le développement ou l'aggravation d'affections psychiatriques doit faire l'objet d'une surveillance à chaque ajustement de la dose, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite ; l'arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire.

Aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants

Chez les patients psychotiques, l'administration de méthylphénidate peut aggraver les troubles du comportement et les troubles de la pensée.

Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

L'administration des doses habituelles de méthylphénidate peut causer l'apparition de symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles/tactiles/auditives) ou maniaques chez les patients sans antécédents de maladie psychotique ou de manie (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, envisager la possibilité d'un lien causal avec le traitement par méthylphénidate. L'arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire.

Agressivité ou comportement hostile

Le traitement par des psychostimulants peut causer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile. Des cas d'agressivité ont été rapportés chez des patients traités par méthylphénidate (voir rubrique 4.8). Les patients traités par méthylphénidate doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au début du traitement, à chaque ajustement de la dose puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite afin de détecter l'apparition ou l'aggravation d'un comportement agressif ou hostile. Les médecins doivent évaluer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique chez les patients présentant des modifications de comportement, en tenant compte du fait qu'une augmentation ou une diminution de la posologie peut être nécessaire. Une interruption du traitement peut être envisagée.

Tendances suicidaires

Les patients présentant des idées ou un comportement suicidaire pendant le traitement d'un TDAH doivent être immédiatement examinés par leur médecin. Envisager l'aggravation d'une affection psychiatrique sous-jacente et la possibilité d'un lien causal avec le traitement par méthylphénidate. Le traitement d'une affection psychiatrique sous-jacente peut être nécessaire et une éventuelle interruption du traitement par méthylphénidate doit être envisagée.

Tics

Le traitement par méthylphénidate est associé à l'apparition ou à l'aggravation de tics moteurs et verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée (voir rubrique 4.8). Avant de débiter l'utilisation de méthylphénidate, réaliser une évaluation des antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique pour détecter les tics ou un syndrome de Gilles de la Tourette. Surveiller régulièrement les patients afin de détecter l'apparition ou l'aggravation des tics pendant le traitement par méthylphénidate. **La surveillance doit s'effectuer à chaque ajustement de la dose, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.**

Anxiété, agitation ou tension

Des cas d'anxiété, d'agitation et de tension ont été rapportés chez des patients traités par méthylphénidate (voir rubrique 4.8). Le méthylphénidate est également associé à l'aggravation d'une anxiété, d'une agitation ou d'une tension préexistante. L'anxiété a conduit à l'arrêt du traitement par méthylphénidate chez certains patients. Avant de débiter l'utilisation de méthylphénidate, réaliser une évaluation clinique de l'anxiété, de l'agitation ou de la tension et **surveiller régulièrement les patients afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de ces symptômes pendant le traitement, à chaque ajustement de la dose, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.**

Formes de trouble bipolaire

Une prudence particulière est de rigueur en cas d'utilisation de méthylphénidate pour traiter un TDAH chez les patients présentant un trouble bipolaire associé (incluant un trouble bipolaire de type I non traité ou d'autres formes de trouble bipolaire), car le méthylphénidate pourrait favoriser la survenue d'un épisode mixte/maniaque chez ces patients. Avant d'instaurer le traitement par méthylphénidate, les patients ayant des symptômes dépressifs associés doivent faire l'objet d'un dépistage correct afin de déterminer s'ils présentent un risque de trouble bipolaire. Ce dépistage doit inclure une anamnèse psychiatrique détaillée incluant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression. **Il est essentiel d'appliquer une surveillance étroite et continue chez ces patients (voir ci-dessus, « Affections psychiatriques » et rubrique 4.2). Surveiller l'apparition éventuelle de ces symptômes à chaque ajustement de la dose, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.**

Croissance

Une diminution modérée de la prise pondérale et un retard de croissance ont été rapportés en cas d'utilisation à long terme de méthylphénidate chez les enfants. Une diminution pondérale a été rapportée avec le traitement par méthylphénidate chez l'adulte (voir rubrique 4.8).

Les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont actuellement inconnus et sont en cours d'étude.

Surveiller la croissance pendant le traitement par méthylphénidate : noter la taille, le poids et l'appétit au moins tous les 6 mois et tenir à jour une courbe de croissance. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients dont la croissance et l'évolution de la taille ou du poids ne s'effectuent pas comme prévu. Chez l'adulte, le poids doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Convulsions

Le méthylphénidate doit s'utiliser avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. Le méthylphénidate peut abaisser le seuil épileptogène chez les patients ayant des antécédents de convulsions, chez les patients ayant des anomalies préalables de l'EEG en l'absence de convulsions et rarement, chez des patients sans antécédents de convulsions ni d'anomalies de l'EEG. Si la fréquence des crises augmente ou en cas d'apparition récente de convulsions, arrêter le traitement par méthylphénidate.

Glaucome aigu à angle fermé

Des cas de glaucome aigu à angle fermé associés au traitement par méthylphénidate ont été rapportés. Bien que le mécanisme ne soit pas clair, les patients traités au méthylphénidate considérés comme

présentant un risque de glaucome aigu à angle fermé (par ex. les patients présentant une hypermétropie importante) doivent être examinés par un ophtalmologiste.

Augmentation de la pression intraoculaire et glaucome

Des cas d'élévation de la pression intraoculaire (PIO) et de glaucome (y compris le glaucome à angle ouvert et le glaucome à angle fermé) associés au traitement par méthylphénidate ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Une surveillance étroite des patients traités par méthylphénidate ayant des antécédents d'augmentation anormale de la PIO est recommandée. Le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients atteints de glaucome (voir rubrique 4.3).

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.

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 avec un médicament sérotoninergique est justifiée, la reconnaissance rapide des symptômes du syndrome sérotoninergique est importante. Ces symptômes peuvent inclure des modifications de l'état mental (par exemple, agitation, hallucinations, coma), une instabilité autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, manque de coordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, 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

Surveiller attentivement les patients afin d'évaluer le risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

Le méthylphénidate doit s'utiliser 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.

L'abus chronique de méthylphénidate peut mener à une tolérance marquée et à une dépendance psychique s'accompagnant de troubles du comportement de degrés variables. Des épisodes psychotiques marqués peuvent survenir, en particulier suite à un abus par voie parentérale.

Tenir compte de l'âge du patient, de la présence de facteurs de risque de mésusage (tels qu'un comportement d'opposition/provocation concomitant ou un trouble du comportement, et un trouble bipolaire), d'un abus antérieur ou actuel de substances lorsqu'on décide d'instaurer le traitement d'un TDAH. La prudence est de rigueur chez les patients présentant une instabilité émotionnelle, notamment chez les patients ayant des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool, car ces patients peuvent augmenter la dose de leur propre initiative.

Pour certains patients présentant un risque élevé d'abus de substances, le méthylphénidate et d'autres psychostimulants peuvent s'avérer inadéquats et un traitement par un médicament non stimulant doit alors être envisagé.

Sevrage

Une surveillance attentive du patient est nécessaire pendant l'arrêt du traitement par méthylphénidate, car cela peut mettre au jour une dépression ou une hyperactivité chronique. Certains patients peuvent nécessiter un suivi à long terme.

Une surveillance attentive du patient est nécessaire pendant l'arrêt du traitement résultant d'un usage abusif de méthylphénidate, car une dépression sévère peut survenir.

Fatigue

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

Choix de la formulation de méthylphénidate

Le choix de la formulation du médicament à base de méthylphénidate appartient au médecin spécialiste. Ce choix se fera au cas par cas et dépendra de la durée de l'effet souhaitée.

Contrôle anti-dopage

Ce produit contient du méthylphénidate, qui peut induire des résultats faussement positifs au test biologique de détection des amphétamines, en particulier avec le test de dépistage par immunodosage. Les sportifs doivent avoir connaissance que ce médicament peut entraîner une réaction positive aux tests "anti-dopage".

Insuffisance rénale ou hépatique

Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de méthylphénidate chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Effets hématologiques

La sécurité à long terme du traitement par méthylphénidate n'est pas totalement connue. En cas de leucopénie, de thrombocytopénie, d'anémie ou d'autres altérations sanguines, y compris les anomalies indiquant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, envisager l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Risque d'obstruction gastro-intestinale

Étant donné que les comprimés à libération prolongée de méthylphénidate sont indéformables et qu'ils ne changent pas beaucoup de forme dans le tractus gastro-intestinal (GI), ils ne doivent généralement pas être administrés aux patients ayant une sténose GI sévère préexistante (pathologique ou iatrogène) ni aux patients présentant une dysphagie ou des difficultés significatives pour avaler des comprimés. De rares cas de symptômes obstructifs ont été rapportés chez des patients ayant des sténoses connues en association avec l'ingestion de formulations à libération prolongée indéformables.

En raison de sa caractéristique de libération prolongée, Methylfenidaat Retard Sandoz ne doit être utilisé que chez les patients capables d'avalier les comprimés entiers. Avertir les patients que Methylfenidaat Retard Sandoz doit être avalé entier avec une boisson. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni divisés ou écrasés. Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable conçue pour libérer la substance active selon une vitesse contrôlée. L'enveloppe du comprimé s'élimine du corps ; les patients ne doivent pas s'inquiéter s'ils remarquent que leurs selles contiennent quelque chose qui ressemble à un comprimé.

Methylfenidaat Retard Sandoz contient du lactose et du sodium

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) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Interaction pharmacocinétique

On ne connaît pas le mode d'action du méthylphénidate sur les concentrations plasmatiques des médicaments administrés simultanément. Il est donc recommandé d'être prudent en cas d'association

de méthylphénidate avec d'autres médicaments, en particulier avec des médicaments à faible marge thérapeutique.

Le méthylphénidate n'est pas significativement métabolisé par le cytochrome P450. On s'attend donc à ce que les inducteurs ou les inhibiteurs du cytochrome P450 n'aient aucun impact significatif sur la pharmacocinétique du méthylphénidate. Inversement, les énantiomères d- et l- du méthylphénidate n'inhibent pas de manière significative les cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.

Cependant, des cas indiquant que le méthylphénidate peut inhiber le 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. Lorsqu'on instaure ou lorsqu'on arrête le traitement par méthylphénidate, il peut être nécessaire d'ajuster la dose de ces médicaments associés et de déterminer les concentrations plasmatiques de la substance active (ou pour les anticoagulants coumariniques, le temps de coagulation).

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments antihypertenseurs

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

Utilisation concomitante de médicaments augmentant la tension artérielle

Il est conseillé d'être prudent chez les patients traités simultanément par méthylphénidate et par un autre médicament pouvant également augmenter la tension artérielle (voir également rubriques sur les affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales de la rubrique 4.4).

Vu le 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 non sélectifs et irréversibles (voir rubrique 4.3).

Consommation d'alcool

L'alcool peut renforcer les effets indésirables sur le SNC des médicaments psychotropes, y compris du méthylphénidate. Les données in vitro révèlent que des concentrations d'alcool supérieures à 10 % augmentent la libération cumulée de méthylphénidate de Methylfenidaat Retard Sandoz. La pertinence clinique de ce résultat sur l'exposition au méthylphénidate après l'ingestion orale de Methylfenidaat Retard Sandoz en association avec de l'alcool est inconnue. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool pendant le traitement.

Utilisation avec des médicaments sérotoninergiques

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés après l'administration concomitante de méthylphénidate avec des médicaments sérotoninergiques. Si l'utilisation concomitante de méthylphénidate avec un médicament sérotoninergique est justifiée, la reconnaissance rapide des symptômes du syndrome sérotoninergique est importante (voir rubrique 4.4). En cas de suspicion d'un syndrome sérotoninergique, le traitement par méthylphénidate doit être arrêté le plus rapidement possible.

Utilisation d'agents anesthésiques halogénés

Il existe un risque d'augmentation brutale de la tension artérielle pendant la chirurgie. En cas d'intervention programmée, ne pas utiliser le traitement par méthylphénidate le jour de l'intervention.

Utilisation d'agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (p. ex. clonidine)

Des effets indésirables graves, y compris la mort subite, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante avec la clonidine. La sécurité à long terme de l'utilisation du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes alpha-2-adrénergiques à action centrale n'a pas été évaluée de manière systématique.

Utilisation en association avec des médicaments dopaminergiques

Il est recommandé d'être prudent lorsqu'on administre du méthylphénidate avec des médicaments dopaminergiques, y compris des antipsychotiques. Vu que son action principale consiste à augmenter les taux extracellulaires de dopamine, le méthylphénidate peut être associé à des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est administré simultanément avec des agonistes directs et indirects de la dopamine (incluant la L-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 de 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 néonatale cardiorespiratoire, en particulier de tachycardie et de détresse respiratoire chez le fœtus, ont été spontanément rapportés.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternelles toxiques (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de méthylphénidate est déconseillée pendant la grossesse sauf si le médecin décide que postposer le traitement représente un risque plus élevé pour la grossesse.

Allaitement

Le méthylphénidate est excrété dans le lait humain.

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 à des doses chez le nourrisson de 0,16 % à 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. On a rapporté le cas d'un nourrisson ayant présenté une diminution non spécifiée de poids pendant la période d'exposition au méthylphénidate. Le nourrisson s'est néanmoins rétabli et a repris du poids après que sa mère a arrêté le traitement par méthylphénidate. Il est impossible d'exclure un 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

Aucune donnée humaine sur l'effet du méthylphénidate sur la fertilité n'est disponible. Aucun effet significatif 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 induire des étourdissements, une somnolence ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie et une vision floue. Il peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Avertir les patients de ces effets éventuels et leur conseiller d'éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines s'ils présentent ces effets.

4.8 Effets indésirables

Le tableau suivant présente tous les effets indésirables observés au cours des études cliniques réalisées chez des enfants, des adolescents et des adultes ainsi que les cas spontanément rapportés après la mise sur le marché des comprimés à libération prolongée de méthylphénidate et les cas rapportés avec d'autres formulations de chlorhydrate de méthylphénidate. Si la fréquence des effets indésirables

observée avec méthylphénidate comprimés à libération prolongée était différente de celle 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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

très rare ($< 1/10\ 000$)

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Rhinopharyngite, Infection des voies respiratoires supérieures [#] , Sinusite [#]				
Affections hématologiques et du système lymphatique					Anémie [†] , Leucopénie [†] , Thrombocytopénie, Purpura thrombocytopénique	Pancytopénie
Affections du système immunitaire			Réactions d'hyper-sensibilité telles qu'un œdème angioneurotique, Réactions anaphylactiques, Œdème auriculaire, Affections bulleuses, Affections exfoliatives, Urticaire, Prurit, Eruptions cutanées et Eruptions			
Troubles du métabolisme et de la nutrition*		Anorexie, Diminution de l'appétit [†] , Diminution modérée de la croissance en poids et en taille en cas d'utilisation prolongée chez les enfants*				

Affections psychiatriques*	Insomnie, Nervosité	Labilité émotionnelle, Agressivité*, Agitation*, Anxiété*†, Dépression*#, Irritabilité, Comportement anormal, Fluctuations de l'humeur, Tics*, Insomnie initiale#, Humeur dépressive#, Diminution de la libido#, Tension#, Bruxisme^, Crise de panique#	Affections psychotiques*, Hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, Colère, Idées suicidaires*, Altération de l'humeur, Agitation†, Pleurs, Aggravation de tics préexistants du syndrome de Gilles de la Tourette*, Logorrhée, Hypervigilance, Troubles du sommeil	Manie*†, Désorientation, Troubles de la libido, Etat confusionnel†	Tentative de suicide (incluant le suicide réussi)*†, Humeur dépressive transitoire*, Pensées anormales, Apathie†, Comportements répétitifs, Hyperconcentration	Délires*†, Troubles de la pensée*, dépendance. Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits plus souvent avec les formulations à libération immédiate.
Affections du système nerveux	Céphalées	Étourdissements, Dyskinésie, Hyperactivité psychomotrice, Somnolence, Paresthésies#, céphalées de tension#	Sédation, Tremblements†, Léthargie#		Convulsion, Mouvements de type choréoathétosique, Déficit neurologique ischémique réversible, Syndrome malin des neuroleptiques (SMN ; Les cas étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients recevaient également d'autres médicaments ; le rôle du méthylphénidate n'est donc pas clairement établi).	Affections vasculaires cérébrales*† (incluant une vascularite, des hémorragies cérébrales, des accidents vasculaires cérébraux, une artérite cérébrale, une occlusion cérébrale), convulsion de type Grand mal*, Migraines†, Dysphémie
Affections oculaires		Troubles de l'accommodation#	Vision floue†, Sécheresse oculaire#	Difficultés d'accommodation, Altération de la vision, Diplopie		Mydriase, Glaucome à angle ouvert, Glaucome à angle fermé
Affections de l'oreille et du		Vertiges#				

labyrinthe						
Affections cardiaques*		Arythmies, Tachycardie, Palpitations	Douleur thoracique	Angor	Arrêt cardiaque ; Infarctus du myocarde	Tachycardie supraventriculaire, Bradycardie, Extrasystoles ventriculaires [†] , Extrasystoles [†]
Affections vasculaires*		Hypertension	Bouffées vasomotrices [#]		Artérite et/ou occlusion cérébrale, Froideur des extrémités [†] , Phénomène de Raynaud	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, Douleur oropharyngée	Dyspnée [†]			Epistaxis
Affections gastro-intestinales	Nausées [†] , Sécheresse buccale [†]	Douleur abdominale supérieure, Diarrhée, Inconfort abdominal, Vomissements, Dyspepsie [#]	Constipation [†]			
Affections hépatobiliaires		Augmentation des taux d'alanine aminotransférase*	Élévation des taux d'enzymes hépatiques		Anomalies de la fonction hépatique, incluant une insuffisance hépatique aiguë et un coma hépatique, Augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline, Augmentation des taux sanguins de bilirubine [†]	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, Prurit, Eruption cutanée, Urticairer, Hyperhidrose [†]	Œdème angioneurotique, Affections bulleuses, Affections exfoliatives	Eruption cutanée maculeuse ; Erythème	Érythème polymorphe, Dermatite exfoliative, Erythème pigmenté fixe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies, Constriction musculaire [#] , Spasmes musculaires [#]	Myalgies [†] , Secousses 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*, érection prolongée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, Retard de croissance pendant une utilisation prolongée chez les enfants*, Fatigue [†] , Irritabilité [#] , Nervosité [#] , Asthénie [#] , Soif [#]	Douleur thoracique		Mort subite d'origine cardiaque*	Inconfort thoracique [†] , Hyperthermie
Investigations		Modifications de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation)*, Perte de poids*	Souffle cardiaque*		Diminution de la numération plaquettaire, Anomalies du nombre de globules blancs	Augmentation de la pression intraoculaire

* Voir rubrique 4.4

[#] Fréquence dérivée d'études cliniques réalisées chez des adultes, et non de données issues d'études réalisées chez des enfants et des adolescents ; peut également être pertinent pour les enfants et les adolescents.

[†] Effets indésirables issus d'essais cliniques menés chez des patients adultes qui ont été rapportés à une fréquence plus élevée que chez les enfants et les 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 l'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.

4.9 Surdosage

Lorsqu'on traite des patients présentant un surdosage, tenir compte de la libération retardée du méthylphénidate à partir des formulations à durée d'action prolongée.

Signes et symptômes

Un surdosage aigu, principalement secondaire à une stimulation excessive des systèmes nerveux central et sympathique, peut se manifester par les symptômes suivants : vomissements, agitation,

tremblements, hyperréflexie, secousses musculaires, convulsions (parfois suivies d'un coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, sueurs, bouffées vasomotrices, céphalées, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase et sécheresse des muqueuses.

Traitement

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

Le traitement consiste en la prise de mesures de soutien adéquates.

Protéger le patient afin qu'il ne s'inflige aucune blessure et afin de le protéger contre les stimuli externes qui pourraient aggraver l'hyperstimulation déjà présente. L'efficacité du charbon activé n'a pas été démontrée.

Des soins intensifs doivent être fournis pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires adéquats ; des procédures de refroidissement externe peuvent s'avérer nécessaires en cas d'hyperthermie.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de méthylphénidate est un stimulant léger du système nerveux central (SNC). Son mode d'action thérapeutique dans le Trouble du Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH) n'est pas connu. On pense que le méthylphénidate bloque la recapture de noradrénaline et de dopamine dans les neurones présynaptiques et qu'il augmente la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal. Le méthylphénidate est un mélange racémique composé des isomères d et l. L'isomère d est pharmacologiquement plus actif que l'isomère l.

Efficacité et sécurité clinique

Au cours d'études cliniques pivots, le méthylphénidate en comprimés à libération prolongée a été évalué chez 321 patients pédiatriques déjà stabilisés par des préparations à libération immédiate (IR) de méthylphénidate et chez 95 patients pédiatriques n'ayant reçu aucun traitement antérieur par des préparations IR de méthylphénidate.

Des études cliniques chez les patients pédiatriques ont révélé que les effets du méthylphénidate en comprimés à libération prolongée se maintenaient 12 heures après l'administration lorsque le produit était pris 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, contrôlées par placebo, d'une durée de 5 à 13 semaines. Une certaine efficacité à court terme a été démontrée pour le méthylphénidate en comprimé à libération prolongée à une dose comprise entre 18 et 72 mg/jour, mais cette efficacité n'a pas été démontrée de façon constante 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 ligne de base du score total des symptômes du TDAH de l'échelle Conners d'évaluation du TDAH chez l'adulte (Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS)) à la semaine 5 (point final) et analysée en supposant que les sujets dont les données étaient manquantes lors de leur visite finale étaient des non-répondants, une proportion significativement plus élevée de patients ont répondu au traitement par le méthylphénidate en comprimé à libération prolongée à des doses de 18, 36 ou 72 mg/jour par rapport au placebo. Dans les deux autres études, lorsque l'analyse suppose que les sujets avec des données manquantes lors de la visite finale étaient des non-répondants, il y avait des avantages numériques pour le méthylphénidate comprimé à libération prolongée par rapport au placebo, mais une différence

statistiquement significative dans la proportion de patients répondant aux critères de réponse prédéfinis n'a pas été démontrée entre le méthylphénidate comprimé à libération prolongée et le placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le méthylphénidate est facilement absorbé. Chez l'adulte, après l'administration orale de méthylphénidate en comprimé à libération prolongée, l'enveloppe externe du médicament se dissout et les concentrations initiales maximales du médicament sont atteintes en environ 1 à 2 heures. Le méthylphénidate contenu dans les couches internes du médicament se libère progressivement au cours des heures suivantes. Les pics plasmatiques sont atteints après environ 6 à 8 heures, après quoi les taux plasmatiques du méthylphénidate diminuent progressivement. Méthylphénidate comprimés à libération prolongée pris une fois par jour minimise les fluctuations entre les concentrations au pic et à la vallée associées à la prise de méthylphénidate à libération immédiate trois fois par jour. Le degré d'absorption du méthylphénidate en comprimé à libération prolongée administré une fois par jour est généralement comparable à celui des préparations conventionnelles à libération immédiate.

Après l'administration de méthylphénidate comprimés à libération prolongée 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 au niveau de la pharmacocinétique du méthylphénidate en comprimé à libération prolongée après des administrations uni-quotidiennes uniques ou répétées, ce qui indique l'absence d'accumulation significative du médicament. Après des administrations uni-quotidiennes répétées, les valeurs d'ASC et de $t_{1/2}$ sont similaires à celles observées après l'administration de la première dose de méthylphénidate en comprimé à libération prolongée de 18 mg.

Après l'administration de doses uniques de méthylphénidate en comprimé à libération prolongée de 18, 36 et 54 mg/jour chez des adultes, les valeurs de C_{\max} et d' $ASC_{(0-\text{inf})}$ du méthylphénidate étaient proportionnelles à la dose.

Distribution

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

Biotransformation

Chez l'être humain, le méthylphénidate est principalement métabolisé par désestérification en acide alpha-phényl-pipéridine acétique (APP dont les taux sont environ 50 fois plus élevés que ceux de la substance inchangée) qui exerce peu ou pas d'activité pharmacologique. Chez les adultes, le métabolisme du méthylphénidate en comprimé à libération prolongée 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 de doses uni-quotidiennes de méthylphénidate en comprimé à libération prolongée est similaire après des administrations uniques et répétées.

Élimination

Chez les adultes, après l'administration de méthylphénidate en comprimé à libération prolongée, la demi-vie d'élimination est d'environ 3,5 heures. Après une administration orale, environ 90 % de la dose est excrétée dans les urines et 1 à 3 % dans les selles, sous la forme de métabolites, en 48 à 96 heures. De faibles quantités de méthylphénidate inchangé se retrouvent dans l'urine (moins de 1 %). Le principal métabolite urinaire est l'acide alpha-phényl-pipéridine acétique (60 à 90 %).

Chez l'être humain, après l'administration orale de méthylphénidate marqué par radioactivité, environ 90 % de la radioactivité se retrouve dans l'urine. Le principal métabolite urinaire est l'APP qui représente environ 80 % de la dose administrée.

Effet des aliments

Chez les patients, aucune différence n'a été observée sur le plan pharmacocinétique ou pharmacodynamique après l'administration de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée avec un petit déjeuner riche en graisses ou à jeun.

Populations particulières

Sexe

Chez des adultes sains, les valeurs d'ASC_(0-inf) moyennes ajustées à la dose pour le méthylphénidate en comprimé à libération prolongée étaient 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.

Appartenance ethnique

Chez des adultes sains recevant du méthylphénidate en comprimé à libération prolongée, la valeur d'ASC_(0-inf) ajustée à la dose était similaire dans les différents groupes ethniques ; néanmoins, il est possible que la taille de l'échantillon ait été insuffisante pour détecter des variations ethniques de pharmacocinétique.

Âge

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

Insuffisance rénale

Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Après administration orale de méthylphénidate radiomarqué chez l'être humain, le méthylphénidate a été largement métabolisé et environ 80 % de la radioactivité ont été excrétés dans l'urine sous forme de PPA. Comme la clairance rénale n'est pas une voie importante de clairance du méthylphénidate, on prévoit qu'une insuffisance rénale aura peu d'effet sur la pharmacocinétique de méthylphénidate comprimés à libération prolongée.

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Des études de carcinogénicité réalisées chez la souris et le rat durant toute leur vie n'ont révélé une augmentation du nombre de tumeurs malignes hépatiques uniquement chez les souris mâles. On ignore la signification de cette observation chez l'être humain.

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

Grossesse – développement embryonnaire/fœtal

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Couche de médicament

Oxyde de polyéthylène
Acide succinique
Povidone (K25)
Butylhydroxytoluène
Acide stéarique

Couche de séparation flexible

Oxyde de polyéthylène
Chlorure de sodium
Povidone (K25)
Butylhydroxytoluène
Oxyde de fer rouge (E 172)
Acide stéarique

Membrane

Acétate de cellulose
Poloxamère 188

Enrobage

Hypromellose
Acide succinique

Pelliculage

mélange de pelliculage composé de :

- Lactose monohydraté
- Hypromellose
- Dioxyde de titane (E 171)
- Macrogol 4000

En outre, dans les comprimés à libération prolongée à 18 mg :

Oxyde de fer jaune (E 172)

En outre, dans les comprimés à libération prolongée à 54 mg :

Oxyde de fer rouge (E 172)

Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Durée de conservation après la première ouverture du flacon :

6 mois.

Conditions de conservation après la première ouverture du flacon :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés à libération prolongée sont conditionnés dans des flacons en polyéthylène de haute densité (PEHD) muni d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène (bouchon à visser en PP), avec un agent dessiccateur.

Présentation :

28 ou 30 comprimés à libération prolongée ou

Multipacks : 60 (2x30) ou 90 (3x30) comprimés à libération prolongée

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen

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

BE444936 (18 mg)

BE444945 (36 mg)

BE444954 (54 mg)

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

Date de première autorisation : 8 novembre 2013

Date de dernier renouvellement : 10 juin 2016

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

Date de mise à jour du texte : 07/2025

Date d'approbation du texte : 08/2025