

MONOGRAPHIE DE PRODUIT



TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C (chlorhydrate de méthylphénidate)

Comprimés à libération prolongée de 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg

Norme Teva

Stimulant du SNC

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 19 décembre 2019

N° de contrôle de la présentation : 233639

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE.....	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
CONSERVATION ET STABILITÉ	32
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
ESSAIS CLINIQUES	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	40
TOXICOLOGIE	41
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	50



TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C
(chlorhydrate de méthylphénidate)

Comprimés à libération prolongée de 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg

Norme Teva

Stimulant du SNC

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique (liste complète)
Orale	Comprimés à libération prolongée / 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg	<p>acide stéarique, cellulose microcristalline, copolymère d'alcool polyvinylique et de polyéthylèneglycol et silice colloïdale, diméthicone, hydroxypropylméthylcellulose et lactose monohydraté.</p> <p>Les comprimés contiennent également les colorants suivants :</p> <p>18 mg : AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, alcool polyvinylique, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et talc.</p> <p>27 mg : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer noir, polyéthylèneglycol et talc.</p> <p>36 mg : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol et talc.</p> <p>54 mg : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et polyéthylèneglycol.</p>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C (chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée) est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les :

- Enfants (de 6 à 12 ans);
- Adolescents (de 13 à 18 ans);
- Adultes (de plus de 18 ans).

Enfants (< 6 ans)

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucune donnée n'est disponible.

Le 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 sept ans. Les symptômes doivent être persistants et plus prononcés chez le sujet en question que chez les sujets du même âge mental. Ils doivent entraîner une gêne fonctionnelle cliniquement significative, p. ex. dans le fonctionnement social, scolaire ou professionnel, et doivent être présents dans au moins deux types d'environnement différents, par exemple à l'école (ou au travail) et à la maison. En outre, ils ne doivent pas s'expliquer mieux par un autre trouble mental. Pour pouvoir poser le diagnostic d'« inattention », il faut que le sujet ait présenté au moins six des symptômes suivants pendant au moins six mois : le sujet ne prête pas attention aux détails/fait des fautes d'étourderie, a du mal à rester attentif, n'écoute pas quand on lui parle, ne mène pas ses tâches à terme, a du mal à s'organiser, évite les tâches qui requièrent un effort mental soutenu, perd ses objets, se laisse facilement distraire, a des oublis fréquents. De même, pour le diagnostic d'« hyperactivité / impulsivité », au moins six des symptômes suivants doivent être présents depuis au moins six mois : le sujet a « la bougeotte » ou se tortille sur son siège, a du mal à rester assis quand on lui demande, court ou grimpe alors qu'il ne faut pas, a du mal à jouer en silence, est toujours sur la brèche, parle trop souvent, laisse échapper des réponses intempestives, a du mal à attendre son tour, impose sa présence. Pour poser un diagnostic mixte, les deux types de critères, soit « inattention » et « hyperactivité / impulsivité », doivent être présents.

Considérations diagnostiques particulières

On ignore l'étiologie spécifique du TDAH, et comme il n'existe pas de test unique, l'établissement d'un diagnostic adéquat nécessite non seulement des ressources médicales, mais également des ressources psychologiques, éducatives et sociales. Le patient peut avoir des troubles d'apprentissage comme il peut n'en présenter aucun. Le diagnostic doit être établi d'après une anamnèse et une évaluation complètes de l'enfant et non pas seulement en fonction de la présence du nombre de caractéristiques requis par le DSM-IV.

Nécessité d'un programme thérapeutique complet

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C est indiqué comme partie intégrante d'un programme thérapeutique global pouvant comprendre d'autres mesures (p. ex. psychologiques, éducatives, sociales) pour le traitement du TDAH. Le traitement pharmacologique n'est pas nécessairement indiqué chez tous les patients présentant ce syndrome. En effet, la pharmacothérapie n'est pas destinée aux patients qui ont des symptômes découlant de facteurs environnementaux ou de troubles psychiatriques primaires (dont la psychose). En pareil cas, l'enfant ou l'adolescent doit obligatoirement être placé dans une classe spécialisée, et une intervention psychosociale est généralement indiquée. La décision de prescrire un traitement — lorsque ces mesures sont à elles seules insuffisantes — doit s'appuyer sur une évaluation rigoureuse de la chronicité et de la gravité des symptômes.

Utilisation prolongée

L'efficacité du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée dans le cadre d'un traitement à long terme, c.-à-d. pendant plus de 4 semaines chez les enfants ou plus de 7 chez les adultes, n'a pas été évaluée systématiquement dans les essais cliniques contrôlés par placebo. Par conséquent, le médecin qui choisit d'utiliser TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C pendant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez son patient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

- Thyrotoxicose, artériosclérose avancée, angiocardopathie symptomatique, hypertension modérée ou grave, ou glaucome.
- Hypersensibilité au méthylphénidate, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour une liste complète, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**, plus loin dans cette monographie.
- Traitement courant par un inhibiteur de la monoamine-oxydase, ainsi que pendant un minimum de 14 jours suivant l'arrêt d'un tel traitement (en raison du risque de crise hypertensive qui peut en résulter) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Pharmacodépendance** (voir la section **Dépendance/tolérance** ci-après).

Généralités

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doit être administré que par voie orale. Chez le chien, l'injection intraveineuse de chlorhydrate de méthylphénidate obtenu par pulvérisation des comprimés à libération prolongée a entraîné le décès (voir **TOXICOLOGIE – Toxicité aiguë** dans la PARTIE II de cette monographie).

Mort subite et anomalies cardiaques structurales préexistantes ou autres troubles cardiaques graves

Enfants et adolescents

Des cas de mort subite ont été signalés lors de l'administration de médicaments stimulants utilisés dans le traitement du TDAH à des doses normales chez des enfants et des adolescents présentant une anomalie cardiaque structurale ou d'autres troubles cardiaques graves. Bien que certains troubles cardiaques graves entraînent à eux seuls un risque accru de mort subite, TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne devrait généralement pas être utilisé chez les enfants, les adolescents ou les adultes qui présentent une anomalie cardiaque structurale connue, une myocardiopathie, un trouble du rythme cardiaque grave ou tout autre trouble cardiaque grave pouvant les rendre davantage vulnérables aux effets sympathomimétiques des stimulants.

Adultes

Des cas de mort subite, d'AVC et d'infarctus du myocarde ont été signalés chez des adultes prenant des médicaments stimulants à des doses normales pour le traitement du TDAH. Bien que le rôle des stimulants dans ces cas observés chez des adultes soit également inconnu, les adultes sont plus susceptibles que les enfants de présenter une anomalie cardiaque structurale grave, une myocardiopathie, un trouble du rythme cardiaque grave, une coronaropathie ou un autre trouble cardiaque grave. En général, les adultes présentant de telles anomalies ne devraient pas recevoir d'agents stimulants (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Généralités

Enfants

En théorie, tous les médicaments utilisés dans le traitement du TDAH peuvent faire augmenter le risque de mort subite (cardiaque). Bien qu'on ne dispose pas de données confirmant l'augmentation du risque de mort subite (cardiaque) attribuable aux traitements médicamenteux du TDAH, les médecins qui prescrivent ces agents devraient tenir compte de cette possibilité.

Tous les agents possédant des effets sympathomimétiques prescrits pour la prise en charge du TDAH doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui : a) font des activités ou des exercices vigoureux, b) prennent d'autres agents sympathomimétiques pour le TDAH ou c) ont des antécédents familiaux de mort subite (cardiaque). Avant que le traitement ne débute, une anamnèse personnelle et familiale du patient (comportant une évaluation des antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmie ventriculaire) doit être recueillie et un examen physique doit être effectué, afin de vérifier la présence de toute maladie cardiaque. Une évaluation cardiovasculaire plus approfondie (p. ex. électrocardiogramme et échocardiogramme) peut être

envisagée selon le jugement du clinicien chez les patients qui ont des facteurs de risque pertinents. Les patients qui présentent des symptômes tels qu'une douleur thoracique d'effort, une syncope inexplicée ou tout autre symptôme évoquant la présence d'un trouble cardiaque pendant le traitement du TDAH doivent subir une évaluation cardiaque dans les plus brefs délais.

Fatigue

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement des états de fatigue normaux.

Renseignements destinés aux patients

Il faut avertir les patients que les comprimés TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doivent pas être mâchés, divisés ou écrasés, mais plutôt avalés entiers avec de l'eau ou un autre liquide. Les renseignements destinés aux patients sont fournis dans la troisième partie de cette monographie, intitulée **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**. Afin de s'assurer que le patient utilise les comprimés TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C de manière sécuritaire et que ceux-ci soient efficaces, les **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR** doivent lui être expliqués.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Pour connaître les résultats obtenus chez les animaux de laboratoire, reportez-vous aux sections intitulées **TOXICOLOGIE – Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène** et **Reproduction et développement** dans la deuxième partie de cette monographie.

Appareil cardiovasculaire

Maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires préexistantes

Les stimulants du SNC doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire préexistante, auquel cas on doit tenir compte des facteurs de risque prédictifs propres à ces affections. On doit en outre vérifier la présence de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire préexistante ou sous-jacente avant le début du traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C, puis surveiller le patient tout au long du traitement, afin de dépister l'émergence d'une nouvelle affection cardiaque ou cérébrale.

Hypertension et autres affections cardiovasculaires

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une légère hypertension ou une autre affection cardiovasculaire. On doit vérifier la tension artérielle à intervalles appropriés chez les patients recevant TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C, en particulier chez ceux qui font de l'hypertension. Dans le cadre d'essais cliniques menés chez des enfants dans des écoles-laboratoires (études n^{os} 1 et 2), l'administration de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée et l'administration de méthylphénidate *tid* ont toutes deux fait augmenter la fréquence cardiaque au repos de 2 à 6 battements par minute (bpm) en moyenne, et elles ont entraîné une hausse moyenne de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) d'environ 1 à 4 mmHg au cours de la journée (par rapport au placebo). De même, par suite de l'administration de doses de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée allant jusqu'à 72 mg, une variation de la

PAD et de la PAS moyennes a été observée dans l'étude à double insu contrôlée par placebo chez les adultes (étude n° 5). Une augmentation statistiquement significative ($p < 0,05$) de la PAD et de la PAS en position verticale a été observée au cours de la première semaine chez les patients ayant reçu 72 mg de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (augmentation moyenne, par rapport aux valeurs initiales, de 2,0 mm Hg de la PAD en position verticale et de 4,0 mm Hg de la PAS en position verticale et en supination), mais tel ne fut pas le cas lors des mesures ultérieures. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence cardiaque a été observée dans tous les groupes sous chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (18 mg, 36 mg et 72 mg), par rapport à la valeur initiale (intervalle d'augmentation moyenne de 2,0 à 10,6 bpm). La prudence est donc de mise lorsqu'on traite des patients atteints d'une affection sous-jacente qui pourrait être aggravée par une augmentation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque, p. ex. ceux qui souffrent d'hypertension préexistante, d'insuffisance cardiaque ou qui ont récemment eu un infarctus du myocarde.

Dépendance/tolérance

Pharmacodépendance

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C doit être administré avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de pharmacodépendance ou d'alcoolisme. L'usage abusif de ce médicament pendant une longue période peut entraîner une tolérance marquée et une dépendance psychologique accompagnées 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 du patient s'impose durant le sevrage, car après un usage abusif, la privation du médicament peut faire apparaître une dépression (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Administration**). En outre, même en cas d'usage thérapeutique, la privation après une période d'utilisation prolongée peut faire resurgir un trouble sous-jacent jusque-là masqué, ce qui peut nécessiter un suivi du patient.

Système endocrinien/métabolisme

Suppression de la croissance à long terme

On ne dispose pas de données suffisantes à l'heure actuelle sur l'innocuité de l'utilisation à long terme du méthylphénidate chez les enfants. Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie entre l'utilisation prolongée de stimulants et la suppression de la croissance (c.-à-d. gain pondéral ou augmentation de la taille) chez les enfants, des cas ont été signalés. Par conséquent, on doit surveiller attentivement les patients qui ont besoin d'un traitement prolongé. En cas de croissance ou de gain pondéral inférieurs aux valeurs prévues, le traitement doit être interrompu.

Appareil digestif

Risque d'obstruction gastro-intestinale

Étant donné que les comprimés TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne changent pas beaucoup de forme dans les voies digestives, on ne doit pas les prescrire aux patients qui présentent une sténose gastro-intestinale préexistante (de nature pathologique ou iatrogène, telle que maladie inflammatoire de l'intestin, syndrome de l'intestin court causé par des adhérences ou une diminution du temps de transit, antécédents de péritonite, mucoviscidose, pseudo-obstruction

intestinale chronique ou diverticule de Meckel). De cas rares de symptômes d'obstruction consécutifs à l'ingestion d'autres médicaments sous forme de préparation non déformable à libération contrôlée ont été signalés chez des patients présentant une sténose connue. De très rares cas de symptômes obstructifs associés à l'utilisation de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée ont été signalés chez des patients qui ne présentaient pas de sténose gastro-intestinale connue. Étant donné que TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C est une préparation à libération contrôlée, cet agent ne doit être prescrit qu'à des patients capables d'avaler des comprimés entiers (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Administration**).

Neurologie

Troubles vasculaires cérébraux

Des troubles vasculaires cérébraux (y compris vascularite cérébrale et hémorragie cérébrale) ont été signalés avec l'utilisation du chlorhydrate de méthylphénidate. Au cours du traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate, il convient d'envisager un diagnostic de troubles vasculaires cérébraux chez tout patient qui présente de nouveaux symptômes neurologiques évoquant une ischémie cérébrale. Ces symptômes pourraient comprendre des céphalées intenses, une faiblesse ou une paralysie unilatérale de même que des problèmes de coordination, de vision, d'élocution, de langage ou de mémoire. Si un trouble vasculaire cérébral est soupçonné pendant le traitement, cesser immédiatement l'administration de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C. Un diagnostic précoce peut orienter le traitement subséquent (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Le traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C n'est pas recommandé chez les patients ayant des troubles vasculaires cérébraux préexistants (p. ex. anévrisme, malformations/anomalies vasculaires).

Convulsions

Selon certaines données cliniques, le méthylphénidate pourrait abaisser le seuil épiléptogène chez les patients qui ont des antécédents de convulsions ainsi que chez les patients qui ont des antécédents d'anomalies de l'ÉEG sans convulsions et, dans de très rares cas, il pourrait en être de même en l'absence d'antécédents de convulsions ou de signes électroencéphalographiques de convulsions. En cas de convulsions avérées ou soupçonnées, on doit cesser l'administration du médicament.

Tics moteurs et verbaux et aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette

Les stimulants du système nerveux central (SNC), dont le méthylphénidate, ont été associés à la survenue ou à l'exacerbation de tics moteurs et verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été signalée. On recommande donc d'évaluer les antécédents familiaux du patient avant de commencer l'administration du méthylphénidate, et de vérifier, au moyen d'une évaluation clinique, si ce dernier présente des tics ou est atteint du syndrome de Gilles de la Tourette. On recommande aussi une surveillance régulière, lors de chaque ajustement posologique et de chaque visite, afin de déceler la survenue ou l'aggravation de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette durant le traitement par le méthylphénidate. Si l'état clinique le commande, le traitement sera interrompu (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets**

indésirables observés au cours des essais cliniques, Effets indésirables observés au cours d'essais sur l'innocuité à long terme).

Effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines

Les stimulants peuvent altérer la capacité du patient à se servir de machines dangereuses ou à conduire un véhicule. On doit donc les mettre en garde d'attendre d'être raisonnablement certains que TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C n'affecte pas leurs capacités avant d'effectuer de telles tâches.

Ophthalmologie

Augmentation de la pression intraoculaire et glaucome

On a signalé des cas d'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) et de glaucome associés à un traitement par le méthylphénidate. TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C est contre-indiqué chez les patients ayant un glaucome (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Psychiatrie

Psychose préexistante

L'administration de stimulants peut exacerber les symptômes de trouble du comportement et de la pensée chez les patients qui ont des troubles psychotiques préexistants.

Dépistage du trouble bipolaire chez les patients

Étant donné le risque d'induction d'un épisode mixte ou maniaque chez les patients présentant un trouble bipolaire concomitant, une prudence particulière s'impose lorsqu'on utilise des agents stimulants pour traiter le TDAH chez de tels patients. Avant de commencer un traitement par un agent stimulant chez un patient présentant des symptômes comorbides de dépression, on doit déterminer adéquatement si ce dernier est à risque de trouble bipolaire; pour ce faire, le médecin recueillera une anamnèse psychiatrique détaillée, comprenant entre autres des renseignements sur les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Émergence de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

L'administration de doses normales de stimulants peut entraîner l'émergence de symptômes psychotiques ou maniaques pendant le traitement, comme des hallucinations, des pensées délirantes ou des épisodes maniaques, chez des enfants et des adolescents sans antécédents de trouble psychotique ou maniaque. Une possible relation de cause à effet avec le stimulant doit être envisagée si tels symptômes apparaissent, auquel cas l'interruption du traitement pourrait être justifiée. L'analyse d'un groupe d'études de courte durée contrôlées par placebo montre que de tels symptômes ont été observés chez environ 0,1 % des patients traités par des stimulants (4 patients sur 3482 ayant présenté des symptômes après avoir reçu des doses normales de méthylphénidate ou d'amphétamines pendant plusieurs semaines) comparativement à aucun patient chez ceux ayant reçu le placebo.

Agressivité

Les enfants et les adolescents souffrant de TDAH ont souvent un comportement agressif ou hostile; pareil comportement a été signalé dans les essais cliniques ainsi que dans les comptes

rendus de pharmacovigilance portant sur certains agents indiqués pour le traitement du TDAH. Bien qu'il n'existe pas de preuve systématique que les stimulants entraînent des comportements agressifs ou hostiles, on doit quand même surveiller l'apparition de signes d'agressivité ou d'hostilité chez les patients qui commencent un traitement contre le TDAH.

Agressivité, anxiété et agitation

Un comportement agressif, une anxiété marquée ou de l'agitation sont souvent observés chez les patients atteints de TDAH et ont été signalés chez les patients traités par le chlorhydrate de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**). L'anxiété a entraîné l'arrêt de la prise du chlorhydrate de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée chez certains patients. Il est recommandé de surveiller les patients qui commencent un traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C pour évaluer l'apparition, ou l'aggravation, de comportements agressifs, d'une anxiété marquée ou d'une agitation, auquel cas considérer l'arrêt du méthylphénidate.

Comportement et idées suicidaires

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire chez des patients traités par des médicaments contre le TDAH, y compris des cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et, très rarement, de suicide. Le mécanisme qui est à l'origine de ce risque n'est pas connu. Le TDAH et ses affections concomitantes pourraient être associés à un risque accru d'idées et/ou de comportement suicidaires.

Il est donc recommandé que les soignants et les médecins de patients traités par des médicaments contre le TDAH surveillent l'apparition de signes de comportement suicidaire, y compris au début du traitement, et lors de l'optimisation de la posologie et de l'arrêt du traitement. On doit encourager les patients à signaler à leur professionnel de la santé toute pensée ou tout sentiment qui les bouleversent. Les patients qui présentent des idées et un comportement suicidaires au cours du traitement doivent être évalués immédiatement. Le médecin doit instaurer le traitement approprié de l'affection psychiatrique sous-jacente et envisager de modifier le schéma thérapeutique du TDAH (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**).

Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est une affection rare, mais potentiellement mortelle, qui résulte de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques. Des cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés après l'administration concomitante de méthylphénidate et de médicaments sérotoninergiques, comme 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 médicaments sérotoninergiques courants se trouvent les antidépresseurs tricycliques (ATC), les agonistes des récepteurs 5-HT₁ de la sérotonine (triptans) et les antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT₃. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants : modifications de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, délirium et coma), instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, tension artérielle labile, étourdissements, diaphorèse, bouffées de chaleur, hyperthermie), symptômes neuromusculaires (p. ex. tremblements, rigidité, myoclonie, hyperréflexie, incoordination), convulsions et/ou

symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhées). Si l'administration concomitante de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C et d'un médicament sérotoninergique s'avère nécessaire, il importe de savoir reconnaître rapidement les symptômes de syndrome sérotoninergique afin de cesser immédiatement l'administration de méthylphénidate et de l'agent sérotoninergique, et d'instaurer le traitement adéquat (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Fonction sexuelle et reproduction

Priapisme

Des cas d'érections prolongées et douloureuses exigeant des soins médicaux immédiats (notamment une intervention chirurgicale dans certains cas) ont été signalés tant chez des enfants que chez des adultes utilisant des préparations de méthylphénidate, y compris le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**). Le priapisme peut se manifester un certain temps après le début du traitement par le méthylphénidate, souvent à la suite d'une augmentation de la dose. Des cas de priapisme sont également apparus pendant une période de sevrage du méthylphénidate (congé thérapeutiques ou abandon du traitement). Les patients qui ont des érections anormalement longues ou des érections douloureuses et fréquentes doivent obtenir des soins médicaux immédiatement.

Appareil vasculaire

Vasculopathie périphérique, y compris phénomène de Raynaud

Les stimulants utilisés pour traiter le TDAH, tels que les préparations de méthylphénidate, sont associés à des vasculopathies périphériques, y compris le phénomène de Raynaud. Les signes et les symptômes sont habituellement intermittents et légers; toutefois, il peut y avoir des séquelles dans de très rares cas, dont une ulcération digitale et/ou une décomposition des tissus mous.

Dans les rapports de pharmacovigilance, les effets de la vasculopathie périphérique, y compris le phénomène de Raynaud, ont été observés à différents moments et à des doses thérapeutiques dans tous les groupes d'âge durant le traitement. Les signes et symptômes diminuent généralement après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement. Il faut examiner minutieusement toute modification des doigts durant le traitement du TDAH par des stimulants. Une évaluation clinique plus poussée (p. ex. orientation en rhumatologie) pourrait être appropriée chez certains patients.

Populations et cas particuliers

Femmes enceintes : Le chlorhydrate de méthylphénidate, a-t-on montré, possède des effets tératogènes à la dose de 200 mg/kg/jour chez le lapin, dose qui est environ 100 fois plus élevée que la dose maximale recommandée en mg/kg chez l'humain, ou environ 40 fois plus élevée lorsqu'exprimée en mg/m². Selon une étude sur la reproduction menée chez le rat, l'administration de doses orales allant jusqu'à 30 mg/kg/jour — soit environ 15 et 3 fois plus que la dose maximale de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée recommandée en mg/kg ou en mg/m² chez l'humain — n'entraîne aucun effet nocif manifeste chez le fœtus. D'après l'ASC, l'exposition plasmatique approximative au méthylphénidate et à son principal

métabolite, l'acide α -phényl-2-pipéridinacétique (APPA), était environ deux fois plus élevée chez les rates gravides que chez des volontaires ou des patients ayant reçu du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée à la dose maximale recommandée.

Comme aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes, TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doit être utilisé durant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : Le méthylphénidate a été détecté dans le lait humain. D'après des échantillons de lait maternel provenant de cinq mères, les concentrations du méthylphénidate dans le lait humain ont mené à des doses chez les nourrissons comprises entre 0,16 % et 0,7 % de la posologie maternelle ajustée en fonction du poids, et un rapport de concentrations lait/plasma maternel variant entre 1,1 et 2,7 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). La prudence est de mise si TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C est administré à une femme qui allaite.

Selon un rapport de cas, un nourrisson a présenté une perte de poids d'importance non précisée durant la période d'exposition au médicament; il a repris le poids perdu et a continué à en prendre une fois que la mère a cessé son traitement par le méthylphénidate. On ne peut donc pas exclure un risque chez les enfants allaités. Il faut choisir entre l'allaitement et le traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C en s'appesantissant les avantages de l'allaitement pour l'enfant et ceux du traitement pour la mère.

Enfants (< 6 ans)

Étant donné que son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez les moins de 6 ans, TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doit pas être utilisé chez ces patients. Les effets à long terme du méthylphénidate chez les enfants n'ont pas été établis adéquatement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien/métabolisme**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

En cas de traitement prolongé, on recommande d'effectuer des épreuves de laboratoire périodiques comprenant entre autres le dosage des enzymes hépatiques et l'évaluation des paramètres hématologiques, dont l'hémogramme, la formule leucocytaire et la numération plaquettaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les

renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Le programme de mise au point du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée comprenait la participation de 321 enfants et de 305 adultes aux essais contrôlés par placebo à double insu, et de 3590 enfants et adultes aux essais cliniques ouverts. Les patients qui ont participé à ces essais ont reçu du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée à des doses de 18, 36, 54 ou 72 mg/jour. Enfants, adolescents et adultes atteints de TDAH ont été évalués dans cinq essais cliniques contrôlés par placebo (études n^{os} 1, 2 et 3 chez les enfants; étude n^o 4 chez les adolescents; étude n^o 5 chez les adultes), trois essais cliniques ouverts et deux prolongations ouvertes. Un nombre limité d'adolescents et d'adultes ont reçu du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en doses de 72 mg/jour (n = 85) et 90 mg/jour (n = 41), respectivement. L'innocuité a été évaluée d'après l'observation des effets indésirables ainsi que d'après les résultats des examens physiques, la collecte des signes vitaux, la mesure du poids, les analyses de laboratoire et l'ÉCG.

Les effets indésirables survenus pendant le traitement ont été relevés principalement par interrogation, et comme les chercheurs les ont consignés en utilisant une terminologie de leur choix, il n'est par conséquent pas possible de fournir une estimation significative de la proportion de patients ayant subi tel ou tel effet secondaire sans d'abord les regrouper dans un nombre limité de catégories standardisées. C'est pourquoi, dans les tableaux ci-après, les effets indésirables observés ont été classés d'après la terminologie COSTART, sauf pour ce qui est de ceux de l'étude n^o 5, pour lesquels on a utilisé la terminologie MedDRA.

Les fréquences indiquées représentent la proportion de patients chez qui l'effet indésirable correspondant s'est produit au moins une fois au cours du traitement. Ont été considérés comme survenant en cours de traitement les effets s'étant aggravés après l'évaluation initiale ou ceux qui n'avaient jamais été observés jusqu'alors.

Effets indésirables ayant mené à l'interruption du traitement

Essais contrôlés par placebo

Tristesse, labilité émotionnelle et augmentation des tics ont été les effets secondaires ayant respectivement mené à l'arrêt du traitement chez 1 des 106 patients (0,9 %) traités par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée dans l'essai à groupes parallèles de 4 semaines contrôlé par placebo (étude n^o 3), chez 1 des 107 patients (0,9 %) recevant du méthylphénidate trois fois par jour et chez 1 des 99 patients (1,0 %) sous placebo.

Aucun des 87 patients (0 %) ayant reçu du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée n'a abandonné le traitement en raison d'effets indésirables au cours de la phase contrôlée par placebo d'un essai clinique de deux semaines mené chez des adolescents (étude n^o 4), tandis que parmi les 90 patients à avoir reçu le placebo, l'un d'entre eux (1,1 %) l'a interrompu à cause d'une irritabilité émotionnelle accrue.

Au cours de la phase contrôlée par placebo de cinq semaines d'un essai mené chez des adultes (étude n^o 5), la proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison d'effets secondaires

a été de 0 % (0/96) dans le groupe sous placebo, tandis que dans les groupes sous chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, elle s'est établie à 1,0 % (1/101) chez les patients ayant reçu la dose de 18 mg, à 2,9 % (3/102) chez ceux ayant reçu la dose de 36 mg et à 7,8 % (8/102) chez ceux qui prenaient 72 mg.

Essais ouverts

Dans les études ouvertes n^{os} 6 et 7 (l'une d'une durée de ≤ 27 mois chez des enfants de 6 à 13 ans et l'autre d'une durée de ≤ 9 mois chez des enfants, des adolescents et des adultes) sur l'innocuité à long terme du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, 6,7 % (101/1514) des patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement dans plus de 0,5 % des cas comprennent l'insomnie (1,5 %), les secousses musculaires (tics)(1,0 %), la nervosité (0,7 %), la labilité émotionnelle (0,7 %), les douleurs abdominales (0,7 %) et l'anorexie (0,7 %).

Effets indésirables observés chez des patients traités par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée

Le tableau 1.1 présente la fréquence des effets indésirables apparus au cours du traitement pendant l'étude à groupes parallèles contrôlée par placebo d'une durée de quatre semaines menée auprès d'enfants atteints de TDAH et recevant une dose de 18, 36 ou 54 mg *qd* de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée. Ne sont présentés dans ce tableau que les effets survenus chez au moins 1 % des patients traités par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, par le chlorhydrate de méthylphénidate, ou encore par un placebo.

Tableau 1.1 – Fréquence (%) des effets indésirables apparus en cours de traitement¹ dans un essai clinique contrôlé par placebo de 4 semaines sur l'utilisation du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée chez les enfants.

Appareil ou système	Terme utilisé de préférence ²	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée <i>qd</i> (n = 106)	Chlorhydrate de méthylphénidate <i>tid</i> (n = 107)	Placebo (n = 99)
Ensemble de l'organisme	Céphalées	14	6	10
	Douleurs abdominales	7	6	1
	Aggravation des symptômes	2	2	2
Digestif	Vomissements	4	2	3
	Anorexie	4	0	0
Nerveux	Insomnie	4	1	1
	Étourdissements	2	0	0
Respiratoire	Infection des voies respiratoires supérieures	8	7	5
	Augmentation de la toux	4	8	2
	Pharyngite	4	4	3
	Sinusite	3	1	0

¹Effet survenu chez au moins 1 % des patients traités par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, quelle qu'en ait été la cause. Toute fréquence supérieure à 1 % a été arrondie au nombre entier le plus près.

²Termes COSTART.

Le tableau 1.2 présente une liste des effets indésirables survenus au cours du traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée lors d'un essai de 2 semaines contrôlé par placebo (étude n° 4), dans le cadre duquel des adolescents souffrant de TDAH ont reçu des doses de 18, 36, 54 ou 72 mg/jour.

Tableau 1.2 – Fréquence (%) des effets indésirables¹ survenus au cours du traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée lors d'un essai contrôlé par placebo de 2 semaines mené chez des adolescents.

Appareil ou système	Terme utilisé de préférence ²	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée <i>qd</i> (n = 87)	Placebo (n = 90)
Ensemble de l'organisme	Douleurs abdominales	2	2
	Blessure accidentelle	6	3
	Réaction allergique	1	0
	Asthénie	2	2
	Douleurs thoraciques	1	0
	Fièvre	3	0
	Syndrome grippal	1	0
	Céphalées	9	8
	Infection	1	6
	Douleur	1	1
Digestif	Anorexie	2	0
	Diarrhée	2	0

Appareil ou système	Terme utilisé de préférence ²	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée <i>qd</i> (n = 87)	Placebo (n = 90)
	Dyspepsie	1	0
	Troubles gastro-intestinaux	1	0
	Augmentation de l'appétit	1	0
	Nausées	1	2
	Caries dentaires	1	0
	Vomissements	3	0
Locomoteur	Myalgie	1	0
Nerveux	Agitation	1	0
	Anxiété	1	0
	Étourdissements	1	0
	Insomnie	4	0
	Névrose	1	1
	Tremblements	1	0
Respiratoire	Pharyngite	2	1
	Rhinite	3	2
Génito-urinaire	Dysménorrhée	2	0

¹Effet survenu chez au moins 1 % des patients traités par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, quelle qu'en ait été la cause. Toute fréquence supérieure à 1 % a été arrondie au nombre entier le plus près.

²Termes COSTART.

Le tableau 1.3 présente une liste des effets indésirables survenus au cours du traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée lors d'un essai de 5 semaines contrôlé par placebo (étude n° 5), dans le cadre duquel des adultes souffrant de TDAH ont reçu des doses de 18, 36, ou 72 mg/jour.

Tableau 1.3 – Fréquence (%) des effets indésirables¹ survenus au cours du traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée lors d'un essai contrôlé par placebo de 5 semaines mené chez des adultes.

Système ou appareil	Terme utilisé de préférence ²	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée			Placebo <i>qd</i> (n = 96)
		18 mg <i>qd</i> (n = 101)	36 mg <i>qd</i> (n = 102)	72 mg <i>qd</i> (n = 102)	
Troubles cardiaques	Palpitations	2	5	5	0
	Tachycardie	4	5	8	0
Troubles auriculaires et labyrinthiques	Vertiges	2	3	2	0
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales hautes	4	2	2	5
	Diarrhée	3	1	4	5
	Xérostomie	8	7	21	2
	Hémorroïdes	0	0	4	0
Troubles généraux et anomalies au point	Nausées	8	16	15	4
	Fatigue	4	4	6	6

Système ou appareil	Terme utilisé de préférence ²	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée			Placebo <i>qd</i> (n = 96)
		18 mg <i>qd</i> (n = 101)	36 mg <i>qd</i> (n = 102)	72 mg <i>qd</i> (n = 102)	
d'administration					
Infections ou infestations	Grippe	4	2	2	3
	Rhinopharyngite	7	8	4	9
Examens	Diminution du poids	3	8	11	5
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	20	22	34	7
Troubles du système nerveux	Confusion	0	3	1	0
	Étourdissements	6	10	9	7
	Céphalées	26	21	17	18
	Insomnie initiale	3	2	5	2
	Insomnie	12	12	17	7
	Migraine	0	1	3	3
	Paresthésie	3	1	1	0
	Tremblements	1	1	7	1
Troubles psychiques	Agressivité	2	3	2	1
	Agitation	0	1	3	1
	Anxiété	3	5	8	1
	TDAH	0	0	4	0
	Humeur dépressive	6	3	5	1
	Dépression	0	3	4	1
	Irritabilité	4	4	9	1
	Nervosité	0	3	8	1
	Impatiences	0	2	6	0
	Tension	0	3	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Douleur pharyngolaryngée	2	0	4	1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Hyperhidrose	5	3	8	1
Troubles vasculaires	Hypertension	0	1	4	4

¹Effet survenu chez au moins 2 % des patients traités par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, quelle qu'en ait été la cause. Les valeurs ont été arrondies au nombre entier le plus près.

²Termes MedDRA.

Effets indésirables observés au cours d'essais sur l'innocuité à long terme

Le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée a fait l'objet de deux études ouvertes à long terme (n = 1514), soit une étude d'au plus 27 mois menée chez des enfants de 6 à 13 ans, et une autre étude d'au plus 9 mois menée chez des enfants, des adolescents et des adultes. Du point de vue de leur nature et de leur fréquence, les effets secondaires observés dans ces études étaient semblables à ceux observés dans les essais à court terme. Classés par appareil ou système et regroupés d'après leur fréquence, les effets indésirables du tableau 1.4 ci-après sont présentés selon la terminologie COSTART.

Tableau 1.4 – Effets indésirables observés au cours d’essais sur l’innocuité à long terme.

Fréquence	Très fréquent		Fréquent		Peu fréquent
Appareil ou système	> 10 % – < 50 %	5 % – 10 %	< 5 % et ≥ 1 %		< 1 %
Ensemble de l’organisme	Céphalées	Blessure accidentelle, douleurs abdominales, fièvre	Syndrome grippal, réaction allergique, infection, aggravation des symptômes, douleur, douleurs dans les membres, dorsalgie		Intervention chirurgicale, surdosage accidentel, douleur thoracique, kyste, infection fongique, réaction de photosensibilité, malaise, asthénie, douleur cervicale
Cardiovasculaire			Hypertension		troubles cardiovasculaires, tachycardie, migraine
Digestif		Anorexie, vomissements	Gastro-entérite, diarrhée, nausées, dyspepsie		troubles rectaux, gastrite, augmentation de l’appétit, nausées et vomissements, abcès périodontique, troubles linguaux, troubles dentaires, constipation
Endocrinien					Diabète sucré
Sanguin et lymphatique					Ecchymoses, pétéchies, lymphadénopathie
Métabolisme et nutrition			Réduction du poids		Déshydratation
Locomoteur			Myalgie		Arthralgie, crampes dans les jambes
Nerveux	Insomnie		Secousses musculaires, nervosité, labilité émotionnelle, anxiété, dépression, somnolence, hostilité, étourdissements		Apathie, névrose, hallucinations, troubles de l’élocution, troubles du sommeil, tremblements, pensées anormales, rêves étranges
Respiratoire	Infection des voies respiratoires supérieures	Pharyngite, augmentation de la toux, rhinite	Sinusite, troubles respiratoires, asthme, bronchite, épistaxis		Dyspnée, pneumonie, altération de la voix, laryngite
Peau			Éruptions cutanées, dermatite de contact		Éruptions pustuleuses, urticaire, eczéma, prurit, néoplasme cutané bénin, acné, alopecie, troubles unguéaux, psoriasis, herpès simplex
Organes sensoriels		Otite moyenne	Conjonctivite		Troubles

Fréquence	Très fréquent	Fréquent		Peu fréquent
Appareil ou système	> 10 % – < 50 %	5 % – 10 %	< 5 % et ≥ 1 %	< 1 %
Génito-urinaire				auriculaires, diplopie, otalgie Albuminurie, pollakiurie, infection des voies urinaires, miction impérieuse

Tics

La fréquence globale de tics (secousses musculaires) observée chez les enfants dans deux études ouvertes à long terme s'est élevée à 4,3 % (48 sujets sur 1109). De 3 % au départ, la fréquence des tics a augmenté à 5 % au bout d'un mois dans une étude, après quoi elle n'a plus varié. Les patients ont été traités pendant 10,3 mois en moyenne, certains ayant reçu le produit jusqu'à 27 mois durant.

Au cours d'une étude à long terme au cours de laquelle les patients ont été traités jusqu'à 9 mois durant, la fréquence de tics a été de 0,4 % chez les adolescents (1 patient sur 269) et de 0,7 % chez les adultes (1 patient sur 136).

Essais ouverts menés chez l'adulte

En plus des effets indésirables énumérés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été signalés par des adultes traités par du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée dans le cadre de cinq essais cliniques ouverts ayant duré jusqu'à 1 an.

Tableau 1.5 – Effets indésirables signalés par des sujets traités par du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée dans le cadre de cinq essais cliniques ouverts menés chez l'adulte

Fréquence	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence
Appareil ou système	> 10 % – < 50 %	5 % – 10 %	< 5 % et ≥ 1 %	< 1 %
Troubles sanguins et du système lymphatique				leucopénie
Troubles cardiaques			palpitations	
Troubles oculaires			vision brouillée	trouble de l'accommodation, sécheresse oculaire
Troubles digestifs	sécheresse de la bouche		douleur abdominale haute, gêne abdominale	
Troubles généraux et complications au point d'administration		irritabilité, fatigue	Sentiment d'agitation, pyrexie	soif
Infections et infestations		rhinopharyngite		
Examens		hausse de la tension artérielle, accélération de la fréquence cardiaque		hausse du taux d'alanine aminotransférase
Troubles du métabolisme et de	perte d'appétit			

Fréquence	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence
Appareil ou système	> 10 % – < 50 %	5 % – 10 %	< 5 % et ≥ 1 %	< 1 %
la nutrition				
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			spasmes musculaires, rigidité musculaire	
Troubles du système nerveux			hyperactivité psychomotrice, paresthésie céphalées de tension, sédation, léthargie	
Troubles psychiatriques		nervosité psychomotrice	agitation, humeur dépressive, insomnie initiale, baisse de la libido labilité affective, agressivité, colère, bruxisme, hypervigilance, altération de l'humeur, sautes d'humeur, crise de panique, pleurs faciles, tension, état confusionnel	
Troubles du système reproducteur et des seins			dysfonction érectile	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			douleur oropharyngée	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			hyperhidrose	
Troubles vasculaires			bouffées de chaleur	

Tous les essais cliniques (y compris les essais ouverts menés auprès d'adultes et d'enfants)
La logorrhée est un effet indésirable qui a été peu fréquemment observé.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables observés après la commercialisation du méthylphénidate à libération prolongée sont présentés au tableau 1.6.

Pour chaque effet, la fréquence est indiquée en fonction des définitions suivantes :

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥ 1/100 à < 1/10
Peu fréquent	≥ 1/1000 à < 1/100
Rare	≥ 1/10 000 à < 1/1000
Très rare	< 1/10 000, y compris les cas isolés

Tableau 1.6 – Effets indésirables observés depuis la commercialisation du méthylphénidate à libération prolongée

Troubles sanguins et lymphatiques

Très rares Pancytopenie, thrombocytopénie, purpura thrombopénique, anémie aplasique

Troubles cardiaques

Très rare Arythmie

Troubles du système immunitaire

Rares Réactions d'hypersensibilité, telles qu'œdème de Quincke, réactions anaphylactiques, enflure auriculaire, affections bulleuses, affections exfoliatives, urticaire, prurit non classifié ailleurs, éruption cutanée, éruptions et exanthème non classifiés ailleurs, maladie sérique

Troubles psychiatriques

Très rares Désorientation, hallucinations, hallucinations auditives, hallucinations visuelles, manie, suicide, idées suicidaires, tentative de suicide, trouble psychotique, logorrhée, troubles de la libido

Troubles du système nerveux

Très rares Convulsions, convulsions tonico-cloniques, dyskinésie

Très rares Troubles vasculaires cérébraux (y compris vascularite cérébrale, hémorragie cérébrale, artérite cérébrale et occlusion vasculaire cérébrale)

Troubles oculaires

Très rares Diplopie, mydriase, troubles de la vision

Troubles cardiaques

Très rares Angine de poitrine, bradycardie, extrasystoles, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires

Troubles vasculaires

Très rare Phénomène de Raynaud

Troubles hépatobiliaires

Très rares Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline, hausse du taux sanguin de bilirubine, hausse des enzymes hépatiques, lésions hépatocellulaires, insuffisance hépatique aiguë

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Très rares Alopécie, érythème, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très rares Arthralgie, myalgie, secousses musculaires

Troubles du système reproducteur et des seins

Très rare Priapisme

Troubles généraux et complications au point d'administration

Rare Baisse de la réponse thérapeutique

Très rares Douleur thoracique, malaise thoracique, diminution de l'effet du médicament, hyperpyrexie, mort subite d'origine cardiaque

Examens

Très rares Baisse de la numération plaquettaire, anomalie de la numération leucocytaire

Troubles digestifs

Très rare Pancréatite

Troubles endocriniens

Très rare Hypoglycémie

Effets indésirables observés avec d'autres préparations de chlorhydrate de méthylphénidate

Les effets indésirables les plus fréquents qui ont été signalés avec l'emploi d'autres préparations de méthylphénidate sont la nervosité et l'insomnie. Les autres réactions observées comprennent les manifestations suivantes : hypersensibilité (éruptions cutanées, urticaire, fièvre, arthralgie, dermatite exfoliative, érythème polymorphe avec signes histopathologiques de vascularite nécrosante, et purpura thrombocytopénique entre autres), anorexie, nausées, étourdissements,

céphalées, dyskinésie, somnolence, augmentation ou diminution de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, tachycardie, angine, douleurs abdominales et diminution pondérale au cours d'un traitement prolongé. De rares cas de syndrome de Gilles de la Tourette ont été signalés. Des cas de psychose toxique ont également été signalés. Bien qu'aucune relation de cause à effet avec le médicament n'ait été clairement définie, les réactions suivantes ont été signalées chez certains patients : anomalies de la fonction hépatique (p. ex. coma hépatique), cas isolés d'artérite et(ou) d'occlusion cérébrale, leucopénie et(ou) anémie, dépression transitoire de l'humeur et cas peu nombreux d'alopécie. Des cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés à la suite de la coadministration de méthylphénidate et de médicaments sérotoninergiques. De très rares comptes rendus font état de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et, dans la plupart des cas, les patients recevaient également un autre traitement associé au SMN. Un compte rendu unique fait état d'une réaction évoquant le SMN observée 45 minutes après la prise d'une première dose de venlafaxine par un enfant de dix ans qui était sous méthylphénidate depuis environ 18 mois. On ignore si cette réaction constitue une interaction médicament-médicament, s'il s'agit d'une réponse à l'un ou l'autre des deux agents ou encore si elle relève d'une autre cause.

Comportement et idées suicidaires

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire chez des patients traités par des médicaments contre le TDAH, y compris des cas de suicide, de tentatives de suicide et d'idées suicidaires. D'après ces rapports, une affection concomitante pourrait avoir contribué à la manifestation dans certains cas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Comportement et idées suicidaires**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'alcool pouvant exacerber les effets secondaires des agents psychoactifs sur le SNC, les patients sous TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C devraient éviter d'en consommer pendant le traitement.

Compte tenu de l'augmentation possible de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C doit être employé avec prudence chez les patients qui reçoivent également d'autres agents ayant une action pharmacologique semblable.

Interactions médicament-médicament

En raison de possibles augmentations de la tension artérielle, le chlorhydrate de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée doit être utilisé avec prudence avec les agents vasopresseurs (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypertension et autres affections cardiovasculaires**).

Inhibition du métabolisme des médicaments par le méthylphénidate

D'après certaines études pharmacologiques menées chez l'être humain, le méthylphénidate peut inhiber le métabolisme des anticoagulants coumariniques (p. ex. warfarine), des

anticonvulsivants (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, primidone) et de certains antidépresseurs (tricycliques et ISRS). Il peut donc être nécessaire de rajuster à la baisse la posologie de ces agents chez les patients qui reçoivent du méthylphénidate en concomitance. De même, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie et de surveiller les concentrations plasmatiques des autres médicaments (ou le temps de coagulation dans le cas de la coumarine) au moment de commencer ou d'interrompre un traitement concomitant par le méthylphénidate.

Antipsychotiques

Une action prédominante du méthylphénidate étant d'augmenter les taux extracellulaires de dopamine, le chlorhydrate de méthylphénidate peut être associé à des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est coadministré avec certains antipsychotiques. La prudence est de mise chez les patients qui prennent TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C et un antipsychotique en même temps, car des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance ou lorsque la posologie de l'un ou des deux médicaments est ajustée.

Médicaments sérotoninergiques

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés à la suite de la coadministration de méthylphénidate et de médicaments sérotoninergiques. Si l'administration concomitante de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C et d'un médicament sérotoninergique s'avère nécessaire, il importe de savoir reconnaître rapidement les symptômes de syndrome sérotoninergique. Si un syndrome sérotoninergique est soupçonné, il faut arrêter la prise de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C dès que possible.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée pendant un traitement par un IMAO, de même que pendant les 14 jours suivant l'interruption d'un tel traitement (car une crise hypertensive pourrait se produire en cas contraire). La même précaution s'applique dans le cas de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Clonidine

De graves réactions indésirables, y compris la mort subite, ont été signalées par suite de l'administration concomitante de clonidine. Cependant, aucun lien de causalité n'a pu être établi avec cette association de médicaments dans ces cas particuliers, parce que les données étaient insuffisantes.

Interactions médicament-aliments

Il n'existe pas d'interactions connues entre les aliments et le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée.

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C doit commencer à la plus faible dose possible. Étant donné que la réponse au chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée varie grandement d'un patient à l'autre, la posologie doit ensuite être individualisée progressivement, jusqu'à l'obtention de la plus faible dose efficace.

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doit pas être employé chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire symptomatique et, de manière générale, on devrait s'abstenir de l'utiliser chez les patients qui ont une anomalie cardiaque structurale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Enfants : En théorie, tous les médicaments utilisés pour le traitement du TDAH peuvent faire augmenter le risque de mort subite (cardiaque). Bien qu'il n'existe pas de données qui confirment que les médicaments utilisés pour le traitement du TDAH entraînent bel et bien une augmentation du risque de mort subite (cardiaque), les médecins qui prescrivent ce type d'agents doivent tenir compte de cette possibilité.

Tous les agents possédant des effets sympathomimétiques prescrits pour la prise en charge du TDAH doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui : a) qui font des activités ou des exercices vigoureux, b) prennent d'autres agents sympathomimétiques pour le TDAH ou c) ont des antécédents familiaux de mort subite (cardiaque). Avant que le traitement ne débute, une anamnèse personnelle et familiale du patient (comprenant une évaluation des antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmie ventriculaire) doit être recueillie et un examen physique doit être effectué, afin de vérifier la présence de toute maladie cardiaque. Une évaluation cardiovasculaire plus approfondie (p. ex. électrocardiogramme et échocardiogramme) peut être envisagée selon le jugement du clinicien chez les patients qui ont des facteurs de risque pertinents. Les patients qui présentent des symptômes tels qu'une douleur thoracique d'effort, une syncope inexplicée ou tout autre symptôme évoquant la présence d'un trouble cardiaque pendant le traitement du TDAH doivent subir une évaluation cardiaque dans les plus brefs délais. On doit évaluer périodiquement la fonction cardiovasculaire des patients chez lesquels on considère que le traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C doit se prolonger (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Généralités

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C doit être administré par voie orale, une fois par jour le matin, avec ou sans nourriture. La dose initiale de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C chez les

patients qui n'ont encore jamais reçu de méthylphénidate devrait être de 18 mg une fois par jour. Dans le cas des patients qui en prennent déjà, consulter le tableau 1.6.

Choix de la dose

Patients qui n'ont jamais reçu de méthylphénidate auparavant

La dose initiale recommandée chez les patients qui ne prennent pas de méthylphénidate ou qui prennent un autre type de stimulant au moment d'instaurer le traitement est de 18 mg de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C une fois par jour pour tous les groupes d'âge.

Tableau 1.7 – Dose initiale de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C recommandée et dose maximale chez les patients qui n'ont jamais reçu de méthylphénidate auparavant.

Âge du patient	Dose initiale recommandée (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)
Enfants (6 – 12 ans)	18	54
Adultes (13 – 18 ans)	18	54
Adolescents (> 18 ans)	18	72

Un nombre limité d'adolescents (n = 62) ont été traités par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée à la dose de 72 mg/jour dans la phase de prolongation de l'étude ouverte n° 4. De même, seul un petit nombre d'adultes (n = 41) ont reçu des doses supérieures aux doses maximales recommandées atteignant jusqu'à 90 mg/jour (n = 41 dans l'étude n° 5).

Patients recevant déjà du chlorhydrate de méthylphénidate

Le tableau 1.8 constitue une table de conversion qui permet de connaître quelle dose de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C utiliser chez les patients qui prennent déjà du chlorhydrate de méthylphénidate *bid* ou *tid*, ou encore du chlorhydrate de méthylphénidate à effet prolongé (SR) à raison de 10 à 60 mg/jour. Les recommandations posologiques sont basées sur le schéma posologique actuel du patient et sur le jugement clinique du médecin.

Tableau 1.8 – Dose de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C recommandée chez les patients qui prennent déjà du chlorhydrate de méthylphénidate.

Dose quotidienne de chlorhydrate de méthylphénidate utilisée antérieurement	Dose de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C recommandée chez les patients qui prennent déjà du chlorhydrate de méthylphénidate
5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate <i>bid/tid</i> ou 20 mg de chlorhydrate de méthylphénidate SR	18 mg <i>qd</i> le matin
10 mg de chlorhydrate de méthylphénidate <i>bid/tid</i> ou 40 mg de chlorhydrate de méthylphénidate SR	36 mg <i>qd</i> le matin
15 mg de chlorhydrate de méthylphénidate <i>bid/tid</i> ou 60 mg de chlorhydrate de méthylphénidate SR	54 mg <i>qd</i> le matin
20 mg de chlorhydrate de méthylphénidate <i>bid/tid</i>	72 mg <i>qd</i> le matin

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C est également offert sous forme de comprimés à 27 mg pour le cas où le médecin voudrait prescrire une dose entre 18 et 36 mg.

Ajustement posologique

La posologie doit être individualisée en fonction des besoins et de la réponse du patient. Si les bienfaits cliniques sont satisfaisants et que le médicament est bien toléré, la posologie peut être augmentée à intervalles hebdomadaires chez les patients qui n'ont pas encore présenté de réponse optimale.

Traitement d'entretien/traitement prolongé

Les essais cliniques contrôlés ne contiennent pas de données sur lesquelles se baser pour décider de la durée optimale du traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée chez les patients souffrant de TDAH. On s'entend généralement sur le fait que le traitement pharmacologique du TDAH peut devoir être administré pendant une longue période. En cas d'utilisation prolongée de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C chez un patient souffrant de TDAH, le médecin devrait réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament en interrompant le traitement de temps à autre, afin de vérifier si le patient en question peut s'en passer.

Réduction de la dose et arrêt du traitement

En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou d'autres effets secondaires, la posologie doit être réduite ou, au besoin, le traitement doit être interrompu.

Le traitement devrait également être interrompu si aucune amélioration n'est observée après une période d'ajustement posologique appropriée de 1 mois.

Administration

Les comprimés TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doivent pas être croqués, divisés ou écrasés, mais plutôt avalés entiers avec de l'eau ou un autre liquide. Chez le chien, l'injection intraveineuse de chlorhydrate de méthylphénidate obtenu par pulvérisation des comprimés à libération prolongée a entraîné le décès (voir **TOXICOLOGIE – Toxicité aiguë** dans la PARTIE II de cette monographie).

SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région pour connaître les mesures à prendre.

Signes et symptômes

Les signes et symptômes d'un surdosage par le méthylphénidate, qui sont principalement dus à une stimulation excessive du SNC et à des effets sympathomimétiques trop prononcés, comprennent les manifestations suivantes : vomissements, agitation, secousses musculaires, convulsions, convulsions tonico-cloniques, confusion, hallucinations (auditives et/ou visuelles), hyperhidrose, céphalées, pyrexie, tachycardie, palpitations, accélération de la fréquence cardiaque, arythmie sinusale, hypertension, mydriase et sécheresse de la bouche.

Traitement recommandé

Le traitement consiste à adopter les mesures de soutien appropriées. On doit protéger le patient des blessures qu'il pourrait s'infliger ainsi que des stimuli externes susceptibles d'accroître davantage la stimulation excessive présente. L'efficacité du charbon activé n'a pas été établie. Des soins intensifs doivent être fournis pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires adéquats; il peut être nécessaire de refroidir le patient au moyen de mesures externes en cas de pyrexie.

L'efficacité de la dialyse péritonéale et de l'hémodialyse extracorporelle dans l'élimination du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée n'a pas été établie. Lorsque l'on traite un patient victime de surdosage par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C, on doit tenir compte du fait que la libération de méthylphénidate à partir de ce type de comprimé est prolongée. L'alcool peut induire la production d'éthylphénidate. La quantité d'éthylphénidate produite est proportionnelle à la concentration sanguine d'alcool (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Aperçu**). Comme dans tous les autres cas de surdosage, il faut envisager la possibilité que le patient ait ingéré plusieurs médicaments ou encore de l'alcool.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central (SNC). On ne comprend pas complètement comment le méthylphénidate agit sur le SNC, mais on croit qu'il bloque le recaptage de la dopamine et de la norépinéphrine par les neurones présynaptiques et qu'il augmente la libération de ces monoamines dans l'espace extracellulaire.

Pharmacodynamie

Le méthylphénidate est un mélange racémique des isomères *d* et *l*. L'isomère *d* est pharmacologiquement actif, tandis que l'isomère *l* possède peu d'activité pharmacologique. Après administration de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, la concentration plasmatique de l'isomère *l* est environ 40 fois moins élevée que celle de l'isomère *d*.

Pharmacocinétique

Absorption : Le méthylphénidate est absorbé facilement. Après administration orale de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, la concentration plasmatique de méthylphénidate atteint un maximum initial en à peu près une heure, après quoi elle augmente graduellement pendant les 5 à 9 heures qui suivent. Peu importe la dose utilisée, le t_{max} du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée est de 6 à 10 heures en moyenne. Comme le montre la figure 1.1, l'administration quotidienne de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée permet de limiter les fluctuations entre pics et vallées associées à l'administration de doses multiples de méthylphénidate à libération immédiate. Chez l'adulte, la biodisponibilité du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée administré une fois par jour est comparable à celle du méthylphénidate administré trois fois par jour.

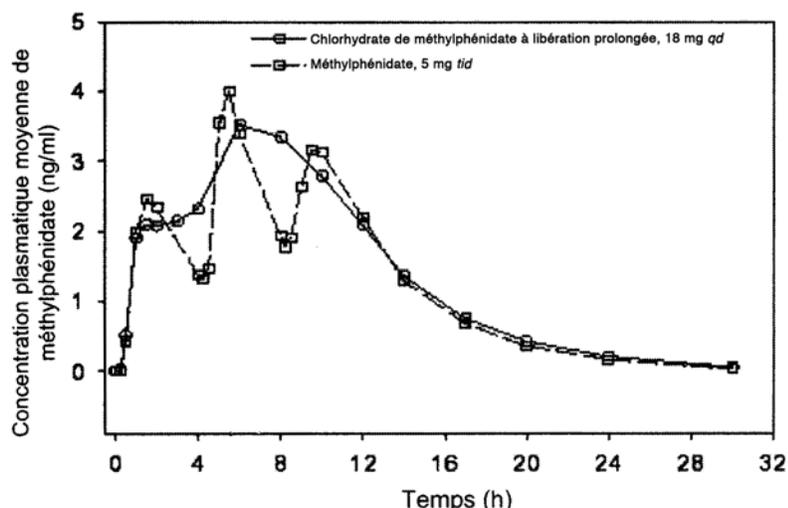


Figure 1.1. Concentration plasmatique moyenne de méthylphénidate chez 36 adultes à jeun, après administration d'une dose unique de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée de 18 mg *qd* et après administration de 5 mg *tid* de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate à intervalles de 4 heures.

Enfants (dose unique)

Les paramètres pharmacocinétiques moyens mesurés après administration de doses de 18, 36 ou 54 mg de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée chez 13 enfants de 7 à 12 ans sont présentés dans le tableau 1.9.

Tableau 1.9 – Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart type) après administration d'une dose unique chez des enfants.

Paramètre	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée à 18 mg (n = 3)	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée à 36 mg (n = 7)	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée à 54 mg (n = 3)
C _{max} (ng/mL)	6,0 ± 1,3	11,3 ± 2,6	15,0 ± 3,8
t _{max} (h)	9,40 ± 0,02	8,1 ± 1,1	9,1 ± 2,5
ASC _{0-11,5} (ng•h/mL) [#]	50,4 ± 7,8	87,7 ± 18,2	121,5 ± 37,3

Prélèvements sanguins limités.

Adolescents (état d'équilibre)

Les paramètres pharmacocinétiques moyens du méthylphénidate à l'équilibre mesurés après administration de doses de 36 mg, 54 mg ou 72 mg de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée chez des adolescents de 13 à 16 ans souffrant de TDAH sont présentés dans le tableau 1.10.

Tableau 1.10 – Paramètres pharmacocinétiques du méthylphénidate à l'équilibre (moyenne ± écart type) chez les adolescents.

Paramètre	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée à	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée à	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée à

	36 mg (n = 10)	54 mg (n = 8)	72 mg* (n = 10)
C _{max} (ng/mL)	9,5 ± 5,5	12,8 ± 3,4	17,8 ± 4,5
t _{max} (h)	7,0 ± 2,1	6,8 ± 1,7	7,0 ± 1,8
ASC _∞ (ng•h/mL)	112,0 ± 55,9	141,0 ± 34,3	186,0 ± 33,9
t _{1/2} (h)	4,3 ± 2,0	3,6 ± 0,5	3,5 ± 0,5

* Non recommandé. Dans l'étude clinique, seuls 62 adolescents ont reçu cette dose.

Adultes

Le tableau 1.11 présente les paramètres pharmacocinétiques moyens du méthylphénidate après administration unique de 18 mg *qd* de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée et de 5 mg *tid* de chlorhydrate de méthylphénidate chez 36 sujets adultes en bonne santé.

Tableau 1.11 – Paramètres pharmacocinétiques du méthylphénidate (moyenne ± écart type) après une seule administration chez les adultes.

Paramètre	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (18 mg <i>qd</i>) (n = 36)	Chlorhydrate de méthylphénidate (5 mg <i>tid</i>) (n = 35)
C _{max} (ng/mL)	3,7 ± 1,0	4,2 ± 1,0
t _{max} (h)	6,8 ± 1,8	6,5 ± 1,8
ASC _∞ (ng•h/mL)	41,8 ± 13,9	38,0 ± 11,0
t _{1/2} (h)	3,5 ± 0,4	3,0 ± 0,5

Le tableau 1.12 présente les paramètres pharmacocinétiques moyens du méthylphénidate à l'équilibre, mesurés chez 25 adultes en bonne santé ayant reçu 54 mg ou 72 mg *qd* de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en une seule dose.

Tableau 1.12 – Paramètres pharmacocinétiques du méthylphénidate à l'équilibre (moyenne ± écart type) après administration d'une dose unique chez les adultes.

Paramètre	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée	
	54 mg (n = 25)	72 mg (n = 25)
Dose unique		
C _{max} (ng/mL)	12,03 ± 3,54	17,12 ± 5,80
t _{max} ^a (h)	6 (1 – 10)	6 (5 – 10)
ASC _∞ (ng•h/mL)	130,0 ± 32,4	196,0 ± 65,7
t _{1/2} (h)	3,580 ± 0,629	3,570 ± 0,617
À l'équilibre		
C _{max} (ng/mL)	12,45 ± 2,84	16,12 ± 4,60
t _{max} ^a (h)	6 (1 – 10)	6 (5 – 8)
ASC _□ (ng•h/mL)	139,0 ± 33,6 ^b	185,0 ± 49,0
t _{1/2} (h)	3,600 ± 0,844	3,63 ± 0,49

^a Médianes et intervalles.

^b n = 24

Distribution : Après administration du méthylphénidate par voie orale chez l'adulte, les concentrations plasmatiques diminuent de manière biexponentielle. Chez l'adulte, la demi-vie du méthylphénidate après administration orale de chlorhydrate de méthylphénidate à libération

prolongée est d'environ 3,5 heures. Chez l'humain, le méthylphénidate se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 15 % ± 5 %.

Métabolisme et excrétion : Chez l'humain, le méthylphénidate est métabolisé principalement par désestérification en APPA, composé doté de peu d'activité pharmacologique. D'après la quantité d'APPA formée, on évalue que le métabolisme du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée administré une fois par jour chez l'adulte est semblable à celui du méthylphénidate administré trois fois par jour. Par ailleurs, le métabolisme du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée administré une fois par jour est semblable selon qu'il s'agisse d'une dose unique ou de doses répétées. Après administration d'une dose orale de méthylphénidate radiomarké, environ 90 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine chez l'humain. Représentant environ 80 % de la dose, l'APPA constitue le principal métabolite urinaire (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et cas particuliers; Insuffisance rénale**).

Proportionnalité entre la dose et les paramètres pharmacocinétiques

Après administration de doses uniques de 18, 36 ou 54 mg/jour de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée à des adultes en bonne santé, la C_{max} et l' $ASC_{0-\infty}$ du *d*-méthylphénidate augmentent de manière proportionnelle à la dose, ce qui n'est pas le cas de celles du *l*-méthylphénidate. En effet, après administration de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, les concentrations plasmatiques de l'isomère *l* sont environ 40 fois plus faibles que celles de l'isomère *d*.

Au cours d'une étude à doses multiples dans le cadre de laquelle des patients adolescents (13 à 16 ans) atteints de TDAH chez qui la dose prescrite (18 à 72 mg/jour) de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée a été administrée, la C_{max} moyenne et l' ASC moyenne pendant un intervalle de doses de l'isomère *d*-méthylphénidate et du méthylphénidate total ont augmenté proportionnellement à la dose.

Effets des aliments

Aucune différence n'a été observée quant à la pharmacocinétique ou à la performance pharmacodynamique du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée chez des adultes ayant pris le produit après un petit déjeuner à teneur élevée en matières grasses. On n'a pas observé non plus de signes de libération accélérée du produit, que le sujet eût ingéré ou non des aliments.

Populations et états particuliers

Sexe : Chez les adultes en bonne santé, l' $ASC_{0-\infty}$ moyenne du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée pondérée en fonction de la dose est de 36,7 ng•h/mL chez les hommes et de 37,1 ng•h/mL chez les femmes; aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.

Race : Après pondération en fonction de la dose, l' $ASC_{0-\infty}$ du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée observée chez des adultes de divers groupes ethniques était semblable de

l'un à l'autre. Il est possible toutefois que l'échantillonnage ait été trop petit pour que l'on puisse déceler une variation des paramètres pharmacocinétiques d'une ethnie à l'autre.

Âge : La pharmacocinétique du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 6 ans, aussi TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doit pas être employé chez ces patients. Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée chez les plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique : Les effets de l'insuffisance hépatique sur le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée n'ont pas été étudiés.

Insuffisance rénale : On a peu d'expérience sur l'utilisation du méthylphénidate chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le méthylphénidate n'est pas éliminé de manière appréciable par voie rénale, mais son principal métabolite, l'APPA est excrété principalement (80 %) dans l'urine.

Femmes qui allaitent : Une étude menée chez le rat a indiqué que les profils de distribution du méthylphénidate sont semblables dans le lait et dans le plasma. Le méthylphénidate a été détecté dans le lait humain. D'après des échantillons de lait maternel provenant de cinq mères, les concentrations de méthylphénidate dans le lait humain ont mené à des doses chez les nourrissons comprises entre 0,16 % et 0,7 % de la posologie maternelle ajustée en fonction du poids et à un rapport de concentrations lait/plasma maternel compris entre 1,1 et 2,7.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C. Protéger de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques et conditionnement

Les comprimés à libération prolongée TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C contiennent du chlorhydrate de méthylphénidate comme ingrédient actif et sont offerts en teneurs de 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg.

- 18 mg : Comprimé pelliculé à libération prolongée en forme de capsule, jaune et portant les inscriptions **N** et **18** gravées de part et d'autre.
- 27 mg : Comprimé pelliculé à libération prolongée en forme de capsule, gris et portant les inscriptions **N** et **27** imprimées de part et d'autre.
- 36 mg : Comprimé pelliculé à libération prolongée en forme de capsule, blanc à blanc cassé et portant les inscriptions **N** et **36** imprimées de part et d'autre.

54 mg : Comprimé pelliculé à libération prolongée en forme de capsule, rouge-brun et portant les inscriptions **N** et **54** gravées de part et d'autre.

Toutes les teneurs sont offertes en flacons de 100 ou 500 comprimés. Il n'existe pas de comprimé à 72 mg; dans les études cliniques, cette dose a été obtenue par l'administration de deux comprimés à 36 mg.

Composition

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, cellulose microcristalline, copolymère d'alcool polyvinylique et de polyéthylèneglycol et silice colloïdale, diméthicone, hydroxypropylméthylcellulose et lactose monohydraté.

Les comprimés contiennent également les colorants suivants :

18 mg : AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, alcool polyvinylique, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et talc.

27 mg : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer noir, polyéthylèneglycol et talc.

36 mg : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol et talc.

54 mg : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et polyéthylèneglycol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

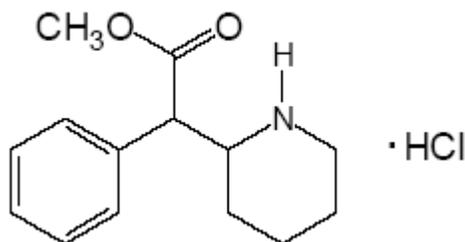
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de méthylphénidate USP

Dénomination systématique : Chlorhydrate de $(\pm)(R^*,R^*)$ méthyl- α -phényl-2-pipéridineacétate

Formule et masse moléculaires : $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$ 269,8 g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le chlorhydrate de méthylphénidate USP se présente sous forme de poudre cristalline blanche.

pH : Les solutions de chlorhydrate de méthylphénidate sont acides au papier lithmus.

pKa : 8,8

Solubilité : Entièrement soluble dans l'eau et le méthanol, soluble dans l'alcool et légèrement soluble dans le chloroforme et l'acétone.

Point de fusion : 224 °C – 226 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente les résultats d'une étude croisée comprenant trois traitements et trois périodes menée auprès de 24 hommes et femmes adultes en bonne santé non à jeun afin de comparer la biodisponibilité de deux types de comprimés de méthylphénidate à 54 mg — Teva-Methylphenidate ER-C (Teva Canada Limitée, Canada) et Concerta^{MC} ER (Janssen-Ortho Inc., Canada) — administrés en une seule dose.

Méthylphénidate (1 × 54 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _t (ng•h/mL)	170,440 179,811 (36)	161,974 171,358 (37)	105,23	100,80 – 109,85
ASC ₂₄ (ng•h/mL)	169,103 178,084 (35)	160,552 169,435 (36)	105,33	100,95 – 109,90
ASC _{inf} (ng•h/mL)	175,125 184,403 (35)	166,194 175,562 (36)	105,37	101,06 – 109,87
C _{max} (ng/mL)	18,719 19,433 (29)	15,878 16,709 (36)	117,90	110,17 – 126,17
t _{max} [§] (h)	4,61 (21)	7,58 (26)		
t _{1/2} [§] (h)	4,02 (25)	3,70 (18)		

* Comprimés Teva-Methylphenidate ER-C à 54 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés Concerta^{MC} ER à 54 mg (Janssen-Ortho Inc., Canada, achetés au Canada).

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente les résultats d'une étude croisée comprenant deux traitements et deux périodes menée auprès de 25 hommes et femmes adultes en bonne santé à jeun afin de comparer la biodisponibilité de deux types de comprimés de méthylphénidate à 54 mg — Teva-Methylphenidate ER-C (Teva Canada Limitée, Canada) et Concerta^{MC} ER (Janssen-Ortho Inc., Canada) — administrés en une seule dose.

Méthylphénidate (1 × 54 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC _{90%}
ASC _t (ng•h/mL)	131,848 139,785 (38)	132,231 139,495 (36)	99,71	94,87 – 104,80
ASC _{inf} (ng•h/mL)	137,782 145,888 (37)	137,795 145,774 (35)	99,99	95,27 – 104,94
C _{max} (ng/mL)	15,308 15,946 (31)	13,903 14,452 (29)	110,10	104,22 – 116,32
t _{max} [§] (h)	3,81 (28)	7,20 (22)		
t _{1/2} [§] (h)	5,13 (22)	3,98 (25)		

* Comprimés Teva-Methylphenidate ER-C à 54 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

[†] Comprimés Concerta^{MC} ER à 54 mg (Janssen-Ortho Inc., Canada, achetés au Canada).

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

L'efficacité du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée dans le traitement du TDAH a été montrée dans cinq études à double insu contrôlées par placebo avec répartition aléatoire, menées auprès d'enfants, d'adolescents et d'adultes répondant aux critères diagnostiques du DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual*, 4^e édition) pour ce qui est du TDAH.

Démographie des études et méthodologie

Tableau 2.1 – Démographie et méthodologie des essais cliniques contrôlés menés chez des patients souffrant de TDHA.

Étude	Méthodologie	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée Dose/durée du traitement	Nombre de patients	Âge moyen (ans) [plage]	Variable d'efficacité primaire
Études contrôlées menées chez les enfants					
Étude n° 1	Étude comparative croisée contrôlée par placebo, menée à double insu avec répartition aléatoire, comprenant 3 périodes et 6 séquences Produit de comparaison : méthylphénidate à libération immédiate	18, 36 ou 54 mg <i>qd</i>	64	9,2 [6 – 12]	Échelle d'évaluation IOWA Connors pour l'inattention / hyperactivité
Étude n° 2	Étude comparative croisée contrôlée par placebo, menée à double insu avec répartition aléatoire Produit de comparaison actif : méthylphénidate à libération immédiate	18, 36 ou 54 mg <i>qd</i>	70	9,1 [6 – 12]	Échelle d'évaluation IOWA Connors pour l'inattention / hyperactivité
Étude n° 3	Étude à double insu contrôlée par placebo avec répartition aléatoire et produit de comparaison actif menée auprès de groupes parallèles Produit de comparaison actif : méthylphénidate à libération immédiate	18, 36 ou 54 mg <i>qd</i>	282	8,7 [6 – 12]	Échelle d'évaluation IOWA Connors pour l'inattention / hyperactivité
Étude contrôlée menée chez les adolescents					
Étude n° 4	Étude à double insu contrôlée par placebo avec répartition aléatoire	Augmentation jusqu'à 72 mg <i>qd</i>	220	14,7 [13 – 18]	Échelle du chercheur pour l'évaluation du TDAH
Étude contrôlée menée chez les adultes					
Étude n° 5	Étude à double insu contrôlée par placebo avec répartition aléatoire	Doses fixes de 18, 36 et 72 mg <i>qd</i>	401	34,0 [18 – 63]	Score attribué par le chercheur d'après l'échelle CAAR (<i>Connors Adult</i>)

	menée auprès de groupes parallèles avec évaluation de la relation dose-réponse				<i>ADHD Rating Scale)</i>
--	--	--	--	--	---------------------------

Enfants

Trois études à double insu contrôlées par placebo et témoin actif ont été menées chez 416 enfants de 6 à 12 ans. Ces études contrôlées, dans lesquelles on a comparé entre eux le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (18, 36 ou 54 mg *qd*), le chlorhydrate de méthylphénidate (administré en trois doses fractionnées sur 12 heures, pour un total de 15, 30 ou 45 mg par jour) et un placebo, comprenaient deux études croisées de trois semaines en centre unique (études n^{os} 1 et 2) et une étude comparative multicentrique de quatre semaines à groupes parallèles (étude n^o 3). Dans les trois études, la principale comparaison d'intérêt opposait le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée au placebo.

Des enseignants d'écoles de quartier ont évalué les symptômes de TDAH de leurs élèves à l'aide de l'échelle IOWA (échelle Connors pour l'inattention / hyperactivité avec agressivité). D'après leurs observations, les élèves sous traitement actif ont obtenu un score significativement plus bas ($p < 0,001$) à la sous-échelle de l'inattention / hyperactivité que ceux sous placebo dans les trois études contrôlées, au cours desquelles les élèves ont reçu du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée une fois par jour ou du chlorhydrate de méthylphénidate trois fois par jour. Les scores obtenus dans l'étude à groupes parallèles contrôlée par placebo sont présentés à la figure 2.1 pour les trois groupes de traitement.

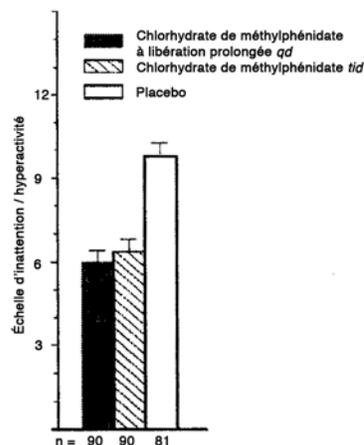


Figure 2.1. Scores moyens déterminés par des enseignants d'écoles de quartier à la sous-échelle de l'inattention / hyperactivité de Connors (IOWA) chez des élèves sous chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (18, 36 ou 54 mg *qd*), sous chlorhydrate de méthylphénidate (administré en trois doses fractionnées sur 12 heures, pour un total de 15, 30 ou 45 mg par jour) ou sous placebo. L'étude à groupes parallèles consistait en un traitement de 4 semaines avec report en aval de la dernière observation (RADO) pour les semaines 2 à 4. Les données présentées ici concernent la 4^e semaine. Les barres d'erreur représentent la moyenne plus l'erreur type de la moyenne.

Études n^{os} 1 et 2

Dans les deux études croisées contrôlées par placebo (étude n^{os} 1 et 2), des enseignants d'écoles-laboratoires ont utilisé l'échelle SKAMP (Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham) pour

écoles-laboratoires afin d'évaluer les symptômes de TDAH chez leurs élèves. Dans l'une et l'autre études, on a chaque fois observé une amélioration significative de l'inattention et du comportement des élèves sous traitement actif par comparaison avec les élèves sous placebo ($p < 0,005$). L'efficacité des traitements s'est maintenue pendant les 12 heures qui ont suivi l'administration, et la durée des effets bénéfiques de la préparation à libération prolongée, observés tout au long de la journée scolaire, était comparable à celle des effets observés avec le chlorhydrate de méthylphénidate administré trois fois par jour. La figure 2.2 présente les scores déterminés par les enseignants d'écoles-laboratoires à l'aide de l'échelle SKAMP chez des élèves sous chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, sous chlorhydrate de méthylphénidate et sous placebo dans l'étude n° 1. Des résultats semblables ont été obtenus dans l'étude n° 2.

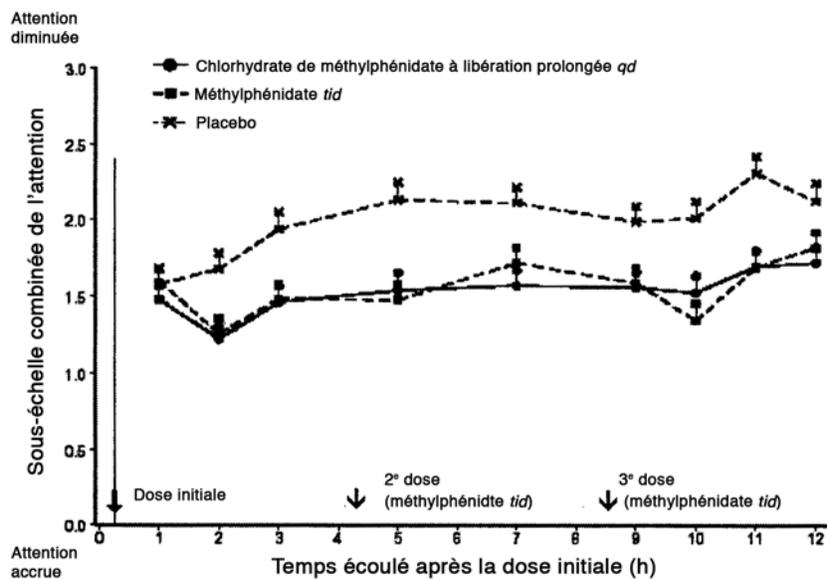


Figure 2.2. Scores moyens déterminés par des enseignants d'écoles-laboratoires à l'aide de l'échelle d'attention combinée SKAMP (étude n° 1) chez des élèves sous chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (18, 36 ou 54 mg qd [n = 60]), sous chlorhydrate de méthylphénidate (administré en trois doses fractionnées sur 12 heures, pour un total de 15, 30 ou 45 mg par jour [n = 62]) ou sous placebo (n = 60). Les barres d'erreur représentent la moyenne plus l'erreur type de la moyenne.

Adolescents (étude n° 4)

Le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée s'est avéré efficace dans le traitement du TDAH et a été bien toléré par des adolescents de 13 à 18 ans ayant reçu des doses allant jusqu'à 72 mg/jour (1,4 mg/kg/jour) dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu contrôlée par placebo (étude n° 4) menée auprès de 177 patients. Parmi les 220 patients à être entrés dans une phase ouverte d'ajustement posologique de quatre semaines, 177 ont vu leur dose augmenter graduellement (jusqu'à 72 mg/jour) selon qu'ils toléraient bien le médicament et qu'ils répondaient à des critères spécifiques d'amélioration à l'échelle d'évaluation du TDAH et d'évaluation globale de l'efficacité. Les patients qui répondaient à ces critères ont ensuite été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement à double insu de deux semaines : l'un dans lequel ils devaient recevoir leur dose personnalisée de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (18 – 72 mg/jour, n = 87), l'autre recevant un placebo (n = 90). À la fin de

cette phase, les scores moyens à l'échelle d'évaluation du TDAH observés par les chercheurs chez les sujets sous chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (score moyen = 14,93) s'étaient significativement améliorés par rapport à ceux des sujets sous placebo (score moyen = 9,58) ($p = 0,001$). À la fin de la phase à double insu, les scores moyens étaient respectivement de 16,62 et 21,40 pour le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée et le placebo, comparativement à 31,55 et 30,99 au départ.

Adultes (étude n° 5)

Une étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu contrôlée par placebo d'une durée de 5 semaines sur la relation dose-réponse (étude n° 5) a été menée auprès de 401 adultes de 18 à 65 ans souffrant de TDAH. Les doses de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée administrées étaient fixes, soit 18 mg, 36 mg ou 72 mg une fois par jour. La variation moyenne entre le score total initial à l'échelle CAARS (Connors' Adult ADHD Rating Scale) et le score total au point d'aboutissement de la phase à double insu, déterminés par le chercheur, a servi de critère d'évaluation de l'efficacité. L'amélioration du score total à l'échelle CAARS (soit la variation entre le score initial et le score au point d'aboutissement de la phase à double insu) obtenue avec les trois posologies de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (18 mg, 36 mg ou 72 mg *qd*) a été significativement supérieure, du point de vue statistique, à celle obtenue avec le placebo (variation moyenne de -7,6 avec le placebo, et respectivement de -10,6 ($p = 0,0146$), -11,5 ($p = 0,0131$) et -13,7 ($p < 0,0001$) avec les doses de 18, 36 et 72 mg de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée). Des différences statistiquement significatives par rapport au placebo ont été observées pour la première fois la première semaine. Les points d'aboutissement secondaires comprenaient les scores à l'échelle CGI-S (Clinical Global Impression - Severity) attribués par le chercheur et les scores à l'échelle CAARS-S:S, attribués par le patient. Les résultats obtenus pour les points d'aboutissement secondaires concordaient avec ceux du point d'aboutissement primaire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de méthylphénidate est un agent sympathomimétique classé comme stimulant du système nerveux central (SNC). On ne comprend pas entièrement son mécanisme d'action, mais on sait que, dans le cerveau des mammifères, il bloque le recaptage de la dopamine et de la norépinéphrine et favorise la libération de celles-ci, ce qui augmente la concentration de ces neuromédiateurs dans la fente synaptique. Les études de liaison menées *in vitro* avec un ligand radiomarqué montrent que la liaison du méthylphénidate dans le cerveau a lieu dans des zones riches en dopamine. Dans le cerveau du rat, le méthylphénidate entraîne la libération de dopamine d'un site d'entreposage sensible à la réserpine et inhibe la monoamine-oxydase, enzyme intervenant dans le métabolisme des catécholamines.

Le méthylphénidate est un mélange racémique des stéréoisomères *d* et *l* de la forme *threo*. L'isomère *d* est pharmacologiquement actif, tandis que l'isomère *l* possède peu d'activité pharmacologique. Dans plusieurs modèles animaux, le méthylphénidate améliore l'activité

locomotrice et entraîne des comportements stéréotypés. Selon certaines données récentes obtenues chez des enfants atteints de TDAH, ceux-ci présenteraient une anomalie du gène de transport de la dopamine (DAT₁), du gène codant le récepteur D₄ (DRD-4) et(ou) du gène codant le récepteur D₂, anomalie qui pourrait être compensée en partie par les effets dopaminergiques du méthylphénidate. Ce phénomène pourrait expliquer le mode d'action du méthylphénidate.

Pharmacologie liée à l'innocuité

Le chlorhydrate de méthylphénidate n'a aucun effet sur les cellules transfectées avec le canal hERG, non plus que sur le potentiel d'action du muscle papillaire chez le cobaye. Chez le chien éveillé, la dose sans effet nocif observé (DSEO) est de 10 mg/kg pour ce qui est des effets stimulant le système cardiovasculaire (élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque). Pour ce qui concerne la stimulation du système respiratoire chez des rats libres de leurs mouvements, la DSEO est de 3 mg/kg. Pour ce qui est des effets convulsivants du chlorhydrate de méthylphénidate chez la souris, la DSEO est de 10 mg/kg.

Pharmacocinétique

Les études effectuées principalement chez l'être humain et le rat, de même que les renseignements limités dont on dispose sur les souris, les chiens, les singes et d'autres espèces animales, montrent que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du méthylphénidate s'effectuent facilement, quelle que soit la voie d'administration utilisée. Bien que la cinétique de ces processus soit semblable d'une espèce à l'autre, le profil métabolique ne l'est pas. Ainsi la distribution des métabolites diffère-t-elle de celle du composé d'origine, la plus grande partie des produits atteignant le cerveau étant constituée par la molécule mère. Métabolisme de premier passage et(ou) biotransformation entérique sont courants chez les espèces étudiées. Le principal métabolite chez l'humain est l'acide α -phényl-2-pipéridinacétique (APPA), appelé aussi acide ritalinique, et métabolite majeur chez d'autres espèces. D'après les données pharmacocinétiques, l'exposition au méthylphénidate et à l'APPA est proportionnelle à la dose chez les animaux adultes, mais elle est plus élevée chez les rats. Un métabolite intermédiaire, l'éthylphénidate, se forme en quantité proportionnelle à la concentration sérique en présence d'alcool. Des traces de radioactivité ont été décelées dans le lait maternel de rates ayant reçu durant l'allaitement une dose orale unique de 5 mg/kg de chlorhydrate de méthylphénidate marqué au ¹⁴C.

TOXICOLOGIE

Le programme de toxicologie pour le méthylphénidate et pour la forme pharmaceutique orale à libération contrôlée OROS[®] comprend des études sur la toxicité aiguë, la toxicité à long terme, le pouvoir carcinogène et mutagène, les effets toxiques sur la reproduction et le développement ainsi que des études spéciales sur la toxicité.

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du méthylphénidate a été étudiée surtout chez la souris et le rat, mais aussi chez le lapin et le chien. Les valeurs de DL₅₀ orale publiées pour les rongeurs et le lapin vont d'environ 190 à 900 mg/kg. La stimulation adrénergique excessive du SNC constitue probablement la cause des décès observés dans les études visant à déterminer la DL₅₀. Les signes

cliniques observés par suite de l'administration de doses élevées de méthylphénidate dans les études sur la toxicité aiguë comprennent l'agitation et une augmentation de l'activité motrice, des tremblements, des convulsions, une diminution de la consommation de nourriture et des comportements stéréotypés, comme le léchage et le rongement.

Une étude a été menée chez le chien afin d'évaluer le risque d'abus de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (n = 8) et de méthylphénidate à libération immédiate (n = 8). Les chiens ont reçu, par voie intraveineuse, du chlorhydrate de méthylphénidate provenant de comprimés à libération prolongée ayant été pulvérisés, ainsi que du méthylphénidate sous forme de comprimés mélangés avec un liquide. L'administration d'une dose unique de 0,5 mg ou 1 mg/kg de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée a entraîné le décès des animaux. Aucun décès n'a cependant été observé chez les chiens ayant reçu 1 mg/kg/jour de méthylphénidate à libération immédiate pendant 2 semaines. Il est probable que la mort ait été causée par la présence de particules dans la poudre obtenue par pulvérisation des comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée.

Toxicité à long terme

L'administration répétée de doses élevées de chlorhydrate de méthylphénidate a entraîné des effets passagers sur le poids corporel des souris et des rats. Le principal organe cible des effets toxiques chez ces animaux était le foie; les mâles, plus sensibles, ayant d'ailleurs présenté une dégénérescence hépatocellulaire. Chez le rat, le chlorhydrate de méthylphénidate a entraîné certains effets sur la maturation et sur le cycle œstral des nouveau-nés femelles. Chez les rates plus âgées, le cycle œstral a subi des modifications réversibles. Le méthylphénidate a produit des effets réversibles sur la croissance des os chez les rats nouveau-nés, mais cet effet n'a pas été observé chez les rats plus âgés. En règle générale, les effets du méthylphénidate sur le système endocrinien n'étaient ni constants ni proportionnels à la dose. Les effets potentiellement toxiques du méthylphénidate sous la forme pharmaceutique OROS[®] à l'endroit de l'appareil digestif et de l'ensemble de l'organisme ont été évalués dans une étude menée chez le chien. Exception faite d'une hypersalivation, aucun autre signe clinique associé au traitement n'a été observé. Aucun effet associé au traitement n'a été observé en ce qui a trait au poids du corps ou des organes, aux examens physiques et ophtalmologiques, à la consommation qualitative de nourriture, aux paramètres hématologiques, à la biochimie clinique, aux analyses d'urine, aux examens macroscopiques ou à l'évaluation histopathologique des tissus. Nulle irritation gastro-intestinale ni effet généralisé associés au traitement n'ont été observés par suite de l'administration de doses orales allant jusqu'à 72 mg/kg pendant 30 jours.

Une deuxième étude a été menée chez le chien beagle, afin de déterminer si l'administration quotidienne de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée pendant 4 semaines (aux doses de 0, 72, 144 ou 216 mg/jour) produit des effets gastro-intestinaux locaux ou des effets généraux. Des effets toxiques ont été observés chez les femelles de tous les groupes, effets tels qu'hyperactivité, diminution de la consommation de nourriture et diminution du gain pondéral moyen; semblables effets n'ont été observés chez les mâles que chez les animaux ayant reçu les deux doses les plus élevées (144 et 216 mg/jour). Mis à part le gain de poids moyen chez les femelles ayant reçu la dose de 216 mg/jour, les modifications induites par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée se sont résolues durant la période de récupération.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Dans une étude à vie sur le pouvoir carcinogène du chlorhydrate de méthylphénidate chez la souris B6C3F1, l'administration de doses quotidiennes d'environ 60 mg/kg/jour a entraîné une augmentation de la fréquence des adénomes hépatocellulaires et, chez les mâles, une augmentation des hépatoblastomes. Cette dose est environ 30 fois supérieure à la dose maximale recommandée en mg/kg chez l'être humain, et environ 4 fois supérieure sur une base de mg/m². L'hépatoblastome est un type de tumeur cancéreuse relativement rare chez les rongeurs. On n'a pas observé d'augmentation du nombre total de tumeurs hépatiques malignes. Les souris de la souche utilisée dans cette étude sont sensibles au développement de tumeurs hépatiques et la portée clinique de ces résultats n'est pas connue chez l'humain.

Le chlorhydrate de méthylphénidate n'a pas causé d'augmentation de la fréquence des tumeurs dans une étude à vie sur le pouvoir carcinogène de ce produit menée chez des rats F344. La plus forte dose utilisée était d'environ 45 mg/kg/jour, ce qui représente environ 22 fois la dose maximale de chlorhydrate de méthylphénidate recommandée en mg/kg chez l'humain, ou 5 fois sur une base de mg/m².

Aucun signe de pouvoir carcinogène n'a été observé dans une étude de 24 semaines menée chez des souris transgéniques de souche p53+/-, dont les individus sont sensibles aux carcinogènes génotoxiques. Mâles et femelles ont été nourris avec un régime alimentaire contenant la même concentration de méthylphénidate que dans l'étude à vie sur le pouvoir carcinogène; dans les groupes recevant la dose élevée, les animaux ont reçu des doses de chlorhydrate de méthylphénidate de 60 à 74 mg/kg/jour.

Le méthylphénidate ne s'est pas révélé mutagène dans le test de mutation inverse d'Ames *in vitro* ou sans l'essai de mutation directe *in vitro* dans des cellules de lymphomes de souris. Une augmentation des échanges de chromatides sœurs et des aberrations chromosomiques a été observée dans un essai *in vitro* sur cellules ovariennes du hamster chinois, ce qui indique un faible effet clastogène. Le test des micronoyaux effectué *in vivo* sur des cellules de moelle osseuse de souris mâles et de souris femelle traitées par le méthylphénidate a donné des résultats négatifs.

Reproduction et développement

Des études ont été menées chez la souris, le rat et le lapin, afin d'évaluer les effets toxiques potentiels du chlorhydrate de méthylphénidate sur la reproduction et le développement. Or d'après le rapport de l'ASC du médicament à l'ASC du métabolite dans le plasma, il semble que le rat soit un meilleur modèle animal que le lapin pour l'étude des effets du méthylphénidate sur le développement et la reproduction.

Les effets toxiques sur la reproduction ont été étudiés à l'aide d'un protocole d'évaluation de la reproduction par élevage continu ou par évaluation des fonctions reproductrices des mâles et des femelles d'après la morphologie des spermatozoïdes et les résultats de la cytologie vaginale. Le chlorhydrate de méthylphénidate n'a pas altéré la fécondité des souris mâles ou femelles qui

recevaient le médicament par le biais de leur alimentation dans une étude de 18 semaines d'élevage continu. Les doses administrées dans cette étude allaient jusqu'à 160 mg/kg/jour, ce qui représente environ 80 fois la dose maximale de chlorhydrate de méthylphénidate recommandée en mg/kg chez l'humain, ou 8 fois sur une base de mg/m². Un léger retard du développement et une altération marginale de la performance neuromotrice ont été observés chez la progéniture des rates ayant reçu la dose élevée (30 mg/kg/jour, soit environ 15 fois la dose maximale de chlorhydrate de méthylphénidate recommandée [comprimés à 54 mg] en mg/kg chez l'humain, ou 3 fois sur une base de mg/m²) dans une étude sur le développement périnatal et postnatal comprenant une évaluation neurocomportementale. Aucun effet secondaire ni effet sur l'apprentissage et la mémoire n'a été observé chez la descendance des femelles ayant reçu 12,5 mg/kg/jour ou moins de chlorhydrate de méthylphénidate. Une étude de tératologie menée chez le rat appuie la conclusion qu'en doses ≤ 30 mg/kg/jour, soit les doses utilisées dans ladite étude, le chlorhydrate de méthylphénidate n'a pas d'effet délétère sur le développement. Chez les mères, la DSEO a été évaluée à 5 mg/kg/jour. Aucune malformation ni effet indésirable sur la viabilité ou la croissance des embryons ou des fœtus n'a été observé. La DSEO sur le développement s'élevait à au moins 30 mg/kg/jour. Des effets tératogènes ont été observés chez le lapin, en l'occurrence chez les animaux ayant reçu des doses de 200 mg/kg/jour, soit environ 100 fois la dose maximale de chlorhydrate de méthylphénidate recommandée en mg/kg chez l'humain, ou 40 fois sur une base de mg/m².

De jeunes rats des deux sexes (F₀) en cours de sevrage ont reçu des doses quotidiennes totales de chlorhydrate de méthylphénidate de 5, 12,5 et 30 mg/kg/jour pendant environ 4,5 mois. Chez les mâles, la DSEO relative à la toxicité juvénile F₀ a été considérée comme étant de 12,5 mg/kg/jour, et chez les femelles, de 30 mg/kg/jour. En ce qui a trait à la toxicité pour le développement de la génération F₁, la DSEO a été considérée comme étant de 12,5 mg/kg/jour.

Études spéciales sur la toxicité

Cinq études sur le transit intestinal du composé et la libération du médicament ont été effectuées chez le chien avec le méthylphénidate sous la forme pharmaceutique OROS[®]. Aucun signe clinique inattendu n'a été observé pendant le transit du comprimé dans les voies gastro-intestinales. Les diverses enveloppes du comprimé sont demeurées intactes tout au long du transit et la libération cumulative de l'ingrédient actif était en général comparable *in vitro* et *in vivo*.

Le profil de cytotoxicité du chlorhydrate de méthylphénidate et les effets de cet agent sur la fonction mitochondriale ont été évalués par dosage colorimétrique *in vitro* (test au MTT [bromure de 3-(4,5-diméthylthiazole-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium]). Les résultats de ce test indiquent qu'en concentrations d'environ 0,125 et 0,25 mg/mL dans le milieu de culture cellulaire, le chlorhydrate de méthylphénidate n'a pas d'effet cytotoxique sur les fibroblastes de souris L-929.

RÉFÉRENCES

Préclinique

1. Aoyama T, Kotaki H, Iga T. Dose-dependent kinetics of methylphenidate enantiomers after oral administration of racemic methylphenidate to rats. *J Pharmacobio-Dyn* 1990; 13:647-652.
2. Bhattacharyya AK, Ghosh B, Aulakh CS, Pradhan SN. Correlation of behavioral and neurochemical effects of acute administration of methylphenidate in rats. *Prog Neuro-Psychopharmacol* 1980; 4:129-136.
3. Chapin RE, Sloane RA. Reproductive assessment by continuous breeding: Evolving study design and summaries of 90 studies. *Environ Health Perspect* 1997; 105(Suppl. 1):199-395.
4. Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genetics* 1995; 56:993-998.
5. Costall B, Naylor RJ. The involvement of dopaminergic systems with the stereotyped behavior patterns induced by methylphenidate. *J Pharm Pharmacol* 1974; 26:30-33.
6. Dunnick JK, Hailey JR. Experimental studies on the long-term effects of methylphenidate hydrochloride. *Toxicol* 1995; 103:77-84.
7. Egger H, Bartlett F, Dreyfuss R, Karliner J. Metabolism of methylphenidate in dog and rat. *Drug Metab Dispos* 1981; 9:415-423.
8. Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, Jenkins ML, Holtzman SG, Cucinell SA, Dayton PG. Metabolism and disposition of methylphenidate-14C: Studies in man and animals. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 191:535-547.
9. Gerlach J, Bjørndal N, Christensson E. Methylphenidate, apomorphine, THIP, and diazepam in monkeys: Dopamine-GABA behavior related to psychoses and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1984; 82:131-134.
10. Hendley ED, Snyder SH, Fauley JJ, Lapidus JB. Stereoselectivity of catecholamine uptake by brain synaptosomes: Studies with ephedrine, methylphenidate, and phenyl-2-piperidyl carbinol. *J Pharmacol Exper Ther* 1972; 183:103-116.
11. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In Hardman JG, Limbird LL, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman AG, eds, *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. New York: McGraw-Hill 1996; 199-248.

12. Meier R, Gross F, Tripod J. Ritalin, eine neuartige synthetische Verbindung mit spezifischer zentralerregender Wirkungskomponente. *Klin Wochenschr* 1954; 32:445-450.
13. Morrissey RE, Schwetz BA, Lamb JC, Ross MD, Teague JL, Morris RW. Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week studies. *Fundam Appl Toxicol* 1988; 11:343-358.
14. National Toxicology Program (NTP). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methylphenidate Hydrochloride (CAS No. 298-59-9) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). NTP TR No. 439, NIH Publication No. 95-3355. US Dept of Health & Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, 1995.
15. National Toxicology Program (NTP). Methylphenidate•HCl: Reproduction and Fertility Assessment in Swiss CD-1 Mice When Administered via Feed. Study No. NTP-87-FACB-055. US Dept of Health & Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, 1989.
16. Shih TM, Khachaturian ZS, Hanin I. Involvement of both cholinergic and catecholaminergic pathways in the central action of methylphenidate: A study utilizing lead-exposed rats. *Psychopharmacology* 1977; 55:187-193.
17. Sipes IG, Carter DE. The disposition and metabolism of methylphenidate hydrochloride (MPH HCl) in rats and mice. National Institute of Environmental Health Sciences Contract No. NO1-ES-3-5031. Final Draft Report, 13 August 1990.
18. Szporny L, Görög P. Investigations into the correlations between monoamine oxidase inhibition and other effects due to methylphenidate and its stereoisomers. *Biochem Pharmacol* 1961; 8:263-268.
19. Thai DL, Sapko MT, Reiter CT, Bierer DE, Perel JM. Asymmetric synthesis and pharmacology of methylphenidate and its para-substituted derivatives. *J Med Chem* 1998; 41(4):591-601.
20. Usdin E, Efron DH. *Psychotropic Drugs and Related Compounds*, 2nd ed. Rockville, MD: National Institute of Mental Health, Department of Health, Education, and Welfare 1972; DHEW Publication No. (HSM) 72-9074; 263-264.
21. Warawa EJ, Mueller NJ. Quinuclidine Chemistry. 3.-cis-2-(4'-chlorobenzhydryl)-3-quinuclidinol, a new central nervous system stimulant. Importance of the benzhydryl configuration. *J Med Chem* 1975; 18:71-74
22. Wargin W, Patrick K, Kilts C, Gualtieri CT, Ellington K, Mueller RA, Kraemer G, Breese GR. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226:382-386.

23. Woods SK, Meyer JS. Exogenous tyrosine potentiates the methylphenidate-induced increase in extracellular dopamine in the nucleus accumbens: A microdialysis study. *Brain Res* 1991; 560:97-105.

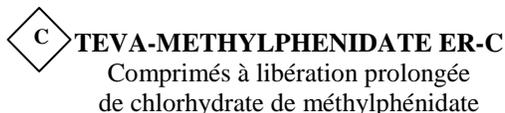
Clinique

24. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC: 1994; 78-85.
25. Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleari M, Spencer T. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59:829-835.
26. Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleari M, Spencer T. An open-label trial of OROS methylphenidate in adults with late-onset ADHD. *CNS Spectr*. 2006; 11(5): 390-396.
27. CPS Position Statement. The use of stimulant medication in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Child Health* 2002; Vol. 7 No. 10: 693-696.
28. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. ADHD Rating Scale – IV: Checklists, Norms and Clinical Interpretation. New York: Guilford Press; 1998.
29. Fallu A, Richard C, Prinzo R, Binder C. Does OROS*-methylphenidate improve core symptoms and deficits in executive function? Results of an open-label trial in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(12): 2557-2566.
30. Hardman J, Goodman Gilman A, Limbird LE. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th ed. McGraw-Hill Inc 1996; 219-221.
31. Loney J, Milich R. Hyperactivity, inattention, and aggression in clinical practice. In: Wolraich M and Routh DK eds, *Advances in Developmental and Behavioral Pediatrics*, 3rd ed. Greenwich, CT: JAI Press 1982; 113-147.
32. Medori R, Ramos-Quiroga A, Casas M, Kooij JJS, Niemelä A, Trott G-E, Lee E, Buitelaar JK. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63:981-989.
33. Modi NB, Wang B, Noveck RJ, Gupta SK. Dose-proportional and stereospecific pharmacokinetics of methylphenidate delivered using an osmotic, controlled-release oral delivery system. *J Clin Pharmacol* 2000; Vol. 40 No. 10:1141-1149.

34. Modi NB, Wang B, Hu WT, Gupta SK. Effect of food on the pharmacokinetics of osmotic controlled-release methylphenidate HCl in healthy subjects. *Biopharm Drug Dispos* 2000; 21: 23-31.
35. Modi NB, Lindemulder B, Gupta SK. Single and multiple-dose pharmacokinetics of an oral once-a-day osmotic controlled-release OROS® (methylphenidate HCl) formulation. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:379-388.
36. Markowitz JS Devane CL, Boulton DW, Nahas Z, Risch C, Diamond F, Patrick KS. Ethylphenidate formation in human subjects after the administration of a single dose of methylphenidate and ethanol. *Drug Metab Dispo* 2000;28(6):620-4.
37. Olson KR. *Poisoning and Drug Overdose* 4th ed. Mc Graw-Hill 2004; 72-74.
38. Palumbo D, Spencer T, Lynch J, Co-Chien G, Faraone SV. Emergence of tics in children with ADHD: Impact of once-daily OROS methylphenidate therapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(2):185-94.
39. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrisey SM, Chronis AM, Forehand GL, Nguyen CA, Hoffman MT, Lock TM, Fiebelkorn K, Coles EK, Panahon CJ, Steiner RL, Meichenbaum DL, Onyango AN, Morse GD. Once-a day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *PEDIA* 2001; Vol. 107 No. 6:1-15.
40. Pelham WE, Jr., Milich R, Murphy DA, and Murphy HA. Normative data on the IOWA Conners teacher rating scale. *J Clin Child Psychol* 1989; 18:259-262.
41. Swanson J, Gupta S, Lam A, et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:204-211.
42. Swanson JM, Gupta S, Williams L, et al. Efficacy of a new pattern of delivery of methylphenidate for the treatment of ADHD: effects on activity level in the classroom and on the playground. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(11):1306-1314.
43. Swanson J, Gupta S, Guinta D, Flynn D, Agler D, Lerner M, Williams L, Shoulson I, Wigal S. Acute tolerance of methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(3):295-305.
44. Swanson J, Greenhill L, Pelham W, Wilens T, Wolraich M, Abikoff H, Atkins M, August G, Biederman J, Bukstein O, Conners CK, Efron L, Fiebelkorn K, Fried J, Hoffman M, Lambrecht L, Lerner M, Leventhal B, McBurnett K, Morse E, Palumbo D, Pfiffner L, Stein M, Wigal S, Winans E. Initiating Concerta™ (OROS® methylphenidate HCl) qd in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Research* 2000; 3:59-76.

45. Swanson JM. The SKAMP Rating Scale. In: Swanson J ed, School-based Assessments and Interventions for ADD Students. Irvine, CA: KC Publishing 1992; 65-69.
46. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40(2):168-179.
47. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactive Disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 1073-1086.
48. Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine 2nd ed. Lipincott Williams and Williams 2002; 874.
49. Wilens T, Pelham W, Stein M, et al. ADHD treatment with once-daily OROS® methylphenidate: interim 12-month results from a long-term open-label study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42(4):424-433.
50. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, et al. Randomized, controlled trial of OROS® methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2001; 108(4):883-892.
51. A comparative two-way crossover fasting bioavailability study of TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C tablets in healthy, non-smoking, male and female subjects. Étude terminée en octobre 2006. Données internes de Teva Canada Limitée.
52. A comparative three-way crossover fed bioavailability study of TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C tablets in healthy, non-smoking, male and female subjects. Étude terminée en septembre 2006. Données internes de Teva Canada Limitée.
53. Monographie de CONCERTA^{MC}, Janssen Inc., Toronto, Ontario, Canada. Date de révision : 17 avril 2019, numéro de contrôle 224296.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR



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

Ces renseignements sont destinés aux patients qui prennent les comprimés à libération prolongée TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), ou à leurs parents ou aidants.

Veillez lire ce dépliant avant de prendre les comprimés TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ou de les administrer à votre enfant, mais n'oubliez pas que ces renseignements ne remplacent pas les directives de votre médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C est un médicament qui s'administre une fois par jour pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 ans ou plus, les adolescents et les adultes. Le chlorhydrate de méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central. TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C contient un ingrédient médicamenteux utilisé depuis plus de 30 ans pour traiter le TDAH.

Le TDAH entraîne trois principaux types de symptômes : l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Les sujets inattentifs ne font pas attention à ce qui se passe autour d'eux, commettent des étourderies et n'écoutent pas quand on leur parle. Ils ne terminent pas ce qu'ils ont commencé, ne suivent pas les directives qu'on leur donne et sont facilement distraits. Les sujets hyperactifs et impulsifs remuent sans cesse (ont « la bougeotte »), parlent excessivement, courent à droite et à gauche quand ils devraient rester en place et interrompent souvent les autres. Certains patients présentent surtout des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité, tandis que d'autres présentent davantage de symptômes d'inattention. Certaines personnes présentent aussi les trois types de symptômes. Beaucoup de gens présentent des symptômes de ce genre à l'occasion, mais chez les patients atteints de TDAH, ces derniers se manifestent plus souvent que chez les autres personnes du même âge. Les symptômes doivent être présents depuis au moins 6 mois pour justifier le diagnostic de TDAH.

Chez les adultes, les symptômes du TDAH peuvent comprendre un manque d'organisation, de la difficulté à se mettre au travail, des actions impulsives, des rêveries, de la lenteur à assimiler des informations, de la difficulté à acquérir de nouvelles connaissances, de l'irritabilité, un manque d'estime de soi et un effort excessif à faire pour maintenir une organisation.

Les effets de ce médicament :

Immédiatement après la prise de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C le matin, une partie du comprimé se dissout. C'est la dose initiale. Le reste du médicament se libère lentement tout au long de la journée, afin de procurer un soulagement continu des symptômes de TDAH. TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C aide à augmenter l'attention et à réduire l'impulsivité et l'hyperactivité chez les patients atteints de TDAH.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez PAS prendre TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C si votre enfant ou vous-même :

- êtes allergiques au chlorhydrate de méthylphénidate ou à n'importe lequel des ingrédients de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C;
- souffrez de glaucome, une maladie des yeux;
- êtes atteints d'une maladie cardiovasculaire symptomatique;
- souffrez d'hypertension modérée ou grave;
- souffrez d'artériosclérose (durcissement des artères) en phase avancée;
- êtes atteints d'hyperthyroïdie (hyperactivité de la glande thyroïdienne); ou
- prenez actuellement des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou en avez pris au cours des 14 derniers jours (un type de médicament, voir INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT).

Si vous croyez que votre enfant ou vous-même souffrez de l'une de ces affections, parlez-en à votre médecin.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de méthylphénidate.

Les ingrédients non médicinaux sont :

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, cellulose microcristalline, copolymère d'alcool polyvinylique et de polyéthylène glycol et silice colloïdale, diméthicone, hydroxypropylméthylcellulose et lactose monohydraté.

Les comprimés contiennent également les colorants suivants :

18 mg : AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, alcool polyvinylique, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et talc.

27 mg : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol et talc.

36 mg : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol et talc.

54 mg : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et polyéthylène glycol.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés à libération prolongée de 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Pharmacodépendance
L'abus de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C peut entraîner une dépendance. Signalez au médecin tout problème de toxicomanie ou d'alcoolisme présent ou passé.

Les troubles suivants ont été signalés avec l'utilisation de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée et d'autres médicaments destinés au traitement du TDAH.

1. Troubles cardiaques :

- **mort subite chez des patients présentant des troubles ou des anomalies cardiaques;**
- **AVC et crise cardiaque chez des adultes;**
- **hausse de la tension artérielle et accélération de la fréquence cardiaque.**

Des cas de mort subite ont été signalés par suite de l'administration de stimulants utilisés pour traiter le TDAH chez des enfants présentant une anomalie cardiaque structurelle. En règle générale, TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doit pas être utilisé chez des enfants, des adolescents ou des adultes présentant une anomalie cardiaque structurelle connue.

Si votre enfant ou vous-même présentez un trouble cardiaque, une anomalie cardiaque, de l'hypertension ou des antécédents familiaux de l'un de ces troubles, mentionnez-le à votre médecin.

Il est possible que le médecin veuille s'assurer que votre enfant ou vous-même ne présentez pas de trouble cardiaque avant d'instaurer le traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C.

De même, il se peut qu'il vérifie régulièrement que votre tension artérielle ou celle de votre enfant est adéquate durant le traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C. Il évaluera également votre fréquence cardiaque ou celle de votre enfant.

Si votre enfant ou vous-même présentez des signes de trouble cardiaque tels qu'une douleur dans la poitrine, un essoufflement ou une perte de connaissance durant le traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C, appelez

immédiatement votre médecin.

2. Troubles mentaux (psychiques) :

- **apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments liés au suicide (penser à se tuer ou avoir envie de se tuer) ou de gestes suicidaires (y compris tentatives de suicide, idées suicidaires et suicide);**
- **apparition ou aggravation de symptômes de trouble bipolaire, caractérisés par des sautes d'humeur extrêmes, avec périodes de manie (inhabituellement excité, hyperactif ou non inhibé) alternant avec des périodes de dépression (sentiments de tristesse, d'inutilité ou de désespoir);**
- **apparition ou aggravation de comportements agressifs ou hostiles;**
- **nouveaux symptômes psychotiques (tels qu'entendre des voix, être convaincu de choses qui ne sont pas vraies, méfiance) ou nouveaux symptômes maniaques.**

Ces nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes mentaux sont plus susceptibles de se manifester si vous ou votre enfant êtes atteint d'un trouble mental dont vous connaissez ou ne connaissez pas l'existence. Mentionnez à votre médecin tout trouble mental que vous-même ou votre enfant présentez, ainsi que tout antécédent familial de suicide, de trouble bipolaire ou de dépression.

Un petit nombre de patients qui prennent des médicaments pour traiter le TDAH peuvent ressentir des sensations inhabituelles d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété, ou avoir des pensées impulsives ou perturbantes, telles que penser à se suicider, à se faire du mal ou à faire du mal à autrui. Ces pensées ou comportements suicidaires peuvent survenir à n'importe quel moment durant le traitement, surtout au début ou lors de modifications de la dose, ainsi qu'après l'arrêt du traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C. **Si c'est votre cas ou le cas de la personne de qui vous vous occupez à titre de soignant ou de tuteur, consultez immédiatement un médecin. L'observation étroite du patient par un médecin est nécessaire dans ce cas.**

Communiquez avec votre médecin immédiatement en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes ou de troubles mentaux pendant le traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C, en particulier si votre enfant ou vous-même entendez ou voyez des choses qui ne sont pas réelles, si vous êtes convaincus de l'existence de choses qui ne sont pas vraies ou si vous devenez méfiants.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien **AVANT** que vous ou votre enfant utilisiez TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C si votre enfant ou vous-même :

- présentez une anomalie cardiaque structurale;
- présentez des tics (mouvements ou émission de sons non contrôlables) ou êtes atteint du syndrome de Gilles de la Tourette, ou si quelqu'un de votre famille est atteint de ce syndrome;

- avez des problèmes aux yeux, tels que :
 - augmentation de la pression dans les yeux
 - difficulté à voir les objets de près (hypermétropie)
- présentez des troubles mentaux ou des antécédents familiaux de problèmes mentaux, y compris une psychose, un trouble maniaque, un trouble bipolaire, une dépression ou un suicide;
- devenez agressif, anxieux ou agité, ou vous sentez plus agressif, anxieux ou agité que d'habitude;
- souffrez d'hypertension légère;
- prenez des médicaments contre l'hypertension;
- prenez des préparations pour le rhume, les allergies, ou tout autre médicament qui peut modifier la tension artérielle;
- présentez un rétrécissement ou une obstruction des voies digestives (œsophage, estomac, intestins);
- avez des antécédents familiaux de mort subite ou de mort liée à un trouble cardiaque;
- faites des exercices physiques vigoureux;
- prenez d'autres médicaments pour le TDAH;
- présentez ou avez déjà présenté un trouble touchant les vaisseaux sanguins du cerveau (p. ex. anévrisme, AVC, vascularite);
- présentez des problèmes de circulation dans les doigts et les orteils, y compris de l'engourdissement, une sensation de froid et de la douleur (aussi appelés phénomène de Raynaud).

Communiquez avec votre médecin **immédiatement** si votre enfant ou vous-même présentez l'un des troubles ou symptômes mentionnés ci-dessus pendant le traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C. Le cas échéant, votre médecin décidera si vous pouvez commencer/continuer à prendre TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C.

AVANT de prendre TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C, faites savoir à votre médecin si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir.

Mentionnez-lui également si vous allaitez. Le méthylphénidate passe dans le lait maternel. Si vous prenez TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C, votre lait maternel pourrait en contenir. Vous devriez consulter votre médecin pour déterminer si vous devez cesser d'allaiter ou de prendre TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C.

Votre médecin surveillera les progrès réalisés avec TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C et, afin de s'assurer que vous demeuriez en bonne santé et que le médicament n'est pas nocif, il est possible qu'il vous demande de vous soumettre à des tests occasionnels.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin **tous** les médicaments que votre enfant ou vous-même prenez. Votre médecin vous dira si pouvez prendre TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C avec d'autres médicaments. Il peut s'agir :

- de types de médicaments pour traiter la dépression ou l'anxiété appelés « inhibiteurs sélectifs du recaptage de

la sérotonine (ISRS) » ou « inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradréline (IRSN) »;

- de clonidine;
- d'un type de médicament appelé un « antipsychotique »;
- d'autres médicaments prescrits par un médecin;
- de médicaments en vente libre;
- de toute herbe médicinale que votre enfant ou vous-même pourriez prendre.

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doit pas être pris en concomitance avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).

Les patients traités par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doivent pas prendre de nouveaux médicaments ou d'herbes médicinales sans d'abord en parler avec le médecin.

La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C.

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C peut modifier la façon dont l'organisme réagit à certains médicaments, comme ceux utilisés pour traiter la dépression (p. ex. amitriptyline, imipramine et fluoxétine), pour prévenir les convulsions (p. ex. phénobarbitone, phénytoïne, carbamazépine et primidone) ou pour prévenir la formation de caillots sanguins (anticoagulants, p. ex. warfarine).

Dans certains cas, le médecin doit modifier la dose de ces médicaments s'ils sont pris en concomitance avec TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les comprimés TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne doivent pas être croqués, écrasés ni divisés, mais plutôt avalés entiers avec de l'eau ou un autre liquide, comme du lait ou du jus de fruits.

Prenez TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C une fois par jour le matin, avec ou sans nourriture.

TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C n'ayant pas fait l'objet d'études chez les enfants de moins de six ans, il ne doit pas leur être administré. Le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée n'a pas été étudié chez les adultes de plus de 65 ans.

Dans certains cas, TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C ne constitue qu'un aspect du traitement du TDAH. Votre médecin peut donc vous recommander, à vous ou à votre enfant, de suivre des séances de *counseling* ou d'autres types de thérapie.

De même que vous le feriez avec n'importe quel autre médicament, ne donnez jamais TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C à une autre personne.

Dose habituelle :

Prenez la dose prescrite par votre médecin. Ce dernier peut ajuster la quantité de médicament jusqu'à ce qu'elle convienne à votre

situation. De temps à autre, le médecin peut vous demander d'interrompre le traitement, afin d'évaluer les symptômes que votre enfant ou vous-même présentez quand vous ne prenez pas ce médicament.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une dose excessive de TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C, communiquez sans tarder avec votre médecin ou le centre antipoison régional, ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital, même si vous ne présentez pas de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Reportez-vous au début du présent dépliant pour obtenir plus de renseignements sur les troubles cardiaques et les problèmes mentaux (psychiatriques) signalés.

Lors des études cliniques réalisées auprès de patients utilisant le méthylphénidate à libération prolongée, les effets secondaires très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) ont été les maux de tête, les maux d'estomac, l'insomnie, la bouche sèche, les nausées et une baisse de l'appétit. Les autres effets secondaires fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) observés avec le méthylphénidate à libération prolongée comprennent vomissements, accélération du rythme cardiaque, perte de poids, anxiété, irritabilité, transpiration accrue, étourdissements, nervosité, tics, hausse de la tension artérielle.

Si votre vue ou celle de votre enfant s'embrouille durant le traitement par TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C, faites-en part à votre médecin.

Un ralentissement de la croissance (poids et/ou taille) a été signalé chez certains enfants recevant du chlorhydrate de méthylphénidate pendant une période prolongée. Votre médecin surveillera donc de près la taille et le poids de votre enfant. S'il constate que votre taille et votre poids sont inférieurs à ce qu'ils devraient être, le médecin pourrait mettre fin à votre traitement ou à celui de votre enfant.

Les stimulants peuvent altérer votre capacité ou celle de votre enfant à se servir de machines potentiellement dangereuses ou à conduire un véhicule. Vous devez donc redoubler de prudence lors de telles activités, jusqu'à ce que vous soyez raisonnablement certain que TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C n'affecte pas vos capacités.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : PROCÉDURES À SUIVRE		
Symptôme / effet	Communiquez immédiatement avec votre médecin	Cessez de prendre le médicament

	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	et cherchez immédiatement une assistance médicale d'urgence
Très rare			
Signes de problèmes cardiaques, tels que : douleur dans la poitrine, essoufflement ou évanouissement		√	
Convulsions (crise d'épilepsie)			√
Érections persistantes (de plus de 4 heures) et douloureuses (priapisme)			√
Apparition ou aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques : - paranoïa, idées délirantes - hallucinations (voir, sentir ou entendre des choses qui n'existent pas) - manie (se sentir inhabituellement excité, hyperactif ou non inhibé) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)		√	
Comportement suicidaire : pensées ou actions visant à se faire du mal ou à se tuer (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)			√
Lésions au foie ou insuffisance hépatique soudaine. Les symptômes peuvent comprendre : jaunissement du blanc des yeux, ou de la peau, urine foncée, saignements, sentiment d'être dans le brouillard, confusion.		√	
Problème touchant des vaisseaux sanguins dans le cerveau (tels qu'inflammation de vaisseaux sanguins, accident vasculaire cérébral dû à l'éclatement d'un vaisseau sanguin ou à un blocage de l'apport de sang au cerveau). Les symptômes peuvent comprendre : maux de tête intenses, faiblesse ou paralysie dans n'importe quelle partie du corps, problèmes de coordination, de vision ou de mémoire ou difficultés à parler ou à trouver les mots.			√
Rares			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Communiquez immédiatement avec votre médecin		Cessez de prendre le médicament et cherchez immédiatement une assistance médicale d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Symptômes de réaction allergique, tels que : démangeaisons, éruption cutanée, enflure de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, ou essoufflement			√
Fréquents			
Comportement agressif ou hostile		√	
Inconnus			
Phénomène de Raynaud : décoloration des doigts et des orteils, 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 TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés TEVA-METHYLPHENIDATE ER-C dans un endroit sûr, à la température ambiante (15 °C à 30 °C), et à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
 Courriel : druginfo@tevacanada.com
 Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :
 Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 M1B 2K9
 Canada

www.tevacanada.com

Dernière révision : 19 décembre 2019