

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Rilatine 10 mg, comprimés**

**Rilatine Modified Release 10 mg, gélules à libération modifiée**

**Rilatine Modified Release 20 mg, gélules à libération modifiée**

**Rilatine Modified Release 30 mg, gélules à libération modifiée**

**Rilatine Modified Release 40 mg, gélules à libération modifiée**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rilatine : Chlorhydrate de méthylphénidate 10 mg

Rilatine Modified Release : Chlorhydrate de méthylphénidate [10mg ; 20 mg; 30 mg; 40 mg]

Excipients à effet notoire :

Rilatine 10 mg comprimés :

Chaque comprimé contient 40 mg de lactose monohydraté et 48 mg d'amidon de blé.

Rilatine Modified Release gélules à libération modifiée contiennent du sucrose (sphères de sucre).

Rilatine Modified Release 10 mg contient 56,48 mg de sucrose. Rilatine Modified Release 20 mg contient 112,95 mg de sucrose. Rilatine Modified Release 30 mg contient 169,42 mg de sucrose. Rilatine Modified Release 40 mg contient 225,89 mg de sucrose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Rilatine : comprimés

Rilatine Modified Release : gélules à libération modifiée

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### ***RILATINE***

***Narcolepsie***, dont les symptômes sont de la somnolence diurne, des épisodes de sommeil survenant à un moment inadéquat et la perte soudaine du tonus des muscles volontaires.

#### ***RILATINE et RILATINE MODIFIED RELEASE***

**Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité** (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder - ADHD).

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, 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 ou les recommandations de l'ICD et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète 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 un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.

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 être altérées.

Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH 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 est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

**Le traitement doit être 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 devra documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicable ; de plus, le poids et de la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### **Surveillance continue**

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu (voir également rubrique 4.4).

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

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

### Adaptation posologique

L'augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par méthylphénidate. L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible.

La posologie doit être déterminée individuellement en fonction des besoins et de la réponse cliniques du patient.

Dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, il faudrait administrer le médicament de façon à couvrir les périodes de la journée correspondant aux situations les plus stressantes pour le patient, sur le plan scolaire, comportemental et social.

Le traitement doit être instauré avec de faibles doses que l'on augmentera ensuite progressivement toutes les semaines. Il n'est pas recommandé de dépasser la dose journalière de 60 mg.

Si l'effet du médicament s'estompe trop tôt dans la soirée, des troubles comportementaux et/ou des difficultés à s'endormir peuvent réapparaître. La prise d'une faible dose le soir peut aider à résoudre ce problème.

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

La posologie quotidienne maximale de méthylphénidate est :

#### RILATINE

##### *Enfants (à partir de 6 ans)*

Débuter avec 5 mg, 1 à 2 fois par jour (p. ex. au petit déjeuner et au repas de midi), puis augmenter progressivement la posologie par paliers de 5 à 10 mg par semaine.

Répartir la dose journalière totale en plusieurs prises.

##### *Adultes*

La posologie moyenne est de 20 à 30 mg par jour, à répartir en 2 à 3 prises.

Chez certains patients, il sera nécessaire d'administrer 40 à 60 mg par jour; chez d'autres, 10 à 15 mg par jour suffiront.

Les patients qui éprouvent des difficultés à s'endormir s'ils prennent la Rilatine trop tard, devraient prendre leur dernière dose journalière avant 18 heures.

#### RILATINE MODIFIED RELEASE

La Rilatine Modified Release sera administrée par voie orale, une fois par jour, le matin. La dose initiale recommandée est 20 mg. Quand une dose initiale plus faible est indiquée selon le médecin, les patients peuvent débuter le traitement avec Rilatine Modified Release 10 mg.

La Rilatine Modified Release peut être administrée avec ou sans aliments. Les gélules peuvent être avalées entières ou bien elles peuvent être administrées en saupoudrant leur contenu sur une petite quantité de nourriture (voir instructions spécifiques ci-dessous).

Les gélules de Rilatine Modified Release et/ou leurs contenus ne doivent pas être écrasés, mâchés ou divisés.

Si l'effet du médicament diminue le soir, les troubles du comportement et/ou des problèmes de sommeil peuvent réapparaître. La prise d'une dose faible de Rilatine 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 Rilatine à effet immédiat deux fois par jour.

Les avantages et les inconvénients d'une faible dose de Rilatine à effet immédiat le soir doivent être évalués en regard des problèmes de sommeil. Le traitement par Rilatine Modified Release ne peut pas être poursuivi si une dose tardive supplémentaire de Rilatine à effet immédiat est nécessaire, à moins qu'il ne soit établi que cette dose supplémentaire serait également nécessaire avec un schéma classique à effet immédiat 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 totale la plus faible.

##### Administration par saupoudrage du contenu de la gélule sur de la nourriture

Les gélules peuvent être ouvertes avec précautions et les granules seront saupoudrés sur une nourriture onctueuse (par ex. compote de pommes). La nourriture ne doit pas être chaude car cela pourrait affecter les propriétés de libération modifiée de la formulation. Le mélange médicament - nourriture doit être consommé immédiatement dans son intégralité. Le mélange médicament - nourriture ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure.

La Rilatine Modified Release, administrée en dose unique, entraîne une exposition systémique au méthylphénidate (AUC) comparable à celle obtenue avec une même dose totale de Rilatine administrée deux fois par jour.

La dose recommandée de Rilatine Modified Release pour les patients prenant actuellement du méthylphénidate deux fois par jour est reprise ci-dessous:

Dose précédente de méthylphénidate	Dose recommandée de Rilatine Modified Release
------------------------------------	---

5 mg, deux fois par jour	10 mg, en une prise
10 mg, deux fois par jour	20 mg, en une prise
15 mg, deux fois par jour	30 mg, en une prise
20 mg, deux fois par jour	40 mg, en une prise

Pour les autres dosages de méthylphénidate, la sélection de la dose initiale se fera en fonction de l'appréciation clinique. La posologie de Rilatine Modified Release peut être augmentée par paliers de 10 mg par semaine.

### **Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent**

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra de réévaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient et ce en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. 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 à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Un traitement par la Rilatine ne devrait pas durer indéfiniment. Il peut généralement être arrêté pendant ou après la puberté. Cependant, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité peut continuer à l'âge adulte et un traitement par la Rilatine peut être bénéfique chez ces patients après la puberté.

### **Diminution de posologie ou 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**

L'utilisation du méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

### **Sujets âgés**

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

### **Enfants de moins de 6 ans**

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

## **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 les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant au minimum 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO, en raison du risque de survenue de poussée hypertensive (voir rubrique 4.5)
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, 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) épisodique et sévère (de type I) (et mal

- contrôlé)
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique; cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital
  - Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation très minutieuse, de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant en tenant compte de son âge

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

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

Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité du traitement sur une période prolongée pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. 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 à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

##### **Utilisation chez l'adulte**

L'utilisation de méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

##### **Utilisation chez le sujet âgé**

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

##### **Utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans**

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

##### **Etat cardiovasculaire**

Les patients chez lesquels un traitement par psychostimulants est envisagé devront être soigneusement interrogés quant à leurs antécédents (y compris des antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexpliquée ou d'arythmie maligne) et être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Un examen cardiaque spécialisé devra ensuite être réalisé si les résultats initiaux font suspecter 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 inexpliquée, 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 fréquemment présenter des modifications des pressions artérielles systolique et diastolique de plus de 10 mm Hg au repos par comparaison au groupe contrôle. 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 indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.** Voir en rubrique 4.3 les contre-indications au traitement par méthylphénidate.

**L'état cardiovasculaire devra être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls devront être enregistrés sur une courbe centile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois.**

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

### **Mort subite et anomalies cardiaques structurelles pré-existantes ou autres troubles cardiaques sévères**

Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des enfants, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères. Bien que certains problèmes cardiaques sévères puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne sont pas recommandés chez les enfants ou les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères 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 en rubrique 4.3 pour les troubles cérébrovasculaires pour lesquels un traitement par méthylphénidate est contre-indiqué. Les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (ex. antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle) devront être surveillés à chaque visite après l'initiation 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 : céphalée sévère, engourdissement, faiblesse, paralysie, altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire.

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

### **Troubles psychiatriques**

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. 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 augmentation de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut alors être envisagé.**

#### **Aggravation 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 après administrations de méthylphénidate aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie. En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, le rôle du méthylphénidate sera évalué et un arrêt du traitement pourra être envisagé.

#### **Agressivité ou comportement hostile**

L'administration de psychostimulants peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile. Les patients traités par méthylphénidate devront être surveillés étroitement au début du traitement, à chaque ajustement de doses puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite afin de déceler la survenue ou une aggravation d'un comportement agressif ou hostile. Le médecin devra évaluer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique chez les patients présentant un changement dans leur comportement, en gardant à l'esprit qu'une titration ascendante ou descendante peut être appliquée. Une interruption du traitement peut être envisagée.

#### **Tendances suicidaires**

Les patients ayant des idées ou un comportement suicidaire au cours du traitement devront être immédiatement examinés par leur médecin. L'aggravation d'une affection psychiatrique sous-jacente devra être prise en considération et un possible lien de causalité avec le méthylphénidate devra être envisagé. Le traitement d'une affection psychiatrique sous-jacente pourra être nécessaire et il conviendra alors d'envisager l'arrêt du traitement par méthylphénidate.

#### **Tics**

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

#### **Anxiété, agitation ou tension psychique**

Le méthylphénidate est associé à une aggravation de symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique. Une évaluation clinique de l'anxiété, l'agitation ou de la tension psychique devra être réalisée avant l'administration de méthylphénidate. **Une surveillance régulière de la survenue ou de l'aggravation de ces symptômes au cours du traitement devra être réalisée en évaluant les patients à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.**

#### **Formes de trouble bipolaire**

Lors de l'utilisation de psychostimulants pour le traitement d'un TDAH, une attention particulière devra être portée chez les patients présentant un trouble bipolaire associé (y compris un trouble bipolaire de

type I non traité ou d'autres formes de troubles bipolaires), en raison de la survenue possible d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez ces patients. Avant d'initier un traitement par méthylphénidate, les patients présentant des symptômes dépressifs associés devront être dépistés correctement afin de déterminer s'ils présentent un risque accru 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 à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.**

### **Croissance**

Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration sur une période prolongée de méthylphénidate chez l'enfant.

A ce jour, les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont inconnus et sont actuellement étudiés.

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

### **Convulsions**

Le méthylphénidate doit être utilisé 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 présenté des anomalies de l'EEG en l'absence de convulsions et rarement chez des patients sans antécédents de convulsions ni anomalies de l'EEG. En cas d'augmentation de la fréquence des convulsions ou d'apparition de convulsions, le traitement par méthylphénidate devra être arrêté.

### **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.

### **Abus, mésusage et usage détourné**

Le risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate doit être étroitement surveillé.

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 d'une substance (tels qu'un trouble oppositionnel 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 l'initiation d'un traitement d'un TDAH. Il est recommandé d'être prudent chez les patients présentant une instabilité émotionnelle, comme chez ceux ayant des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool, en raison d'une augmentation possible des doses par les patients.

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 à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, car une dépression ou une hyperactivité chronique peuvent alors être révélées. En conséquence, un suivi prolongé pourra s'avérer nécessaire chez certains patients.

Une surveillance attentive du patient devra être effectuée 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.

### **Excipients :**

Rilatine 10 mg comprimés contient du lactose : 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.

Rilatine 10 mg comprimés contient de l'amidon de blé. Rilatine 10 mg comprimés contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque. Un comprimé de Rilatine 10 mg ne contient pas plus de 4,8 microgrammes de gluten. Les patients présentant une allergie au blé (différente de la maladie cœliaque) ne doivent pas prendre ce médicament.

Rilatine Modified Release contient du saccharose : les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### **Choix de la formulation de méthylphénidate**

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

### **Contrôle anti-dopage**

Le méthylphénidate peut donner des résultats faussement positifs lors de la recherche d'amphétamines, notamment avec les immunoessais.

### **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.

### **Surveillance hématologique**

La tolérance à long terme du méthylphénidate n'est pas totalement connue.

Un arrêt du traitement devra être envisagé en cas de leucopénie, thrombocytopénie, anémie ou autres modifications incluant celles indiquant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

### **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.

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

## **Interaction pharmacocinétique**

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

Le cytochrome P450 n'intervient pas de façon cliniquement significative dans le métabolisme du méthylphénidate.

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 cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.

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

## **Interactions pharmacodynamiques**

### **Antihypertenseurs**

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

### **Utilisation concomitante de médicaments augmentant la tension artérielle**

La prudence est recommandée chez les patients traités par méthylphénidate et recevant un autre médicament pouvant augmenter la pression artérielle (voir également les rubriques sur les affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales de la rubrique 4.4).

En raison de la possibilité de poussée hypertensive, le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients traités (traitement en cours ou au cours des 2 semaines précédentes) par des inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.3).

### **Consommation d'alcool**

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

### **Utilisation d'agents anesthésiques halogénés**

Il existe un risque de poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne devra pas être administré le jour de l'intervention.

### **Utilisation d'agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (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 médicaments dopaminergiques**

La prudence est recommandée lors de l'administration de méthylphénidate en association avec des médicaments dopaminergiques, y compris les antipsychotiques. Le méthylphénidate augmente principalement les taux extracellulaires de dopamine ; de ce fait, le méthylphénidate peut provoquer des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est administré avec des agonistes directs ou indirects de la dopamine (y compris la L-DOPA et les antidépresseurs tricycliques) ou avec les antagonistes de la dopamine (y compris les antipsychotiques).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du méthylphénidate sur la fertilité chez l'Homme. Chez les souris mâles et femelles, le méthylphénidate n'a pas nui à la fertilité (voir rubrique 5.3).

### **Grossesse**

Les résultats d'une étude de cohorte portant sur une large population d'environ 3400 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 1000 femmes exposées au méthylphénidate pendant le premier trimestre de grossesse.

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

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence qu'une toxicité du méthylphénidate sur la reproduction à doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3).

L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si le médecin considère que le retard de l'instauration du traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

### **Allaitement**

Le méthylphénidate a été retrouvé dans le lait maternel d'une mère traitée par méthylphénidate.

Le cas d'un nourrisson dont le poids corporel a diminué (chiffre indéterminé) pendant la période d'exposition au méthylphénidate a été rapporté. Le nourrisson a retrouvé son poids puis en a repris après l'interruption du traitement de la mère par méthylphénidate. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu.

Il convient de décider d'arrêter l'allaitement ou s'abstenir/interrompre un du traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

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

Le méthylphénidate peut provoquer des sensations vertigineuses, de la somnolence ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou une vision floue. Il peut avoir une influence modérée 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**

La nervosité et l'insomnie sont des effets indésirables très fréquents qui surviennent au début du traitement avec Rilatine, mais qui peuvent en général être mis sous contrôle par diminuer la dose ou supprimer la dose qui est donnée l'après-midi ou le soir.

La diminution de l'appétit est aussi un effet indésirable fréquent, mais qui ne survient que temporairement la plupart du temps. Les douleurs abdominales, nausées et vomissements sont des effets indésirables fréquents à très fréquents, qui en général surviennent au début du traitement et qui peuvent être atténués par la prise concomitante de nourriture.

Le tableau ci-dessous présente tous les événements indésirables (EI) rapportés au cours des études cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de Rilatine / Rilatine Modified Release ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec Rilatine / Rilatine Modified Release a été différente de la fréquence observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.

Estimation de la fréquence :

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

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

rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ )

très rare ( $< 1/10\ 000$ )

inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables aux médicaments					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
<b>Infections et infestations</b>		rhinopharyngite	gastro-entérite <sup>3</sup>			
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>					Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, purpura thrombotique thrombocytopénique	pancytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>			réactions d'hypersensibilité telles que: œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices, urticaire, prurit, rash et éruption cutanée.			
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition<sup>1</sup></b>	diminution de l'appétit <sup>2</sup>	anorexie, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez				

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables aux médicaments					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
		l'enfant <sup>1</sup>				
<b>Affections psychiatriques<sup>1</sup></b>	insomnie, nervosité	anorexie, labilité émotionnelle, agressivité <sup>1</sup> , agitation <sup>1</sup> , anxiété <sup>1</sup> , dépression <sup>1</sup> , irritabilité, comportement anormal, agitation <sup>2</sup> , troubles du sommeil <sup>2</sup> , baisse de la libido <sup>3</sup> , crise de panique <sup>3</sup> , stress <sup>3</sup> , bruxisme <sup>4</sup>	symptômes psychotiques <sup>1</sup> , hallucinations auditives, visuelles et tactiles <sup>1</sup> , colère, idées suicidaires <sup>1</sup> , altération de l'humeur, mouvements d'humeur, pleurs, tics <sup>1</sup> , aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette <sup>1</sup> , hypervigilance, tension <sup>3</sup>	manie <sup>1</sup> , désorientation, trouble de la libido, trouble obsessionnel compulsif (y compris trichotillomanie et dermatilomanie)	comportement suicidaire (y compris suicide) <sup>1</sup> , état dépressif transitoire, pensées anormales, apathie	délires <sup>1</sup> , troubles de la pensée <sup>1</sup> , état confusionnel, dépendance, logorrhée. Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate. Dysphémie
<b>Affections du système nerveux</b>	céphalée	tremblements <sup>2</sup> , vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence	sédation, akathisie <sup>3</sup>		convulsions, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible. Syndrome malin des neuroleptiques (NMS ; les cas étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas	troubles cérébrovasculaires <sup>1</sup> (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal <sup>1</sup> , migraine

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables aux médicaments					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
					clair).	
<b>Affections oculaires</b>			diplopie, vision floue, sécheresse oculaire <sup>5</sup>	difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel		augmentation de la pression intra-oculaire, glaucome
<b>Affections cardiaques<sup>1</sup></b>		arythmie, palpitations, tachycardie	douleur thoracique	angine de poitrine	arrêt cardiaque, infarctus du myocarde	tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles
<b>Affections vasculaires<sup>1</sup></b>		hypertension, extrémités froides <sup>2</sup>			artérite et/ou occlusion cérébrale, phénomène de Raynaud	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		toux, douleur pharyngolaryngée, dyspnée <sup>2</sup>				Épistaxis
<b>Affections gastro-intestinales</b>	nausée <sup>2</sup> , sécheresse buccale <sup>2</sup>	douleurs abdominales, diarrhée, maux d'estomac et vomissements, dyspepsie <sup>3</sup> , mal aux dents <sup>3</sup> <b>Formulations à libération non modifiée</b> : Ces événements se manifestent généralement au début du traitement et peuvent être soulagés par la prise concomitante de nourriture.	constipation			
<b>Affections hépatobiliaires</b>			élévations des enzymes		fonction hépatique	

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables aux médicaments					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
res			hépatiques		anormale, y compris coma hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		hyperhidrose <sup>2</sup> , alopecie, prurit, rash, urticaire	œdème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices	éruption maculaire, érythème	érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		arthralgie	myalgie, secousses musculaires, muscles tendus <sup>3</sup>		crampes musculaires	Trismus <sup>4</sup>
Affections du rein et des voies urinaires			hématurie			Incontinence
Affections des organes de reproduction et du sein				gynécomas tie		dysfonction érectile, priapisme, érection augmentée et érection prolongée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		pyrexie, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant <sup>1</sup> , se sentir nerveux <sup>3</sup> , fatigue <sup>2</sup> , soif <sup>3</sup>	douleur thoracique		mort subite d'origine cardiaque	gêne thoracique, hyperthermie
Investigations		modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation) <sup>1</sup> , perte de poids <sup>1</sup>	souffle cardiaque <sup>1</sup> , augmentations des enzymes hépatiques		augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, diminution de la numération plaquettaire, numération	

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables aux médicaments					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
					leucocytaire anormale	

<sup>1</sup> Voir Rubrique 4.4 'Mise en garde spéciales et précautions d'emploi'

<sup>2</sup> Effets indésirables issus des études cliniques chez des patients adultes qui ont été rapportés avec une fréquence plus élevée que chez des enfants et des adultes.

<sup>3</sup> Effets indésirables issus des études cliniques chez des patients adultes qui n'ont pas été rapportés chez des enfants et des adultes.

<sup>4</sup> 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)

<sup>5</sup> 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

#### 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	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance : Site internet: <a href="http://www.notifieruneffetindesirable.be">www.notifieruneffetindesirable.be</a> e-mail: <a href="mailto:adr@fagg-afmps.be">adr@fagg-afmps.be</a>	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet: <a href="http://www.guichet.lu/pharmacovigilance">www.guichet.lu/pharmacovigilance</a>

## 4.9 Surdosage

Le retard de libération de méthylphénidate à partir de la formulation devra être pris en compte lors du traitement d'un surdosage.

### Signes et symptômes

L'intoxication aiguë par le méthylphénidate est due principalement à l'hyperstimulation du système nerveux central et du système sympathique, et peut se traduire par : vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, transpiration, réactions vasomotrices, céphalée, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase, sécheresse des muqueuses et rhabdomyolyses.

### Traitement

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

Le traitement consiste en la mise en oeuvre de mesures symptomatiques appropriées.

Le patient devra être surveillé afin qu'il ne s'inflige pas de blessures et afin de le protéger contre les stimuli externes qui pourraient aggraver l'hyperstimulation déjà existante. Si la symptomatologie n'est pas trop grave et que le patient est conscient, on pourra évacuer le contenu de l'estomac à l'aide de manoeuvres émétiques ou d'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 après en avoir évalué soigneusement

le dosage, avant de procéder au lavage gastrique.

Des soins intensifs devront être mis en oeuvre pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires suffisants ; des moyens externes de refroidissement peuvent être nécessaires en cas d'hyperthermie.

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique: psychostimulant (code ATC: N06BA04)

La Rilatine 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 suppose que son effet stimulant est dû à une activation de la inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline au niveau des neurones présynaptiques, augmentant ainsi la quantité de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Le mécanisme des effets mentaux et comportementaux de la Rilatine chez l'enfant n'est pas clairement établi. Il n'y a également pas de données concluantes démontrant une relation entre ces effets et un état cérébral pathologique particulier.

L'effet du traitement par 40 mg de chlorhydrate de dexméthylphénidate, l'énantiomère D pharmacologiquement actif de la Rilatine, sur l'intervalle QT/QTc a été évalué au cours d'une étude réalisée sur 75 volontaires sains (hommes et femmes ayant entre 18 et 45 ans). L'allongement moyen maximal des intervalles QTc était < 5 ms, et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % était inférieure à 10 ms pour toutes les comparaisons liées dans le temps par rapport au placebo. Ces valeurs sont inférieures à la limite de la signification clinique, il n'y aucune preuve de relation entre l'exposition et la réponse.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Absorption**

##### **Rilatine**

Après administration orale, le chlorhydrate de méthylphénidate est rapidement et presque totalement résorbé. En raison d'un important effet de premier passage, sa biodisponibilité systémique n'est que d'environ 30 % (11 - 51 %) de la dose administrée. La prise simultanée d'aliments accélère l'absorption, mais n'a aucun effet sur la quantité de produit résorbée. On atteint des concentrations plasmatiques maximales moyennes d'environ 40 nmol/l (11 ng/ml) généralement 1 à deux heures après l'administration d'une dose de 0,30 mg/kg. Les concentrations plasmatiques maximales présentent de fortes variations inter-individuelles. Les surfaces sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) et les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) sont proportionnelles à la dose administrée.

##### **Rilatine Modified Release**

Après administration orale de Rilatine Modified Release à des enfants avec un diagnostic de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et à des adultes, le méthylphénidate est rapidement absorbé et son profil concentration plasmatique/temps est biphasique (deux pics distincts à approximativement 4 heures d'intervalle). La biodisponibilité relative de Rilatine Modified Release administrée une fois par jour est comparable à celle observée avec une même dose totale de Rilatine administrée deux fois par jour à des enfants et à des adultes.

Les fluctuations entre les pics et les creux de concentrations plasmatiques de méthylphénidate sont plus faibles pour la Rilatine Modified Release administrée une fois par jour, comparées à celles obtenues avec les comprimés Rilatine administrés deux fois par jour.

#### **Influence de la nourriture**

Rilatine Modified Release peut être administré avec ou sans aliments. Aucune différence dans la pharmacocinétique de Rilatine Modified Release n'a été observée lors d'administration avec un petit déjeuner riche en lipides ou de la compote de pommes, comparée à l'administration à jeun. Aucune influence de la prise de nourriture n'a été démontrée sur la dose.

Pour les patients incapables d'avaler la gélule, le contenu peut être administré après avoir été saupoudré sur une nourriture onctueuse telle que la compote de pommes (voir "Posologie et mode d'administration").

#### **Distribution**

Dans le sang, le méthylphénidate et ses métabolites se répartissent entre le plasma (57 %) et les érythrocytes (43 %). La liaison aux protéines sériques est faible (10 - 33 %). Le volume de distribution apparent est d'environ 13,1 l/kg.

#### **Biotransformation**

La biotransformation du méthylphénidate est rapide et importante. Les concentrations plasmatiques maximales de métabolite désésterifié principal (l'acide  $\alpha$ -phényl-2-pipéridine-acétique) sont atteintes environ 2 heures après l'administration et sont 30 à 50 fois supérieures à celles de la substance inchangée. La demi-vie d'élimination de l'acide  $\alpha$ -phényl-2-pipéridine-acétique est environ le double de celle du méthylphénidate, et sa clairance systémique est de 0,17 L/h/kg. Seules de petites quantités de métabolites hydroxylés (p.ex. hydroxyméthylphénidate et acide hydroxyritalinique) sont détectables. L'activité thérapeutique semble principalement due à la substance mère.

#### **Élimination**

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du méthylphénidate est de 2 heures et sa clairance systémique moyenne, de 10 l/h/kg. Dans les 48 à 96 heures après administration orale, 78 - 97 % de la dose administrée sont éliminés sous forme de métabolites dans l'urine, et 1 à 3 % dans les fèces. On ne retrouve dans l'urine que de faibles quantités de méthylphénidate non métabolisé (< 1 %). La majeure partie de la dose administrée est éliminée dans l'urine sous forme d'acide  $\alpha$ -phényl-2-pipéridine-acétique (60 - 86 %).

Après administration de Rilatine Modified Release, le méthylphénidate a une demi-vie plasmatique terminale moyenne de 3,5 heures. Il n'y a donc aucun risque d'accumulation lors d'une prise journalière unique.

#### **Populations particulières**

Il n'y a pas de différence apparente entre la pharmacocinétique du méthylphénidate chez des enfants (6-13 ans) hyperactifs et chez des volontaires adultes sains. Les données fournies par les patients présentant une fonction rénale normale, suggèrent que l'élimination rénale de méthylphénidate ne devrait pratiquement pas être modifiée en cas de fonction rénale diminuée. L'excrétion rénale du métabolite acide  $\alpha$ -phényl-2-pipéridine-acétique pourrait cependant être diminuée.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### **Carcinogénicité**

Les études de carcinogénicité réalisées chez la souris et le rat pendant toute leur vie, ont montré une augmentation des tumeurs malignes hépatiques uniquement chez les souris mâles. L'extrapolation de ces résultats à l'espèce humaine n'est pas connue.

#### **Fertilité**

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

#### **Grossesse – développement embryonnaire et foetal**

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## 6.1 Liste des excipients

**Rilatine** : Chlorhydrate de méthylphénidate 10 mg, lactose monohydraté, phosphate tricalcique, gélatine, amidon de blé, stéarate de magnésium et talc pour un comprimé.

**Rilatine Modified Release** : Chlorhydrate de méthylphénidate [10 mg ; 20 mg; 30 mg; 40 mg], copolymère de méthacrylate d'ammonium, copolymère d'acide méthacrylique, macrogol, sphères de sucre (contenant du saccharose et de l'amidon de maïs), talc, citrate de triéthyle, gélatine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer (E 172) noir et rouge (10 mg et 40 mg), jaune (10, 30 et 40 mg) pour une gélule.

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

Rilatine : 2 ans

Rilatine Modified Release : 3 ans

## 6.4 Précautions particulières de conservation

Rilatine : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Rilatine Modified Release : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon soigneusement fermé.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Rilatine : Emballage de 20 comprimés

Rilatine Modified Release : Emballages de 30 et 60 gélules à libération modifiée

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Sur prescription médicale. La Rilatine et la Rilatine Modified Release sont soumises à la loi sur les stupéfiants.

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

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH

Von-Humboldt-Straße 1

64646 Heppenheim

Allemagne

é-mail: rilatine.medinfo.BE@infectopharm.com

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

Rilatine 10 mg comprimés: BE051597 / LU : 2002096657

- LU : 0704123: 20 comprimés

Rilatine Modified Release 10 mg: BE426413 / LU : 2014060160

- LU: 0752246: 30 gélules
- LU: 0752263: 60 gélules

Rilatine Modified Release 20 mg: BE241534 / LU : 2010030097

- LU: 0553399: 30 gélules
- LU: 0553404: 60 gélules

Rilatine Modified Release 30 mg: BE241543 / LU : 2010030098

- LU: 0553418: 30 gélules
- LU: 0553421: 60 gélules

Rilatine Modified Release 40 mg: BE241552 / LU : 2010080034

- LU : 0571092: 30 gélules

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

Rilatine 10 mg comprimés: 01 janvier 1962

Rilatine Modified Release 10 mg: 28 août 2012

Rilatine Modified Release 20 mg, 30 mg & 40 mg: 9 décembre 2002

Date de dernier renouvellement : 15 Mai 2019

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de l'approbation du texte : 10/2025.