

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

◇ **SANDOZ METHYLPHENIDATE**
(chlorhydrate de méthylphénidate)
Comprimés à 10 mg et à 20 mg
Standard du fabricant

◇ **SANDOZ METHYLPHENIDATE SR**
(comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée)
Comprimés à 20 mg
Standard du fabricant

Stimulant du système nerveux central

Sandoz Canada Inc.
145 Jules Leger St
Boucherville, Québec
J4B 7K8

Date de révision:
18 janvier 2018

Numéro de contrôle de la présentation: 212269

Monographie de produit

SANDOZ METHYLPHENIDATE

(chlorhydrate de méthylphénidate)

Comprimés à 10 mg et à 20 mg

Standard du fabricant

SANDOZ METHYLPHENIDATE SR

(comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée)

Standard du fabricant

Classe thérapeutique

Stimulant du système nerveux central

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de méthylphénidate est un racémate qui consiste en un mélange 1:1 de d-méthylphénidate (d-MPH) et de l-méthylphénidate (l-MPH).

Le chlorhydrate de méthylphénidate est un léger stimulant du système nerveux central dont les effets sont plus prononcés sur les fonctions mentales que sur les fonctions motrices.

On n'a pas entièrement élucidé le mode d'action du méthylphénidate chez l'être humain, mais on croit que ses effets stimulants sont liés à la stimulation du cortex et, peut-être, à celle du système réticulé activateur.

Aucune donnée ne vient clairement établir le mécanisme par lequel le méthylphénidate exerce une action sur le psychisme et le comportement chez l'enfant, et l'on ne possède pas non plus de preuves concluantes sur la manière dont cette action est liée à l'état du système nerveux central (SNC).

Pharmacocinétique

Absorption

Après son administration orale, sous forme de comprimés, le chlorhydrate de méthylphénidate est absorbé rapidement et en forte proportion. Cependant, vu l'importance de son métabolisme de premier passage, sa biodisponibilité est faible (30 % environ) et varie grandement d'un sujet à l'autre (de 11 à 52 %). Dans une étude, on a constaté que la prise du chlorhydrate de méthylphénidate avec de la nourriture accélérât l'absorption du médicament, sans toutefois

influencer la quantité absorbée.

Distribution

Des concentrations plasmatiques maximales de 10,8 et de 7,8 ng/mL ont été observées 2 heures en moyenne après l'administration de 0,30 mg/kg chez des enfants et des adultes respectivement, concentrations qui variaient beaucoup d'un sujet à l'autre. Les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) concentration-temps et des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étaient toutes deux proportionnelles à la dose.

Excrétion

La demi-vie plasmatique moyenne du méthylphénidate est de 2,4 heures chez l'enfant et de 2,1 heures chez l'adulte. La clairance totale moyenne apparente suite à l'administration par voie orale d'une dose de 0,3 mg/kg est de 10,2 et 10,5 l/kg/h chez l'enfant et l'adulte respectivement. Suite à l'administration par voie intraveineuse d'une dose du racémate chez des volontaires sains d'âge adulte, la clairance totale moyenne apparente est de 0.565 l/h/kg. Ces données indiquent que la pharmacocinétique du méthylphénidate observée chez les enfants hyperactifs est semblable à celle qu'on a enregistrée chez des volontaires sains adultes. Chez l'enfant, le volume de distribution apparent du méthylphénidate était de 20 l/kg environ, mais il variait beaucoup d'un sujet à l'autre (de 11 à 33 l/kg). Le volume de distribution suite à l'administration d'une dose du racémate par voie intraveineuse (V_{ss}) est de 2.23 l/kg chez des volontaires sains d'âge adulte.

Dans les 48 à 96 heures qui suivent l'administration orale du méthylphénidate, 78 à 97 % de la dose est excrétée dans l'urine, et 1 à 3 % dans les fèces, sous forme de métabolites. Le métabolite urinaire principal est l'acide ritalinique (acide α -phényl-pipéridine-2 acétique ou APPA) ; le méthylphénidate est excrété en petite quantité sous forme inchangée dans l'urine (< 1 %). Les concentrations plasmatiques maximales d'APPA ont été atteintes à peu près en même temps que les concentrations maximales de méthylphénidate, mais elles étaient plusieurs fois supérieures à celles du médicament sous forme inchangée. La demi-vie de l'APPA était à peu près le double de celle du méthylphénidate.

Dans le sang, le méthylphénidate et ses métabolites sont distribués entre le plasma (57 %) et les érythrocytes (43 %), et leur taux de fixation aux protéines est faible (15 % environ).

Il a été noté dans deux rapports de cas que le méthylphénidate est excrété dans le lait maternel; la dose reçue par le nourrisson a été de $\leq 0,2$ % de celle prise par la mère, ajustée en fonction du poids.

Le méthylphénidate en comprimés à libération prolongée est absorbé plus lentement mais aussi complètement que le méthylphénidate en comprimés ordinaires. En comparaison avec les comprimés ordinaires de chlorhydrate de méthylphénidate, la biodisponibilité relative des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate mesurée d'après l'excrétion urinaire du métabolite principal du méthylphénidate (APPA) était de 105 % (49 % à 168 %) chez l'enfant et de 101 % (85 % à 152 %) chez l'adulte. Chez l'enfant, les concentrations maximales ont été atteintes en 4,7 heures (de 1,3 à 8,2 heures) - dans le cas des comprimés à

libération prolongée - et en 1,9 heure (de 0,3 à 4,4 heures) - dans le cas des comprimés ordinaires. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux présentations du point de vue de la demi-vie d'élimination et de l'excrétion urinaire cumulative de l'APPA. L'excrétion de la dose administrée sous forme de comprimés à libération prolongée a été de 67 % en moyenne chez l'enfant, par rapport à 86 % chez l'adulte.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Methylphenidate SR (chlorhydrate de méthylphénidate) est indiqué pour le traitement :

1. du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Un diagnostic de TDAH (DSM-IV) suppose la présence de symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou d'inattention entraînant une gêne fonctionnelle et se manifestant avant l'âge de 7 ans. Les symptômes doivent être persistants et plus marqués que ce qu'on observe habituellement chez les sujets d'un niveau de développement comparable; ils doivent entraîner une gêne fonctionnelle significative sur le plan clinique (p. ex., dans le fonctionnement social, scolaire ou professionnel); et doivent être présents dans au moins 2 contextes (p. ex., à l'école ou au travail, et à la maison). Les symptômes ne doivent pas pouvoir mieux s'expliquer par un autre trouble mental. Pour le type inattention, au moins 6 des symptômes suivants doivent être présents depuis au moins 6 mois : incapacité de prêter attention aux détails / erreurs d'inattention, difficulté à soutenir l'attention, piètre capacité d'écoute, incapacité de mener à terme ses tâches, difficulté à organiser ses activités ainsi que tendance à éviter les tâches exigeant un effort mental soutenu, à égarer des objets, à se laisser facilement distraire ou à avoir des oublis fréquents. Pour le type hyperactivité-impulsivité, au moins 6 des symptômes suivants doivent être présents depuis au moins 6 mois : tendance à remuer / à se tortiller sur son siège, incapacité à rester assis quand il le faudrait, fait de courir et de grimper partout dans des situations où cela est inapproprié, difficulté à s'adonner à des activités calmes, turbulence, tendance à parler trop et à couper la parole aux autres, incapacité d'attendre son tour et tendance à déranger les autres. Pour un diagnostic de type mixte, les critères du type inattention et du type hyperactivité-impulsivité doivent être présents.

Considérations diagnostiques particulières

La cause exacte du TDAH demeure inconnue, et il n'existe pas de test spécifique qui, à lui seul, permette d'établir le diagnostic. Un diagnostic approprié nécessite non seulement une évaluation médicale, mais fait aussi appel à des ressources psychologiques, pédagogiques et sociales. Des difficultés d'apprentissage se manifestent parfois, mais pas toujours. Le diagnostic doit être fondé sur une évaluation complète du patient et de ses antécédents, et non pas seulement sur la présence du nombre requis de caractéristiques telles qu'elles sont énumérées dans le DSM-IV.

Nécessité d'un programme de traitement global

Sandoz Methylphenidate SR fait partie intégrante d'un programme de traitement global du TDAH, qui peut comprendre d'autres mesures de soutien sur les plans psychologique, pédagogique et social. Le traitement médicamenteux n'est pas indiqué chez tous les patients atteints de ce syndrome. Le traitement médicamenteux ne convient pas aux patients qui

présentent des symptômes découlant de facteurs environnementaux et/ou d'autres troubles psychiatriques primitifs (y compris la psychose). Le placement dans une classe spécialisée est essentiel pour les enfants et les adolescents atteints du TDAH, et l'intervention psychosociale est souvent utile. Lorsque ces mesures correctives se révèlent insuffisantes à elles seules, la décision de prescrire un traitement médicamenteux dépendra de l'évaluation du médecin quant à la chronicité et à la gravité des symptômes du patient.

Emploi prolongé

L'efficacité de Sandoz Methylphenidate SR lors d'un traitement de longue durée, c'est-à-dire de plus de 4 semaines, n'a pas été évaluée de manière systématique dans le cadre d'essais contrôlés par placebo. Par conséquent, le médecin qui prescrit Sandoz Methylphenidate SR pour une période prolongée doit périodiquement réévaluer l'utilité à long terme du traitement chez chaque patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

2. Narcolepsie

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de méthylphénidate est contre-indiqué dans les cas suivants:

- Hypersensibilité connue ou soupçonnée au médicament ou à ses excipients. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir COMPOSITION.
 - Anxiété, tension.
 - Agitation.
 - Thyrotoxicose.
 - Artériosclérose à un stade avancé.
- Trouble cardiovasculaire préexistant, notamment hypertension modérée à grave, angine, artériopathie oblitérante, insuffisance cardiaque, cardiopathie congénitale ayant une portée hémodynamique notable, cardiomyopathies, infarctus du myocarde, arythmies pouvant menacer la vie et troubles dus au dérèglement des canaux calciques.
 - Glaucome.
 - Phéochromocytome.
- Tics moteurs, syndrome de Gilles de la Tourette et/ou antécédents familiaux d'un tel syndrome.
 - Pendant un traitement par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), de même que pendant au moins 14 jours après l'arrêt d'un tel traitement en raison du risque de crise hypertensive auquel cette association expose le patient.

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions importantes

Pharmacodépendance (voir **Pharmacodépendance** plus loin)

Troubles cardiovasculaires

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres troubles cardiaques graves.

Enfants et adolescents

On a rapporté des cas de mort subite associés à l'administration de stimulants aux doses habituelles pour le traitement du TDAH chez des enfants et des adolescents atteints d'anomalies cardiaques structurelles ou d'autres troubles cardiaques graves. Bien que le risque de mort subite puisse être accru par certains troubles cardiaques graves, le chlorhydrate de méthylphénidate ne doit pas être prescrit en règle générale aux enfants, adolescents ou adultes que l'on sait atteints d'anomalies cardiaques structurelles, (p. ex., myocardiopathie, anomalies graves du rythme cardiaque) ou d'autres troubles cardiaques graves pouvant les rendre plus vulnérables aux effets sympathomimétiques des stimulants.

Adultes

On a rapporté des cas de mort subite, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde chez des adultes prenant des stimulants aux doses habituelles pour le traitement du TDAH. Bien que l'on ne connaisse pas le rôle joué par les stimulants dans ces cas, les adultes sont plus susceptibles que les enfants de présenter des anomalies cardiaques structurelles graves, comme une myocardiopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque, une coronaropathie ou d'autres troubles cardiaques graves. Les adultes présentant de telles anomalies ne doivent pas être traités, en général, par des stimulants (voir CONTRE-INDICATIONS).

Considérations générales

Enfants : En théorie, tous les médicaments indiqués pour traiter le TDAH sont susceptibles, du point de vue pharmacologique, d'accroître le risque de mort subite ou de mort d'origine cardiaque. Bien que le risque cardiaque accru associé aux médicaments utilisés pour traiter le TDAH n'ait pas été prouvé, le prescripteur doit en tenir compte.

Tous les médicaments dotés d'effets sympathomimétiques qui sont prescrits pour le traitement du TDAH doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui : a) pratiquent une activité physique intense; b) prennent des médicaments destinés au traitement du TDAH; ou c) ont des antécédents familiaux de mort subite ou de mort d'origine cardiaque. Avant d'instaurer un traitement à l'aide d'agents sympathomimétiques, le médecin doit s'enquérir des antécédents personnels et familiaux du patient (y compris des antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmie ventriculaire) et procéder à un examen physique en vue de déceler la présence d'une maladie cardiaque. En présence des facteurs de risque pertinents et selon le jugement du

clinicien, une évaluation cardiovasculaire plus approfondie peut être envisagée (p. ex., électrocardiographie et échocardiographie). Les patients qui présentent des symptômes comme une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexplicée ou d'autres symptômes évocateurs d'une maladie cardiaque au cours du traitement du TDAH doivent faire l'objet rapidement d'une évaluation de la fonction cardiaque.

Usage inapproprié et effets cardiovasculaires

L'usage inapproprié de stimulants du SNC, dont le chlorhydrate de méthylphénidate, peut être associé à une mort subite et à d'autres effets indésirables cardiovasculaires graves.

Hypertension et autres troubles cardiovasculaires

Le chlorhydrate de méthylphénidate est contre-indiqué en présence d'hypertension modérée ou grave. Les agents sympathomimétiques peuvent entraîner une légère hausse de la tension artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque moyenne; cela dit, certaines personnes peuvent afficher des augmentations plus importantes. Bien que ces variations moyennes ne devraient pas, à elles seules, avoir de conséquences à court terme, il importe de surveiller la fréquence cardiaque et la tension artérielle chez tous les patients en vue de déceler des modifications plus importantes. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ces agents à des patients chez qui une élévation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque pourrait influencer sur des troubles sous-jacents, par exemple, une hypertension artérielle préexistante (voir également MISES EN GARDE et CONTRE-INDICATIONS).

Troubles vasculaires cérébraux

Maladies vasculaires cérébrales

On ne doit pas prescrire le chlorhydrate de méthylphénidate aux patients présentant des anomalies préexistantes du SNC, par exemple, un anévrisme cérébral ou d'autres anomalies vasculaires comme une angéite ou un accident vasculaire cérébral antérieur. On doit évaluer régulièrement les patients présentant d'autres facteurs de risque (antécédents de maladie cardiovasculaire, médication concomitante entraînant une hausse de la tension artérielle) afin de déceler des signes et symptômes de troubles psychiatriques/neurologiques après l'instauration du traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate (voir ci-dessus Troubles cardiovasculaires et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Pharmacodépendance

Pharmacodépendance : Le chlorhydrate de méthylphénidate doit être prescrit avec prudence chez les patients qui présentent une instabilité émotionnelle, notamment chez ceux ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme, parce que ces patients ont tendance à augmenter la dose du médicament de leur propre chef. L'usage abusif du médicament pendant une longue période peut entraîner une accoutumance prononcée et une dépendance psychologique accompagnée d'anomalies du comportement à des degrés divers. Des épisodes psychotiques manifestes peuvent se produire, particulièrement lors d'un emploi parentéral abusif. Une surveillance étroite s'impose durant le sevrage, la privation du médicament pouvant faire resurgir une dépression majeure. Après un traitement de longue durée, le sevrage peut entraîner l'apparition des symptômes jusque-là masqués d'un trouble sous-jacent pouvant exiger un suivi.

Des données cliniques indiquent que le traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate durant l'enfance ou l'adolescence ne semble pas prédisposer davantage les sujets traités à la pharmacodépendance.

Système endocrinien/métabolisme

Suppression de la croissance à long terme

On a signalé une suppression de la croissance (gain pondéral ou taille) lorsque les enfants étaient soumis à un traitement prolongé par des stimulants, y compris le chlorhydrate de méthylphénidate (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Pendant le traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate, il faut surveiller la croissance si la situation clinique le justifie, et il peut être nécessaire d'interrompre le traitement si le patient ne grandit plus ou pas autant que prévu, ou ne prend pas de poids comme il le devrait. En outre, il est conseillé de prévoir des « congés thérapeutiques » en cours de traitement, c'est-à-dire des périodes pendant lesquelles on n'administre pas de médicament (les fins de semaine et les vacances scolaires, par exemple), dans la mesure où l'état du patient le permet.

Fatigue

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

Troubles neurologiques

Convulsions

Certaines données cliniques indiquent que le chlorhydrate de méthylphénidate peut abaisser le seuil convulsif chez les patients qui ont des antécédents de crises convulsives, d'anomalies de l'EEG en l'absence de crises et, dans de rares cas, chez les patients dont l'EEG n'a jamais mis en évidence la présence de crises convulsives et qui n'en ont jamais souffert. L'expérience clinique a démontré que l'administration de chlorhydrate de méthylphénidate peut entraîner une

augmentation de la fréquence des crises convulsives chez un petit nombre de patients. Le cas échéant, il faut mettre fin au traitement.

Ophthalmologie

Troubles visuels

Dans de rares cas, on a observé des troubles de la vue. Des troubles de l'accommodation et des cas de vision brouillée ont été rapportés.

Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques concomitants étant fréquents chez les patients atteints du TDAH, il faut en tenir compte lorsqu'on prescrit des stimulants. Avant d'entreprendre le traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate, il faut mener une évaluation afin de dépister tout trouble psychiatrique préexistant et/ou antécédent familial d'un tel trouble (voir POSOLOGIE ET

ADMINISTRATION).

On ne doit pas entreprendre un traitement du TDAH à l'aide de stimulants, y compris de chlorhydrate de méthylphénidate, en présence de psychose aiguë, de manie aiguë ou d'idées suicidaires aiguës. Il faut d'abord que ces manifestations soient traitées et maîtrisées avant que l'on envisage un traitement du TDAH.

Psychose préexistante

L'administration de stimulants peut exacerber les symptômes de troubles du comportement et de la pensée chez les patients qui sont atteints d'un trouble psychotique.

Dépistage des patients pour les troubles bipolaires

Il faut prendre des précautions particulières lorsqu'on administre des stimulants pour le traitement du TDAH chez les patients présentant un trouble bipolaire concomitant, car on pense que ces substances pourraient déclencher chez ces patients un épisode maniaque ou mixte. En présence de symptômes dépressifs concomitants, il faut procéder à un dépistage adéquat du risque de trouble bipolaire chez le patient avant d'instaurer le traitement à l'aide de stimulants. Le dépistage doit comporter un examen détaillé des antécédents de troubles psychiatriques, notamment des antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Durant l'administration de stimulants aux doses habituelle, il se peut que des symptômes psychotiques ou maniaques (hallucinations, idées délirantes ou manie) apparaissent chez des enfants et des adolescents n'ayant pas d'antécédents de trouble psychotique ou de manie. Dans ce cas, il faut envisager la possibilité que le stimulant soit en cause et mettre fin au traitement s'il y a lieu. Selon l'analyse des données groupées de nombreuses études contrôlées par placebo de courte durée, de tels symptômes sont apparus chez environ 0,1 % des patients traités par un stimulant (4 des 3482 sujets ayant reçu du méthylphénidate ou une amphétamine aux doses habituelles pendant plusieurs semaines) et chez 0 % des patients ayant reçu un placebo.

Agression

On observe souvent un comportement agressif et de l'hostilité chez les enfants et les adolescents qui sont atteints du TDAH. De telles manifestations ont également été signalées au cours des essais cliniques ayant porté sur certains médicaments indiqués pour le traitement du TDAH et après la commercialisation de ces médicaments. Rien ne permet d'affirmer que les stimulants provoquent un comportement agressif ou de l'hostilité en l'absence d'un corpus de données probantes qui vont systématiquement dans ce sens; cela dit, il faut surveiller l'apparition ou l'aggravation de telles manifestations chez tout patient qui entreprend un traitement du TDAH.

Comportement et idées suicidaires

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance faisant état de manifestations suicidaires (notamment des cas d'idées suicidaires et de tentative de suicide et de très rares cas de suicide) chez des patients qui recevaient un médicament destiné au traitement du TDAH. On n'a pas encore élucidé les mécanismes sous-jacents à l'apparition de telles manifestations. Le TDAH et les troubles qui lui sont associés sont susceptibles d'accroître le risque d'idées et/ou de comportement suicidaires.

Par conséquent, il est recommandé aux aidants et au médecin de tout patient qui reçoit un médicament destiné au traitement du TDAH de surveiller l'apparition de tout signe de comportement suicidaire chez ce dernier, en particulier au début du traitement, lors de l'optimisation de la posologie et à l'arrêt du traitement. En outre, il faut encourager le patient à signaler à son professionnel de la santé toute pensée ou tout sentiment bouleversants. L'apparition d'idées suicidaires ou d'un comportement suicidaire doit faire l'objet d'une évaluation immédiate. Le médecin doit prescrire un traitement adéquat du trouble psychiatrique sous-jacent et envisager de modifier le schéma posologique du traitement du TDAH (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation).

Dépression

On ne doit pas prescrire le chlorhydrate de méthylphénidate pour traiter la dépression majeure, qu'elle soit exogène ou endogène.

Tics

Le chlorhydrate de méthylphénidate peut exacerber les tics moteurs ou verbaux, ou en déclencher l'apparition. On a également fait état d'une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette durant l'emploi de chlorhydrate de méthylphénidate (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Avant d'administrer du méthylphénidate à un enfant atteint de TDAH, il faut examiner les antécédents familiaux et mener l'évaluation clinique des tics ou du syndrome de la Tourette. Le chlorhydrate de méthylphénidate est contre-indiqué chez ceux qui sont atteints ou qui ont des antécédents familiaux de syndrome de Gilles de la Tourette (voir CONTRE-INDICATIONS). Pendant le traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate, il faut assurer un suivi régulier afin de reconnaître l'apparition ou l'aggravation de tics.

Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est une affection rare, mais potentiellement mortelle, qui

résulte de l'administration concomitante d'agents sérotoninergiques. Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lorsque le chlorhydrate de méthylphénidate a été administré en concomitance avec des agents sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Parmi les autres agents sérotoninergiques courants, mentionnons : les antidépresseurs tricycliques (ATC), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), les agonistes des récepteurs 5-HT₁ de la sérotonine (triptans) et les antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT₃. Il est déconseillé d'employer du chlorhydrate de méthylphénidate et des agents sérotoninergiques de façon concomitante parce que cette combinaison peut entraîner l'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Les symptômes de ce syndrome sont, entre autres, les suivants : altération de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, délirium et coma), instabilité du système neurovégétatif (p. ex., tachycardie, labilité tensionnelle, vertiges, diaphorèse, bouffées vasomotrices, hyperthermie), symptômes neuromusculaires (p. ex., tremblements, rigidité, myoclonie, hyperréflexie, incoordination), crises épileptiques ou symptômes digestifs (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée). Il est important de reconnaître ces symptômes rapidement de façon à mettre fin immédiatement au traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate et les agents sérotoninergiques, et à amorcer le traitement qui convient (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fonction sexuelle/Reproduction

Priapisme

Des cas de priapisme (érections prolongées et douloureuses qui nécessitent une prise en charge médicale immédiate et commandent parfois une intervention chirurgicale) ont été signalés chez des patients qui recevaient un produit contenant du méthylphénidate, y compris chez des enfants et des adultes traités par RITALIN (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation). Le priapisme peut survenir au bout d'un certain temps chez les patients qui suivent un traitement par le méthylphénidate, et, dans bien des cas, il est consécutif à une augmentation de la dose administrée. Des cas de priapisme sont également survenus durant les périodes de sevrage du méthylphénidate (congé thérapeutiques ou arrêt du traitement). Tout patient qui est aux prises avec une érection anormalement longue ou avec des érections fréquentes et douloureuses doit consulter son médecin sans tarder.

Système vasculaire

Vasculopathie périphérique, y compris le phénomène de Raynaud

Les stimulants qui sont utilisés pour le traitement du TDAH, tels que le chlorhydrate de méthylphénidate, sont associés à l'apparition de vasculopathies périphériques, notamment le phénomène de Raynaud. En général, ces affections se manifestent par des signes et des symptômes légers et intermittents; cela dit, dans de très rares cas, elles peuvent laisser des séquelles (ulcération des doigts et/ou nécrose des tissus mous des doigts). Des rapports de pharmacovigilance font état de cas de vasculopathie périphérique, notamment de phénomène de Raynaud, survenus aux doses thérapeutiques à divers moments du traitement et dans tous les

groupes d'âge. Les signes et les symptômes de ces vasculopathies se sont généralement atténués après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Il faut demeurer à l'affût de toute altération de l'apparence des doigts durant la prise d'un stimulant destiné au traitement du TDAH. Dans certains cas, il peut même être nécessaire de procéder à une évaluation clinique approfondie (p. ex., orientation vers un rhumatologue).

Populations particulières

Femmes enceintes : L'expérience clinique de l'administration de méthylphénidate chez les femmes enceintes est limitée. Le chlorhydrate de méthylphénidate a entraîné des effets tératogènes chez des lapins à des doses de 200 mg/kg/jour.

Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, particulièrement une tachycardie foetale et une détresse respiratoire, ont été signalés dans des rapports spontanés.

Par conséquent, on ne devrait pas administrer le chlorhydrate de méthylphénidate aux femmes enceintes à moins que ses bienfaits éventuels ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On a signalé des cas d'excrétion du méthylphénidate dans le lait maternel ayant un rapport de concentrations lait sur plasma d'environ 2,5 (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Dans un des cas, le nourrisson a présenté une perte de poids d'importance non précisée durant la période d'exposition au médicament; son poids s'est rétabli et a augmenté une fois que la mère a cessé de prendre du méthylphénidate. On ne peut donc pas exclure un risque chez les enfants allaités. La mère doit, par conséquent, choisir d'allaiter ou de continuer à prendre le chlorhydrate de méthylphénidate après avoir soupesé les avantages de l'allaitement et ceux de son traitement.

Administration aux enfants âgés de moins de 6 ans

On ne doit pas prescrire le chlorhydrate de méthylphénidate aux enfants âgés de moins de 6 ans, parce que l'efficacité et l'innocuité de ce médicament n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge

PRÉCAUTIONS

Les patients atteints d'une certaine forme d'agitation peuvent mal réagir au médicament. Le cas échéant, il faut cesser le traitement au besoin.

Le traitement médicamenteux n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH. Il ne doit être envisagé qu'après un examen médical complet et une évaluation approfondie de l'enfant. La décision de prescrire le chlorhydrate de méthylphénidate doit reposer sur l'évaluation de la gravité et de la chronicité des symptômes ainsi que de leur pertinence en fonction de l'âge de l'enfant. La présence d'un ou de plusieurs troubles du comportement ne justifie pas à elle seule la prescription du médicament. Le traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate n'est habituellement pas indiqué lorsque les symptômes présentés par l'enfant sont liés à des réactions aiguës consécutives au stress.

Fonction hématologique

On n'a pas déterminé avec exactitude les effets à long terme du traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate chez l'enfant.

En cas de traitement prolongé, la réalisation régulière d'un hémogramme, d'une formule leucocytaire et d'une numération plaquettaire est conseillée. Une intervention médicale appropriée doit être envisagée en présence de troubles de la fonction hématologique (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Conduite automobile et utilisation de machines

Le chlorhydrate de méthylphénidate peut entraîner de la somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des hallucinations ou d'autres effets indésirables touchant le SNC (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Tout patient qui a de tels effets indésirables doit s'abstenir de conduire un véhicule, de faire fonctionner des machines ou de se livrer à des activités éventuellement dangereuses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions pharmacodynamiques

Antihypertenseurs

Le chlorhydrate de méthylphénidate peut diminuer l'effet des antihypertenseurs.

Médicaments qui font augmenter la tension artérielle

Il faut utiliser ce produit avec prudence chez les patients traités par des agents qui augmentent la tension artérielle (voir également MISES EN GARDE, Troubles vasculaires cérébraux).

En raison du risque de crise hypertensive qu'il comporterait, l'emploi de chlorhydrate de méthylphénidate est contre-indiqué chez le patient qui reçoit des inhibiteurs de la MAO (ou qui en a reçus au cours des 14 jours précédents) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Anesthésiques

Durant l'anesthésie avec un agent halogéné, la tension artérielle et la fréquence cardiaque du patient recevant le méthylphénidate peuvent augmenter subitement. Le méthylphénidate peut également amoindrir l'effet sédatif des anesthésiques généraux. Si on prévoit de pratiquer une intervention chirurgicale sous anesthésie, il faut suspendre le traitement par le méthylphénidate le jour de l'opération.

Agonistes des récepteurs alpha-2 centraux (p. ex., clonidine)

Des effets indésirables graves, dont la mort subite, ont été rapportés durant l'emploi simultané de chlorhydrate de méthylphénidate et de clonidine. Il n'a cependant pas été possible d'établir de lien de causalité en raison d'un manque de données.

Médicaments agissant sur le système dopaminergique

Le chlorhydrate de méthylphénidate étant un inhibiteur du recaptage de la dopamine, il peut être associé à des interactions pharmacodynamiques lorsqu'on l'administre en concomitance avec des agonistes dopaminergiques directs ou indirects (y compris la lévodopa et les antidépresseurs tricycliques) ou des antagonistes dopaminergiques (les antipsychotiques, comme l'halopéridol). L'administration concomitante de chlorhydrate de méthylphénidate et d'antipsychotiques n'est pas recommandée étant donné que ces produits ont des modes d'action opposés.

Alcool

L'alcool peut exacerber les effets indésirables des agents psycho-actifs, dont le chlorhydrate de méthylphénidate, sur le SNC. Il faut donc conseiller aux patients de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement.

Utilisation avec des agents sérotoninergiques

Il est déconseillé d'employer du chlorhydrate de méthylphénidate et des agents sérotoninergiques de façon concomitante parce que cette combinaison peut entraîner l'apparition d'un syndrome sérotoninergique (voir MISES EN GARDE). Il a été démontré que le chlorhydrate de méthylphénidate augmente les concentrations extracellulaires de sérotonine et de noradrénaline. En outre, sa capacité à se lier au transporteur de la sérotonine semble faible.

Interactions pharmacocinétiques

Le chlorhydrate de méthylphénidate n'est pas métabolisé par le cytochrome P450 de façon cliniquement pertinente. Il est peu probable que les inducteurs ou les inhibiteurs du cytochrome P450 aient un effet pertinent sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de méthylphénidate. Inversement, les énantiomères dextrogyre et lévogyre du méthylphénidate composant le chlorhydrate de méthylphénidate n'ont pas inhibé de façon pertinente sur le plan clinique les isoenzymes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A du cytochrome P450.

L'administration concomitante de chlorhydrate de méthylphénidate n'a pas augmenté les concentrations plasmatiques de désipramine, un substrat de l'isoenzyme CYP2D6.

Des observations portent à croire que le chlorhydrate de méthylphénidate pourrait interagir avec les anticoagulants coumariniques, certains anticonvulsivants (p. ex., phénobarbital, diphénylhydantoïne et primidone), la phénylbutazone et les antidépresseurs tricycliques. Toutefois, des évaluations effectuées sur des échantillons de plus grande taille n'ont pas permis de confirmer les interactions pharmacocinétiques. Lorsque ces agents sont administrés conjointement au chlorhydrate de méthylphénidate, une réduction de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire.

L'interaction entre le chlorhydrate de méthylphénidate et le biscoumacétate d'éthyle (un anticoagulant) observée chez 4 sujets n'a pas été confirmée dans une étude menée ultérieurement auprès d'un échantillon de sujets plus important (n = 12).

On n'a pas réalisé d'autres études *in vivo* portant sur les interactions médicamenteuses avec le chlorhydrate de méthylphénidate.

Interactions avec les analyses de laboratoire

Des résultats faux positifs aux tests de laboratoire visant à détecter les amphétamines peuvent être induits par le méthylphénidate, et ce, particulièrement lors des tests de dépistage par dosage immunologique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont catégorisés d'après MedDRA, par système, appareil ou organe touché. Ainsi, au sein de chaque catégorie, les manifestations apparaissent par ordre de fréquence, de la plus à la moins fréquente. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets sont énumérés par ordre de gravité décroissante. En outre, la catégorie de fréquence correspondante repose sur la convention suivante (CIOMS III): très fréquents $\geq 10\%$; fréquents $\geq 1\%$ à $< 10\%$; peu fréquents $\geq 0,1\%$ à $< 1\%$; rares $\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$; très rares $< 0,01\%$.

La nervosité et l'insomnie sont des réactions indésirables très courantes survenant au début du traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate. Toutefois, on peut généralement les maîtriser en diminuant la posologie ou en sautant la dose prévue en après-midi ou en soirée.

Une diminution de l'appétit est également très courante, mais cette réaction est habituellement passagère. Les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements sont très fréquents, surtout au début du traitement, mais peuvent être atténués par la prise du médicament avec de la nourriture.

Troubles psychiatriques

Très fréquents : nervosité, insomnie.

Fréquents : anxiété, nervosité, troubles du sommeil, agitation.

Très rares : hyperactivité, psychose (accompagnée parfois d'hallucinations visuelles ou tactiles), humeur dépressive passagère.

Système nerveux central et périphérique

Fréquents : dyskinésie, tremblement, céphalées, somnolence, étourdissements.

Très rares : convulsions, mouvements choréo-athétosiques, tics ou exacerbation de tics existants et syndrome de Gilles de la Tourette, troubles vasculaires cérébraux y compris angéite, hémorragies cérébrales et accidents vasculaires cérébraux.

Yeux

Rares : troubles visuels, troubles de l'accommodation et vision embrouillée.

Appareil respiratoire, thorax et médiastin

Fréquents : toux.

Appareil digestif

Très fréquents : nausées, sécheresse de la bouche.

Fréquents : douleurs abdominales, vomissements, dyspepsie, odontalgie.

Voies hépato-biliaires

Très rares : troubles de la fonction hépatique, allant de l'élévation des transaminases au coma hépatique.

Appareil cardiovasculaire

Fréquents : palpitations, modification (habituellement une augmentation) de la tension artérielle et du pouls, tachycardie, arythmie cardiaque.

Rares : angine de poitrine.

Peau et tissus sous-cutanés

Fréquents : éruption cutanée, prurit, urticaire, fièvre, chute des cheveux, hyperhidrose.

Très rares : dermatite exfoliative, érythème multiforme, purpura thrombocytopénique.

Appareil locomoteur et tissu conjonctif

Fréquents : arthralgies.

Très rares : crampes musculaires.

Système immunitaire

Très rares : réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke et anaphylaxie.

Infections et infestations :

Très fréquents : rhinopharyngite.

Sang et lymphes

Très rares : leucopénie, thrombocytopénie, anémie.

Métabolisme et nutrition

Très fréquents : diminution de l'appétit.

Rares : ralentissement modéré du gain de poids durant le traitement de longue durée de l'enfant.

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fréquents : agitation.

Rares : léger ralentissement de la croissance durant une administration prolongée chez l'enfant.

Résultats d'examen

Fréquents : perte de poids.

Chez l'enfant, des réactions comme la perte d'appétit, les douleurs abdominales, la perte de poids, l'insomnie et la tachycardie peuvent se manifester plus souvent, mais n'importe quelle réaction défavorable mentionnée ci-dessus est également susceptible de se manifester.

De très rares cas mal documentés de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été signalés. Dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. C'est pourquoi le rôle du chlorhydrate de méthylphénidate dans la survenue de ce syndrome n'est pas clairement défini.

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Les effets indésirables signalés depuis que le chlorhydrate de méthylphénidate a été commercialisé incluent : mort subite d'origine cardiaque, syndrome de Stevens-Johnson, pancréatite, le phénomène de Raynaud, anémie aplasique, hypoglycémie et pancytopénie transitoire.

Comportement et idées suicidaires

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance faisant état de manifestations suicidaires (suicide, tentative de suicide et idées suicidaires) chez des patients qui recevaient un médicament destiné au traitement du TDAH. Dans certains cas, ces manifestations seraient en partie attribuables à la présence d'affections concomitantes (voir MISES EN GARDE, Comportement et idées suicidaires).

Priapisme

Des cas de priapisme ont été signalés chez des patients traités par des produits contenant du

méthylphénidate, y compris Sandoz Méthylphénidate SR (voir MISES EN GARDE).

Effets indésirables observés avec d'autres produits contenant du chlorhydrate de méthylphénidate

La nervosité et l'insomnie sont les effets indésirables le plus souvent signalés chez les patients recevant d'autres produits à base de méthylphénidate. Parmi les autres manifestations observées, citons l'hypersensibilité (y compris l'éruption cutanée, l'urticaire, la fièvre, les arthralgies, la dermatite exfoliative, l'érythème multiforme avec signes histopathologiques d'angéite nécrosante et le purpura thrombocytopénique); l'anorexie; les nausées; les étourdissements; les céphalées; les dyskinésies; la somnolence; des hausses ou des baisses de la tension artérielle ou du pouls; la tachycardie; l'angine de poitrine; les douleurs abdominales; et la perte de poids pendant le traitement prolongé. On a fait état de rares cas de syndrome de Gilles de la Tourette. Une psychose toxique a été signalée. Bien qu'on n'ait pas établi de relation causale certaine, les manifestations énumérées ci-après ont été signalées chez des patients recevant du méthylphénidate : troubles de la fonction hépatique (p. ex., coma hépatique); cas isolés d'artérite cérébrale et/ou d'occlusion d'une artère cérébrale; leucopénie et/ou anémie; humeur dépressive passagère; et quelques cas d'alopécie. On a signalé un SMN dans de très rares cas qui, pour la plupart, concernaient des patients recevant concomitamment des médicaments associés au SMN. Dans un des cas, un garçonnet de 10 ans qui prenait du méthylphénidate depuis environ 18 mois a présenté une réaction évoquant un SMN dans les 45 minutes suivant la prise de sa première dose de venlafaxine. On n'a pas déterminé s'il s'agissait d'un cas d'interaction médicamenteuse, d'une réaction à l'un ou l'autre médicament seul ou d'une autre cause.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant l'emploi d'autres produits contenant du méthylphénidate dans le cadre d'essais cliniques ou déclarés spontanément après la commercialisation :

Troubles psychiatriques : irritabilité, agressivité, labilité émotionnelle, anomalies du comportement ou de la pensée, colère, altération de l'humeur, sautes d'humeur, hypervigilance, manie, désorientation, trouble de la libido, apathie, stéréotypies, concentration excessive (obsession), confusion mentale, pharmacodépendance, usage abusif et toxicomanie (cas décrits plus souvent durant l'emploi de préparations à libération immédiate).

Système nerveux : déficit neurologique ischémique réversible, migraine.

Yeux : diplopie, mydriase.

Appareil cardiaque : arrêt cardiaque, infarctus du myocarde.

Vaisseaux sanguins : froideur des membres.

Appareil respiratoire, thorax et médiastin : douleur pharyngo-laryngienne, dyspnée.

Appareil digestif : diarrhée, constipation.

Peau et tissu sous-cutané : œdème angio-neurotique, érythème, dermatite médicamenteuse fixe.

Appareil locomoteur et tissu conjonctif : myalgie, contractions musculaires, rhabdomyolyse.

Appareil urinaire : hématurie.

Appareil reproducteur et glandes mammaires : gynécomastie.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur à la poitrine, fatigue.

Résultats d'examens : souffle cardiaque.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les signes et symptômes du surdosage aigu, qui découlent principalement de la stimulation excessive du SNC et d'effets sympathomimétiques accentués, peuvent inclure : vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, myoclonie, convulsions (pouvant mener au coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, transpiration excessive, bouffées de chaleur, céphalées, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmie cardiaque, hypertension, mydriase, sécheresse des muqueuses et rhabdomyolyse.

La prise en charge du patient consiste à fournir des mesures de soutien et à assurer le traitement symptomatique des événements susceptibles de menacer le pronostic vital, p. ex. crises hypertensives, arythmies cardiaques et convulsions. Le praticien devrait consulter un centre antipoison certifié ou les publications de toxicologie courantes afin d'obtenir les directives les plus récentes concernant le traitement des symptômes du surdosage.

Les mesures de soutien consistent entre autres à empêcher toute automutilation ainsi qu'à protéger le patient contre les stimuli externes qui pourraient exacerber l'état de stimulation excessive déjà présent. Si le surdosage est d'origine orale et que le patient est conscient, on peut évacuer le contenu de l'estomac par vomissement provoqué, suivi de l'administration de charbon activé. Un lavage gastrique avec protection des voies respiratoires est nécessaire chez les patients hyperactifs, inconscients, ou chez les patients présentant une détresse respiratoire.

Il faut administrer des soins intensifs au patient pour maintenir la circulation et la respiration. Pour réduire l'hyperthermie, il peut être nécessaire d'avoir recours à des techniques de refroidissement externe.

On n'a pas établi l'efficacité de la dialyse péritonéale ni de l'hémodialyse extracorporelle dans le

cas d'une intoxication par le chlorhydrate de méthylphénidate.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement par Sandoz Methylphenidate SR doit être amorcé à la plus faible dose possible; la posologie doit ensuite être individuellement et progressivement adaptée jusqu'à l'atteinte de la dose efficace la plus faible, étant donné que la réponse au méthylphénidate varie largement d'un patient à l'autre.

Sandoz Methylphenidate SR ne doit pas être prescrit aux patients atteints de troubles cardiovasculaires préexistants et ne doit pas, en général, être utilisé chez les patients que l'on sait atteints d'anomalies cardiaques structurelles (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

Enfants : En théorie, tous les médicaments indiqués pour traiter le TDAH sont susceptibles, du point de vue pharmacologique, d'accroître le risque de mort subite ou de mort d'origine cardiaque. Bien que le risque cardiaque accru associé aux médicaments utilisés pour traiter le TDAH n'ait pas été prouvé, le prescripteur doit en tenir compte.

Tous les médicaments dotés d'effets sympathomimétiques qui sont prescrits pour le traitement du TDAH doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui : a) pratiquent une activité physique intense; b) prennent des médicaments destinés au traitement du TDAH; ou c) ont des antécédents familiaux de mort subite ou de mort d'origine cardiaque. Avant d'instaurer un traitement à l'aide d'agents sympathomimétiques, le médecin doit s'enquérir des antécédents personnels et familiaux du patient (y compris des antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmie ventriculaire) et procéder à un examen physique en vue de déceler la présence d'une maladie cardiaque. En présence des facteurs de risque pertinents et selon le jugement du clinicien, une évaluation cardiovasculaire plus approfondie peut être envisagée (p. ex.

électrocardiographie et échocardiographie). Les patients qui présentent des symptômes comme une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexplicée ou d'autres symptômes évocateurs d'une maladie cardiaque au cours du traitement du TDAH doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation de la fonction cardiaque.

L'état de santé cardiovasculaire des patients qui ont besoin d'un traitement prolongé par le méthylphénidate doit être évalué périodiquement (voir MISES EN GARDE).

Avant d'entreprendre le traitement par Sandoz Methylphenidate SR, il faut mener une évaluation afin de dépister tout trouble mental préexistant et/ou antécédent familial d'un tel trouble (voir MISES EN GARDE).

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit des médicaments en concomitance avec Sandoz Methylphenidate SR.

Dose recommandée et adaptation de la posologie

Généralités

La posologie de Sandoz Methylphenidate SR doit être établie en fonction des besoins et de la réponse du patient.

Augmentation de la dose et traitement d'entretien ou de longue durée

Enfants et adolescents (de 6 ans et plus)

Comprimés Sandoz Methylphenidate : Commencer le traitement par de petites doses (de 5 à 10 mg trois fois par jour, par exemple) et augmenter ensuite la posologie quotidienne chaque semaine, par paliers de 5 à 10 mg. La posologie doit être établie en fonction du poids, de l'âge et de la réponse du patient. Dans la mesure du possible, l'horaire des prises doit coïncider avec des périodes particulièrement stressantes pour le patient sur les plans scolaire, comportemental et social.

Comprimés Sandoz Methylphenidate SR (à libération prolongée) : Les comprimés Sandoz Methylphenidate SR ont une durée d'action d'environ 8 heures. On peut donc les utiliser au lieu des comprimés classiques de chlorhydrate de méthylphénidate quand la posologie de Sandoz Methylphenidate SR sur une période de 8 heures correspond à celle des comprimés classiques de chlorhydrate de méthylphénidate pour la même période.

Adultes

Comprimés Sandoz Methylphenidate : Administrer le médicament en doses fractionnées, 2 ou 3 fois par jour. La posologie moyenne est de 20 à 30 mg par jour. Certains patients peuvent avoir besoin de 40 à 60 mg par jour, alors que chez d'autres, une dose de 10 à 15 mg peut être suffisante. Si le patient constate que son sommeil est perturbé lorsqu'il prend sa dernière dose de médicament trop tard dans la journée, lui conseiller de prendre cette dernière avant 18 h

Comprimés Sandoz Methylphenidate SR (à libération prolongée) : Les comprimés Sandoz Methylphenidate SR ont une durée d'action d'environ 8 heures. On peut donc les utiliser au lieu des comprimés classiques de chlorhydrate de méthylphénidate quand la posologie de Sandoz Methylphenidate SR sur une période de 8 heures correspond à celle des comprimés classiques de chlorhydrate de méthylphénidate pour la même période.

Il n'est pas recommandé d'administrer plus de 60 mg par jour du médicament.

Réduction de la dose et abandon du traitement

Si les symptômes ne s'atténuent pas après une adaptation posologique s'étalant sur une période de un mois, il faudra mettre fin au traitement.

Si les symptômes s'aggravent ou que des effets indésirables se manifestent, on doit réduire la dose ou, au besoin, cesser le traitement.

Si une aggravation symptomatique paradoxale ou d'autres effets indésirables se produisent, réduire la posologie ou, au besoin, interrompre le traitement.

Interrompre périodiquement le traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate de manière à pouvoir évaluer l'état de l'enfant. Il est possible que l'amélioration symptomatique soit maintenue lorsqu'on arrête temporairement (ou même définitivement) le traitement.

Il n'est pas nécessaire ni souhaitable de poursuivre indéfiniment le traitement médicamenteux. En fait, il est généralement possible d'y mettre fin après la puberté.

Administration

Les comprimés Sandoz Methylphenidate SR s'administrent par voie orale et peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les comprimés Sandoz Methylphenidate SR doivent être avalés entiers (ne pas les écraser ni les croquer).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée auprès de patients souffrant d'un trouble rénal.

Insuffisance hépatique

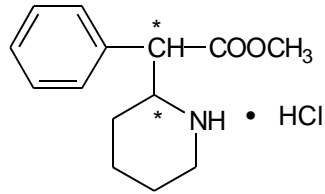
Aucune étude n'a été menée auprès de patients souffrant d'un trouble hépatique.

Personnes âgées

Aucune étude n'a été menée auprès de patients de 60 ans et plus.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Formule développée



Nom propre :	chlorhydrate de méthylphénidate
Dénomination chimique :	chlorhydrate d' α -phényl pipéridine-2 acétate de méthyle
Formule moléculaire :	$C_{14}H_{19}NO_2HCl$
Poids moléculaire :	269,8 g/mol
acides selon le test au papier de tournesol	poudre cristalline fine, blanche et inodore, dont les solutions sont
Solubilité :	complètement soluble dans l'eau

COMPOSITION

Comprimés Sandoz Methylphenidate (chlorhydrate de méthylphénidate) à 10 mg

Un comprimé contient du chlorhydrate de méthylphénidate, un ingrédient médicinal, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, vert n° 3 de FD&C, lactose, stéarate de magnésium, polyéthylène-glycol, sucre et talc.

Comprimés Sandoz Methylphenidate (chlorhydrate de méthylphénidate) à 20 mg

Un comprimé contient du chlorhydrate de méthylphénidate, un ingrédient médicinal, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : jaune n° 10 de D&C, lactose, stéarate de magnésium, polyéthylène-glycol, sucre, tragacathe et talc.

Comprimés Sandoz Methylphenidate SR (chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée) à 20 mg

Un comprimé contient du chlorhydrate de méthylphénidate, un ingrédient médicinal, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : composés de cellulose, alcool cétostéarylique, composés d'huile de ricin, lactose, stéarate de magnésium, talc et dioxyde de titane.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Protéger de la chaleur (conserver entre 2 °C et 30 °C) et de l'humidité.
Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES ET CONDITIONNEMENT

Sandoz Methylphenidate (chlorhydrate de méthylphénidate) à 10 mg

Un comprimé bleu pâle, rond, de surface plate et à bords biseautés est sécable et porte l'inscription « AB » d'un côté.

Sandoz Methylphenidate (chlorhydrate de méthylphénidate) à 20 mg

Un comprimé jaune pâle, rond, de surface plate et à bords biseautés est sécable et porte l'inscription « PN » d'un côté.

Sandoz Methylphenidate SR (comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée) à 20 mg

Comprimé blanc, rond, biconvexe et pelliculé porte l'inscription « SZ » d'un côté et « 20 » de l'autre, à l'encre noire.

Les comprimés Sandoz Methylphenidate à 10 mg sont offerts en flacons de 100.
Les comprimés Sandoz Methylphenidate à 20 mg sont offerts en flacons de 100.

Les comprimés Sandoz Methylphenidate SR à 20 mg sont offerts en bouteilles de 100.

Sandoz Methylphenidate SR est un médicament contrôlé (annexe G).

TOXICOLOGIE

Toxicité pour la fonction reproductive

Le chlorhydrate de méthylphénidate a entraîné des effets tératogènes chez des lapins à des doses de 200 mg/kg/jour. Des cas de spina bifida accompagné d'une rotation anormale d'un membre postérieur ont été observés chez 2 rejetons (sur 18). Chez le lapin, le niveau de non-effet en ce qui a trait au développement embryofœtal a été établi à 60 mg/kg/jour (11 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] calculée en mg/m²).

À la suite de l'administration de méthylphénidate à des rates tout au long de la gestation et de la lactation à des doses atteignant jusqu'à 45 mg/kg/jour (4 fois la DMRH calculée en mg/m²), on a observé une prise de poids moindre chez la progéniture des femelles qui avaient reçu la dose la plus élevée, bien qu'aucun autre effet sur le développement postnatal n'ait été observé.

Carcinogénèse et mutagenèse

Dans une étude de carcinogénicité menée pendant la durée de vie de souris B6C3F1, le méthylphénidate a entraîné une augmentation des adénomes hépatocellulaires et, chez les mâles seulement, une augmentation des hépatoblastomes. La dose quotidienne administrée était d'environ 60 mg/kg, c'est-à-dire approximativement 30 et 2,5 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, calculée en mg/kg et en mg/m² respectivement.

L'hépatoblastome est un type de tumeur maligne relativement rare chez les rongeurs. Il n'y a eu aucune augmentation quant au nombre total de tumeurs hépatiques malignes. La souche de souris à l'étude est une souche sensible au développement de tumeurs hépatiques, et l'on ne connaît pas la portée de ces résultats chez l'être humain.

La Food and Drug Administration des États-Unis a analysé l'information provenant de la base de données *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), de 1973 à 1991. Cette analyse a permis de constater que l'incidence probable d'hépatoblastome dans la population générale ne dépassait pas 1 cas par 10 millions d'années-personnes.

Au total, 174 cas d'hépatoblastome ont été signalés par le SEER durant la période de 1973 à 1995. L'incidence pondérée en fonction de l'âge s'est révélée très faible (incidence = 0,0382 cas par 100 000 années-personnes). La plupart des cas (149 sur 174) ont été diagnostiqués dans le groupe d'âge de 0 à 4 ans, ce qui concorde avec l'évolution naturelle de la maladie. Le taux d'hépatoblastome était très peu élevé dans le groupe des 5 à 24 ans ; on a signalé peu (ou pas) de cas dans ce groupe d'âge.

Si l'on se fonde sur l'expérience du chlorhydrate de méthylphénidate depuis sa commercialisation, il n'existe aucune preuve que l'incidence d'hépatoblastome soit plus élevée

chez les patients prenant ce produit.

Dans une étude sur les effets carcinogènes du méthylphénidate, menée pendant toute la durée de vie de rats F344, le médicament n'a entraîné aucune augmentation des tumeurs. La dose maximale administrée était de l'ordre de 45 mg/kg/jour, c'est-à-dire 22 et 4 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, calculée en mg/kg et en mg/m² respectivement.

Dans le test d'Ames et le test de mutation directe sur des cellules de lymphome chez la souris, effectués *in vitro*, le méthylphénidate n'a pas eu d'effet mutagène. Au cours d'une étude *in vitro* sur des cellules ovariennes d'hamsters chinois, on a constaté une augmentation dans les échanges de chromatides sœurs et dans les anomalies chromosomiques, ce qui indique une faible réponse clastogène. Au cours d'une étude *in vivo* portant sur l'effet du méthylphénidate sur les cellules médullaires (test du pouvoir mutagène), on n'a observé aucun signe d'effets clastogènes ou aneugènes chez la souris à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg.

Développement neurocomportemental juvénile

L'administration répétée de doses de méthylphénidate par gavage à de jeunes rats a été associée à une réduction de l'activité locomotrice spontanée à la dose de 50 mg/kg/jour, en raison de l'effet pharmacologique excessif du méthylphénidate. L'exposition systémique chez de jeunes rats à cette dose est 3,4 (mâle) et 18 (femelle) fois plus élevée que l'exposition chez l'enfant à la dose maximale recommandée chez l'être humain (60 mg). Chez des rates, on a également observé un retard d'acquisition d'une tâche d'apprentissage spécifique à la dose de 100 mg/kg/jour (l'exposition systémique chez de jeunes rates à cette dose est 28,5 fois plus élevée que l'exposition chez l'enfant à la dose maximale recommandée chez l'être humain). La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

RÉFÉRENCES

1. Bakhtiar R, and Tse FL. Toxicokinetic assessment of methylphenidate (Ritalin) enantiomers in pregnant rats and rabbits. *Biomed Chromatogr.* 2004;18: 275-81.
2. Beck L, et al. Childhood chemotherapy and later drug abuse and growth curve: A follow-up study of 30 adolescents. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 436-438.
3. CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY, MENTAL HEALTH COMMITTEE Use of methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder. *Can Med Assoc J* 1990; 142: 817-818.
4. Douglas VI, et al. Dosage effects and individual responsivity to methylphenidate in attention deficit disorder in the laboratory and in the classroom. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29: 453-475.
5. Douglas VI, et al. Short-term effects of methylphenidate on the cognitive, learning and academic performance of children with attention deficit disorder in the laboratory and in the classroom. *J Child Psychol Psychiatry* 1985; 27: 191-211.
6. Gittelman KR, and Mannuzza S. Hyperactive boys almost grown up. III. Methylphenidate effects on ultimate height. *Arch Gen Psychiatry (USA)* 1988; 45: 1131-1134.
7. Golinko BE. Side effects of dextroamphetamine and methylphenidate in hyperactive children - A brief review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1984; 8: 1-8.
8. Hechtman L, et al. Young adult outcome of hyperactive children who received long-term stimulant treatment. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984; 23: 261-269.
9. Hesterly SO. Clinical management of children with hyperactivity. A shift in diagnostic and therapeutic emphasis. *Postgrad Med* 1986; 79: 299-305.
10. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Moniloff PB, et al. eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Inc.; 1996: 219-221.
11. Hungund BL, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in hyperkinetic children. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 571-576.
12. Honda Y, et al. Long-term treatment of narcolepsy with methylphenidate (RITALIN). *Curr Ther Res* 1979; 25: 288-298.
13. Leary PM, et al. Clinical experience with methylphenidate. *S Afr Med J* 1979; 55: 374-376.

14. Olson KR. Poisoning and Drug Overdose -46th ed. 2004. McGraw Hill, p. 72-73
15. Redalieu E, et al. A study of methylphenidate in man with respect to its major metabolite. *Drug Metab Dispos* 1982; 10: 708-709.
16. Shaywitz SE, et al. Psycho-pharmacology of attention deficit disorder : pharmacokinetic, neuro-endocrine and behavioural measures following acute and chronic treatment with methylphenidate. *Pediatrics* 1982; 69: 688-694.
17. Suter W, et al. Methylphenidate is not clastogenic in cultured human lymphocytes and in the mouse bone-marrow micronucleus test. *Mutat Res* 2006; 607:153-159.
18. Taylor E, et al. Which boys respond to stimulant medication? A controlled trial of methylphenidate in boys with disruptive behaviour. *Psychol Med* 1987; 17: 121-143.
19. Topol EJ, et al. (Eds) *Textbook of Cardiovascular Medicine – 2nd ed.* 2002. Lippincott Williams and Williams. P. 874.
20. Wargin W, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226: 382-386.
21. Weiss G, et al. Comparison of the effects of chlorpromazine, dextroamphetamine and methylphenidate on the behaviour and intellectual functioning of hyperactive children. *Can Med Assoc J* 1971; 104: 20-25.
22. Whitehouse D, et al. Comparison of sustained-release and standard methylphenidate in the treatment of minimal brain dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 282-285.
23. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Monographie de produit RITALIN[®] SR Comprimés, Numéro de contrôle de la présentation 208313, Date de révision: 8 Novembre 2017.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Sandoz Methylphenidate comprimés à 10 mg et à 20 mg (chlorhydrate de méthylphénidate)

Sandoz Methylphenidate SR comprimées à 20 mg (chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandoz Methylphenidate et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les renseignements ci-après sont destinés aux patients – ou à leurs parents ou gardiens – à qui on a prescrit Sandoz Methylphenidate ou Sandoz Methylphenidate SR, un médicament utilisé pour traiter le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) ou la narcolepsie chez les adultes et les enfants de 6 ans et plus. Il est très important que le TDAH soit correctement diagnostiqué et que le besoin d'un traitement médicamenteux soit soigneusement évalué. En outre, il ne faut pas oublier que Sandoz Methylphenidate ne représente qu'un aspect du traitement du TDAH, qui englobe plusieurs autres facettes. Parents, enseignants, médecins et autres intervenants professionnels font partie d'une équipe et doivent donc travailler ensemble.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Sandoz Methylphenidate appartient à une classe de médicaments connus sous le nom de *stimulants du système nerveux central*. On l'emploie dans le traitement du TDAH et de la narcolepsie. Les comprimés Sandoz Methylphenidate contiennent du chlorhydrate de méthylphénidate, l'ingrédient actif qui agit en présence de TDAH et de narcolepsie.

1) L'emploi de Sandoz Methylphenidate dans le traitement du TDAH a pour effet d'améliorer le comportement en diminuant l'agitation et en favorisant la capacité de concentration. Sandoz Methylphenidate ne peut toutefois pas guérir le trouble lui-même. Le traitement par Sandoz Methylphenidate (ou par d'autres stimulants) doit toujours être accompagné d'autres mesures correctives comme la consultation d'un psychologue et l'intervention orthopédagogique de thérapeutes qualifiés et expérimentés.

Les enfants et/ou les adolescents qui reçoivent Sandoz Methylphenidate ne semblent pas devenir dépendants, ni abuser de médicaments ou de drogues plus tard dans la vie. Toutefois, les stimulants du système nerveux central, dont Sandoz Methylphenidate, ne doivent être administrés que sous étroite

surveillance médicale aux patients dont le trouble a été correctement diagnostiqué.

Qu'est-ce que le TDAH?

Le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) est caractérisé par des symptômes d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité qui sont inappropriés pour l'âge de l'enfant et qui entraînent un dysfonctionnement dans au moins 2 contextes (p. ex. à l'école et à la maison). Les symptômes d'inattention peuvent inclure le fait de ne pas être capable de fixer son attention, de faire des fautes d'inattention, de ne pas écouter, de ne pas terminer ses tâches, de ne pas suivre les directives et d'être facilement distrait. L'hyperactivité-impulsivité peut se manifester par la « bougeotte » et par le fait de parler excessivement, de courir partout quand cela est inapproprié et de couper la parole aux autres. Certains enfants ont davantage de symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité, alors que d'autres présentent surtout des symptômes d'inattention. Parfois, les deux types de symptômes sont présents. Les symptômes doivent être présents depuis au moins 6 mois pour établir le diagnostic.

2) L'emploi de Sandoz Methylphenidate dans le traitement de la narcolepsie peut aider à soulager les accès importuns de sommeil durant la journée mais, dans bien des cas, d'autres traitements sont également nécessaires pour soigner les autres aspects de cette affection.

Qu'est-ce que la narcolepsie?

Les personnes qui souffrent de narcolepsie ont des accès brusques de sommeil durant la journée, même si elles dorment suffisamment la nuit. La plupart du temps, ces accès surviennent à un moment inattendu; par exemple la personne peut être debout, en train de manger ou d'avoir une conversation. Lors de ces accès, certaines personnes sentent leur tête tomber vers l'avant, leur mâchoire se relâcher, leurs genoux fléchir ou même leur corps se dérober sous elles, alors qu'elles sont parfaitement conscientes. Ces accès peuvent être déclenchés par des émotions telles que le rire, l'excitation, la tristesse ou la colère.

Les effets de ce médicament :

TDAH

Sandoz Methylphenidate agit en améliorant l'activité de certaines parties du cerveau qui ne fonctionnent pas comme elles le devraient. Sandoz Methylphenidate améliore l'attention (durée de l'attention) et la concentration, et diminue le comportement impulsif.

Narcolepsie

Sandoz Methylphenidate soulage la somnolence diurne excessive chez les patients qui souffrent de narcolepsie.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous (ou votre enfant) ne devez pas prendre Sandoz Methylphenidate ou Sandoz Methylphenidate SR si :

- vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques, comme une crise cardiaque, des battements cardiaques irréguliers, des douleurs à la poitrine (angine), de l'insuffisance cardiaque ou une maladie du

cœur, ou si vous avez un problème cardiaque depuis votre naissance (congénital);

- vous souffrez d'hypertension artérielle (*haute pression*) d'intensité modérée ou grave, ou d'artériopathie oblitérante (un rétrécissement des vaisseaux sanguins qui peut causer de la douleur dans les jambes et les bras);
- vous souffrez d'artériosclérose (durcissement des artères);
- vous avez des problèmes;
- vous êtes très anxieux, tendu ou agité, car Sandoz Methylphenidate pourrait aggraver ces traits;
- vous êtes allergique au méthylphénidate ou à tout autre ingrédient contenu dans Sandoz Methylphenidate (voir ci-dessous la liste des ingrédients non médicinaux). Si vous pensez être allergique à ces produits, parlez-en à votre médecin;
- vous souffrez de glaucome (augmentation de la pression dans l'œil);
- vous êtes atteint du syndrome de Gilles de la Tourette, notamment de tics vocaux (vocalisation involontaire) ou moteurs (mouvements involontaires), ou avez des antécédents familiaux de syndrome de Gilles de la Tourette;
- vous prenez actuellement un médicament appelé *inhibiteur de la monoamine oxydase* ou avez pris ce type de médicament au cours des 14 jours précédents (voir INTERACTIONS).
- vous avez une tumeur de la glande surrénale appelée *phéochromocytome*.

L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate de méthylphénidate.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Sandoz Methylphenidate :

Comprimés à 10 mg : amidon de maïs, vert n° 3 de FD&C, lactose, stéarate de magnésium, polyéthylène-glycol, sucre et talc.

Comprimés à 20 mg : jaune n° 10 de D&C, lactose, stéarate de magnésium, polyéthylène-glycol, sucre, tragacanthé et talc.

Sandoz Methylphenidate SR :

Comprimés à 20 mg : composés de cellulose, alcool cétostéarylique, composés d'huile de ricin, lactose, stéarate de magnésium, talc et dioxyde de titane.

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la partie 1 de la monographie de produit.

Les formes posologiques sont :

Les comprimés Sandoz Methylphenidate à 10 mg sont offerts en flacons de 100.

Les comprimés Sandoz Methylphenidate à 20 mg sont offerts en bouteilles de 100.

Les comprimés Sandoz Methylphenidate SR à 20 mg sont offerts en bouteilles de 100.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Abus du médicament et pharmacodépendance

L'abus de Sandoz Methylphenidate peut entraîner une dépendance. Mentionnez au médecin tout problème passé ou présent d'abus de médicaments, de drogues ou d'alcool, ou de dépendance à ces substances.

Les manifestations suivantes ont été signalées lors de l'emploi de Sandoz Methylphenidate et d'autres médicaments utilisés pour le traitement du TDAH.

1. Manifestations d'origine cardiaque :

- **mort subite chez des patients présentant des troubles cardiaques ou des anomalies cardiaques;**
- **accident vasculaire cérébral et crise cardiaque chez les adultes;**
- **augmentation de la tension artérielle et du pouls.**

On a rapporté des cas de mort subite associés à l'administration de médicaments aux doses habituelles pour le traitement du TDAH chez des enfants et des adolescents atteints d'anomalies cardiaques structurelles ou d'autres troubles cardiaques graves. Bien que le risque de mort subite puisse être accru par certains troubles cardiaques graves, Sandoz Methylphenidate et Sandoz Methylphenidate SR ne doivent pas être prescrits en règle générale aux enfants, adolescents ou adultes que l'on sait atteints d'anomalies cardiaques structurelles ou d'autres troubles cardiaques graves.

Mentionnez au médecin si vous ou votre enfant avez un problème cardiaque, une anomalie cardiaque, une tension artérielle élevée (hypertension) ou des antécédents de ces problèmes dans votre famille.

Il est possible que votre médecin vous examine attentivement, vous ou votre enfant, afin de déceler tout problème cardiaque avant d'entreprendre un traitement par Sandoz Methylphenidate.

Il pourra également vérifier votre tension artérielle et votre pouls, ou ceux de votre enfant, régulièrement durant le traitement par Sandoz Methylphenidate.

Communiquez avec votre médecin immédiatement si vous ou votre enfant présentez des signes pouvant évoquer un problème cardiaque comme une douleur dans la poitrine, un essoufflement ou un évanouissement durant le traitement par Sandoz Methylphenidate.

2. Troubles mentaux (psychiatriques) :

- **apparition de pensées ou de sentiments liés au suicide (fait de**

penser au suicide ou envie de s'enlever la vie) et de gestes suicidaires (tentative de suicide, idées suicidaires et suicide) ou aggravation de ces manifestations;

- **apparition de troubles bipolaires, qui se caractérisent par des sautes d'humeur extrêmes, c'est-à-dire l'alternance de périodes de manie (excitation, hyperactivité ou inhibition inhabituelles) et de périodes de dépression (sentiments de tristesse, de dévalorisation ou de désespoir) ou aggravation de ces manifestations;**
- **apparition d'un comportement agressif ou d'hostilité ou aggravation de ces manifestations ;**
- **apparition de symptômes psychotiques (p. ex., entendre des voix, croire en des choses irréelles ou suspectes) ou de symptômes maniaques.**

Il est plus probable que de tels symptômes apparaissent ou s'aggravent chez les enfants et les adultes qui sont atteints d'un trouble mental (qu'il ait été diagnostiqué ou non). Informez votre médecin de tout problème mental, de même que des antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire ou de dépression que vous ou votre enfant avez.

Une faible proportion des patients qui reçoivent un médicament destiné au traitement du TDAH peuvent éprouver des sensations inhabituelles (agitation, hostilité ou anxiété) ou avoir des impulsions ou des pensées inquiétantes (idées suicidaires, envie de se faire du mal ou d'en faire à autrui). Ces pensées ou comportements suicidaires peuvent survenir n'importe quand durant le traitement par Sandoz Methylphenidate, en particulier au début ou après l'arrêt de celui-ci ou après une modification de la dose. **S'ils se manifestent chez vous ou chez la personne dont vous êtes l'aidant ou le tuteur, consultez immédiatement un médecin, car une surveillance médicale étroite s'impose dans ce cas.**

Communiquez avec votre médecin immédiatement si vous ou votre enfant présentez des nouveaux symptômes ou problèmes mentaux ou si ces manifestations s'aggravent au cours du traitement par Sandoz Methylphenidate, surtout dans les cas suivants : la personne entend des voix, a des visions, a des croyances erronées ou suspectes.

Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez des érections anormalement fréquentes, longues et douloureuses pendant ou après avoir cessé votre traitement par Sandoz Methylphenidate. Cette manifestation peut se produire chez les hommes et les garçons de tout âge et peut exiger un traitement médical d'urgence.

Si vous présentez une combinaison des symptômes que sont l'agitation, les tremblements, les contractions musculaires soudaines, une température anormalement élevée, des nausées et des vomissements pendant que vous prenez du méthylphénidate avec des agents sérotoninergiques (médicaments qui augmentent la concentration de sérotonine dans l'organisme, tels que ceux

utilisés pour traiter la dépression, comme la sertraline et la venlafaxine), cessez de prendre votre méthylphénidate et vos agents sérotoninergiques, et **consultez votre médecin immédiatement.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Sandoz Methylphenidate si vous ou votre enfant :

- êtes atteint d'anomalies cardiaques structurelles;
- avez des antécédents familiaux de mort subite ou de mort d'origine cardiaque;
- avez ou avez eu tout autre problème cardiaque;
- pratiquez une activité physique intense;
- prenez d'autres stimulants;
- avez déjà eu des problèmes d'abus de médicaments, de drogues ou d'alcool;
- avez des tics moteurs ou qu'un membre de votre famille en a. Les tics se manifestent par des soubresauts musculaires involontaires et répétés de n'importe quelle partie du corps ou la répétition involontaire de sons ou de mots;
- avez des antécédents familiaux de syndrome de Gilles de la Tourette;
- avez déjà fait des crises d'épilepsie (convulsions, crises épileptiques) ou eu des EEG (électroencéphalogrammes) anormaux;
- souffrez d'hypertension (*haute pression*) légère;
- présentez des anomalies de la fréquence ou du rythme cardiaque;
- souffrez ou avez déjà souffert d'un trouble des vaisseaux sanguins du cerveau (p. ex., affaiblissement de la paroi des vaisseaux sanguins [*anévrisme*], accident vasculaire cérébral, inflammation des vaisseaux sanguins [*angéite*]);
- avez un comportement agressif;
- avez des idées suicidaires ou un comportement suicidaire;
- souffrez de troubles mentaux ou avez des antécédents familiaux de troubles mentaux, incluant la psychose, périodes de manie, de trouble bipolaire, de dépression ou de suicide;
- avez des problèmes de circulation aux doigts et aux orteils qui se manifestent notamment par un engourdissement, une sensation de froid ou une douleur (c'est ce qui s'appelle le *phénomène de Raynaud*).

Si l'une des situations décrites ci-dessus survient pendant votre traitement par Sandoz Methylphenidate, informez-en votre médecin immédiatement, qui décidera si vous pouvez commencer à prendre Sandoz Methylphenidate ou poursuivre votre traitement par ce produit.

Avant de prendre Sandoz Methylphenidate, avisez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de concevoir un enfant (femmes et hommes).

Informez également votre médecin si vous allaitez, car Sandoz Methylphenidate peut passer dans le lait maternel. N'allaitiez pas durant votre traitement par Sandoz Methylphenidate.

Sandoz Methylphenidate peut entraîner de la somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des hallucinations ou d'autres effets indésirables touchant le système nerveux central qui peuvent nuire à

vosre concentration. Si vous avez de tels effets indésirables, vous ne devez pas conduire de véhicule, faire fonctionner de machines ou vous livrer à des activités qui exigent des réflexes rapides, tant que vous ne serez pas sûr des effets du traitement sur vous.

Surveillance du traitement par Sandoz Methylphenidate

Pour s'assurer que Sandoz Methylphenidate n'entraîne pas d'effet indésirable, le médecin examinera le patient de temps en temps (p. ex., en mesurant sa tension artérielle et sa fréquence cardiaque) et surveillera sa croissance s'il s'agit d'un enfant. Il ordonnera la réalisation d'analyses sanguines afin de mesurer le nombre de cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes) si le patient prend Sandoz Methylphenidate durant longtemps.

Ne pas administrer Sandoz Methylphenidate aux enfants de moins de 6 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mentionnez à votre médecin et à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les remèdes à base d'herbes médicinales ou ceux que vous ne prenez qu'occasionnellement ou que vous achetez sans ordonnance.

Ne prenez pas Sandoz Methylphenidate si vous prenez :

- un médicament appelé *inhibiteur de la monoamine-oxydase* (employé dans le traitement de la dépression) ou avez pris ce type de médicament au cours des 14 jours précédents. La prise d'un tel médicament avec Sandoz Methylphenidate peut entraîner la hausse subite de votre tension artérielle (voir Circonstances où il est déconseillé d'utiliser le médicament).

Sandoz Methylphenidate peut modifier la façon dont votre corps réagit à certains médicaments. Si vous prenez n'importe lequel de ces médicaments, vous devez le dire à votre médecin ou à votre pharmacien, car il pourrait être nécessaire d'en modifier la dose ou, dans certains cas, de les abandonner. Ces médicaments comprennent les suivants :

- médicaments qui haussent la tension artérielle;
- phénylbutazone (employée dans le traitement de la douleur ou de la fièvre);
- agonistes des récepteurs alpha-2 adrénergiques comme la clonidine (employés dans le traitement de l'hypertension);
- médicaments utilisés pour traiter la dépression;
- médicaments utilisés pour prévenir les crises d'épilepsie;
- médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins (médicaments appelés *anticoagulants*, p. ex., la coumarine);
- médicaments qui exercent un effet sur le taux de dopamine dans l'organisme (agents dopaminergiques que l'on emploie dans le traitement de la maladie de Parkinson ou de la psychose).

- Médicaments qui augmentent la concentration de sérotonine dans l'organisme (agents sérotoninergiques, notamment ceux utilisés dans le traitement de la dépression, comme la sertraline et la venlafaxine).

Opération chirurgicale

Si vous prévoyez de subir une opération, informez le médecin que vous prenez Sandoz Methylphenidate. Vous ne devez pas prendre votre dose de Sandoz Methylphenidate le jour de l'opération si on vous endort avec un certain type d'anesthésique, car il se pourrait que votre tension artérielle et votre pouls augmentent subitement durant l'opération.

Prise de Sandoz Methylphenidate avec des aliments et des boissons

Ne consommez pas d'alcool pendant le traitement par Sandoz Methylphenidate. L'alcool peut intensifier les effets indésirables du traitement. N'oubliez pas que certains aliments et médicaments contiennent de l'alcool.

Dépistage de l'usage de drogues

Les résultats du dépistage de l'usage de drogues, notamment le dépistage réalisé chez les sportifs, peuvent être faussement positifs durant l'emploi de Sandoz Methylphenidate.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Sandoz Methylphenidate est offert en comprimés à prendre par voie orale (par la bouche). C'est le médecin qui établit la dose et la fréquence d'administration du médicament selon vos besoins. Pour que vous puissiez bénéficier au maximum des effets de Sandoz Methylphenidate, il est important de vous conformer strictement aux instructions du médecin : prendre la dose prescrite, à la fréquence indiquée et seulement durant la période recommandée.

Ne pas administrer plus de 60 mg de Sandoz Methylphenidate par jour aux enfants.

Si le médecin vous a prescrit Sandoz Methylphenidate SR (comprimés à libération prolongée), avaler les comprimés entiers, sans les écraser ni les croquer.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes du surdosage sont : vomissements, agitation, mal de tête, tremblements, secousses musculaires, pouls irrégulier, bouffées vasomotrices, fièvre, transpiration, pupilles dilatées, difficultés à

respirer, confusion, crises, spasmes musculaires, fièvre, urine rouge-brune qui peut possiblement être un signe de rupture anormale des muscles (rhabdomyolyse).

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de Sandoz Methylphenidate, vous devez la prendre dès que possible. Le reste des doses de cette journée-là doit être pris à intervalles réguliers. Ne doublez pas la dose de Sandoz Methylphenidate pour compenser une dose oubliée. Si vous avez des questions à ce propos, veuillez vous adresser à votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, Sandoz Methylphenidate peut occasionner des effets indésirables, mais pas nécessairement chez tous les patients. D'habitude, ces effets indésirables sont légers ou modérés, et ne durent généralement pas longtemps.

On peut réduire les maux d'estomac en prenant Sandoz Methylphenidate avec de la nourriture.

Sandoz Methylphenidate peut causer de l'insomnie si on l'administre trop près de l'heure du coucher.

Un ralentissement de la croissance (au niveau du poids et/ou de la stature) a été signalé chez des enfants ayant reçu du méthylphénidate pendant une période prolongée. Le médecin suivra de près l'évolution de la taille et du poids des patients traités par Sandoz Methylphenidate. Si la taille ou le poids n'augmente pas normalement, le médecin pourrait mettre fin au traitement.

Certains effets indésirables sont très fréquents :

Ils peuvent toucher plus de 1 patient sur 10.

- Mal de gorge et écoulement nasal
- Diminution de l'appétit
- Nervosité
- Difficulté à s'endormir
- Nausées, sécheresse de la bouche

Certains effets indésirables sont fréquents :

Ils peuvent toucher entre 1 et 10 patients sur 100.

- Détresse émotionnelle excessive, détresse, troubles du sommeil, excitation émotionnelle, nervosité
- Tremblements, maux de tête, étourdissement, somnolence
- Variation de la tension artérielle (d'habitude une augmentation), rythme cardiaque anormal, palpitations
- Toux
- Vomissements, maux d'estomac, indigestion, mal de dents
- Éruption cutanée, démangeaisons et urticaire, fièvre, chute des

cheveux

- Transpiration excessive
- Douleurs articulaires
- Perte de poids
- Agitation

Certains effets indésirables sont rares :

Ils peuvent toucher entre 1 et 10 patients sur 10 000.

- Ralentissement de la croissance (taille et poids) durant le traitement de longue durée de l'enfant
- Vue brouillée, troubles de la vision

Certains effets indésirables sont très rares :

Ils peuvent toucher moins de 1 patient sur 10 000.

- Baisse du nombre de globules rouges (*anémie*), baisse du nombre de plaquettes (*thrombocytopénie*), nombre peu élevé de globules blancs (*leucopénie*)
- Activité inhabituelle, humeur dépressive
- Vocalisations et mouvements corporels involontaires (syndrome de Gilles de la Tourette)
- Anomalie du fonctionnement du foie, pouvant inclure le coma hépatique
- Crampes musculaires

Quelques autres effets secondaires (fréquence : inconnue) :

- irritabilité, agressivité, variation de l'humeur, comportement ou pensées anormales, colère, conscience excessive de son entourage, excitation inhabituelle, hyperactivité, désorientation, modification du désir sexuel, disparition des sentiments ou des émotions, répétition obsessionnelle des mêmes gestes, intérêt obsessionnel pour une chose précise, confusion mentale, dépendance
- affaiblissement temporaire des muscles, perte de la sensibilité cutanée ou d'une autre fonction corporelle en raison de l'arrêt temporaire de la circulation sanguine dans le cerveau (*déficit neurologique ischémique réversible*), migraine
- vision double, dilatation des pupilles
- arrêt cardiaque, crise cardiaque
- essoufflement
- diarrhée, constipation
- enflure du visage et de la gorge, rougeur de la peau, grandes plaques rouges apparaissant sur la peau quelques heures après la prise du médicament
- douleurs musculaires
- présence de sang dans les urines
- grossissement des seins chez l'homme
- fatigue
- anomalie des bruits du cœur

D'autres effets indésirables, non mentionnés ci-dessus, peuvent se manifester chez certains patients. Si vous remarquez tout autre effet, appelez votre médecin sans tarder.

Cette liste d'effets secondaires possibles n'est pas complète. Demandez à votre médecin quels sont les autres effets secondaires qui peuvent survenir. Si vous avez des effets secondaires, consultez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes / effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Pouls rapide, douleur dans la poitrine			√
	Dyskinésie : secousses et soubresauts musculaires involontaires			√
Très rares	Réaction allergique grave : gonflement des lèvres ou de la langue, ou difficulté à respirer			√
	Signes d'accident vasculaire cérébral : maux de tête graves ou confusion, faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficultés à parler			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptômes / effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence
Syndrome malin des neuroleptiques : — forte fièvre subite, élévation extrême de la tension artérielle ou convulsions graves			√
Purpura thrombocytopénique : ecchymose, bleus		√	
Secousses musculaires ou tics	√		
Baisse du nombre de leucocytes : — mal de gorge et fièvre ou frissons	√		
Mouvements choré-athétosiques : contorsions involontaires des membres, du visage et/ou du tronc		√	
Hallucinations : — fait de voir ou de sentir des choses qui ne sont pas réelles			√
Épilepsie : convulsions, crises d'épilepsie			√
Dermatite exfoliative : ampoules ou démangeaisons			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes / effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence
	Érythème polymorphe : taches rouges sur la peau		√	
Inconnu	Nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques : - paranoïa, idées délirantes -hallucinations : entendre des voix, voir ou ressentir des choses qui n'existent pas - manie : excitation, hyperactivité ou désinhibition inhabituelles		√	
	Comportement agressif ou hostilité		√	
	Comportement suicidaire : pensées ou gestes liés au suicide ou à l'envie de se faire du mal			√
	Érections prolongées (persistant plus de 4 heures) et douloureuses			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes / effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence
	Phénomène de Raynaud : anomalies des doigts et des orteils (changement de couleur, douleur, sensation de froid et/ou engourdissement)		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoz Methylphenidate, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Sandoz Methylphenidate doit être gardé à l'abri de l'humidité et de la chaleur. Conserver à une température allant de 2 à 30°C.

Les comprimés Sandoz Methylphenidate ne doivent pas être administrés après la date de péremption indiquée sur l'emballage. N'oubliez pas de rapporter tous les médicaments non utilisés à votre pharmacien.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions ou des inquiétudes concernant votre maladie.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.sandoz.ca>

Ou en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., au 1-800-361-3062.

145, Jules-Léger
Boucherville, (QC),
Canada J4B 7K8

Ou par courriel à : medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz
Canada Inc.

Dernière révision: 18 janvier 2018