

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **TARO-METHYLPHENIDATE ER**

Chlorhydrate de methylphenidate

ccomprimés à libération prolongée

18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg, orale

USP

Stimulant du SNC

Sun Pharma Canada Inc.
126 East Drive,
Brampton, Ontario
L6T1C1

Date d'approbation initiale :
20 juin 2023

Date de révision :
2 avril 2025

Numéro de contrôle de la présentation: 291760

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive: risque pour les femmes et les hommes	10/2024
--	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ..	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Femmes qui allaitent	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	18
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	23
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	24

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	24
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	27
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	27
9.3	Interactions médicament-comportement.....	27
9.4	Interactions médicament-médicament	27
9.5	Interactions médicament-aliment	28
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	28
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
10.1	Mode d'action.....	28
10.2	Pharmacodynamie	28
10.3	Pharmacocinétique	29
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	34
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	34
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		35
14	ÉTUDES CLINIQUES	35
14.1	Essais cliniques par indication	35
14.2	ÉTUDES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ	40
15	MICROBIOLOGIE.....	43
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	44
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI	46
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TARO-METHYLPHENIDATE ER (chlorhydrate de méthylphénidate) est indiqué pour le

- traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les :
 - **enfants (6 à 12 ans)**
 - **adolescents (13 à 18 ans)**
 - **adultes (> 18 ans)**

Nécessité d'un programme thérapeutique complet

TARO-METHYLPHENIDATE ER est indiqué dans le cadre d'un programme thérapeutique global du TDAH qui peut également inclure d'autres mesures (d'ordre psychologique, éducatif ou social) pour les patients atteints de ce syndrome. Le traitement médicamenteux peut ne pas être indiqué chez certains patients présentant ce syndrome. Le traitement médicamenteux ne convient pas pour les patients qui présentent des symptômes consécutifs à certains facteurs environnementaux et/ou à des troubles psychiatriques primaires, y compris la psychose. Le placement en milieu éducatif approprié est essentiel pour les enfants et les adolescents présentant ce diagnostic, et l'intervention psychosociale est souvent utile. Quand ces mesures se révèlent insuffisantes à elles seules, la décision de prescrire des médicaments dépendra de l'évaluation du médecin quant au caractère chronique et à la sévérité des symptômes du patient.

Utilisation à long terme

L'efficacité de l'utilisation de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à long terme, c'est-à-dire pendant plus de quatre semaines chez les enfants et les adolescents ou sept semaines chez les adultes, n'a pas été évaluée de façon systématique lors d'essais contrôlés par placebo. Le médecin qui décide de prescrire TARO-METHYLPHENIDATE ER pendant des périodes prolongées doit donc réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour le patient traité (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), **Traitement d'entretien/prolongé**).

1.1 Enfants

Enfants (6 à 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de TARO-METHYLPHENIDATE ER chez les enfants de 6 à 18 ans ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Enfants (< 6 ans) : TARO-METHYLPHENIDATE ER ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour les enfants âgés de moins de 6 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

TARO-METHYLPHENIDATE ER est contre-indiqué :

- chez les patients que l'on sait hypersensibles au méthylphénidate, à tout ingrédient de la formulation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète des

ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de la monographie;

- en cas de thyrotoxicose;
- en cas d'artériosclérose en phase avancée;
- en cas de maladie cardiovasculaire symptomatique;
- en cas d'hypertension modérée à sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#));
- en cas de glaucome (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle](#));
- pendant un traitement avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, ainsi que pendant un minimum de 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la monoamine-oxydase (des crises d'hypertension pouvant en résulter) (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Pharmacodépendance** – Comme d'autres stimulants, TARO-METHYLPHENIDATE ER peut faire l'objet d'un usage abusif menant à une dépendance et à une tolérance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

On doit administrer TARO-METHYLPHENIDATE ER en commençant par la dose la plus faible possible. La posologie doit ensuite être individualisée en l'ajustant progressivement jusqu'à l'obtention de la dose efficace la plus faible, étant donné que la réponse à TARO-METHYLPHENIDATE ER varie largement d'un individu à l'autre.

TARO-METHYLPHENIDATE ER ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une affection cardiovasculaire symptomatique et, en général, ne doit pas être administré à des patients ayant une anomalie cardiaque structurale connue (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Enfants : En théorie, tous les médicaments utilisés dans le traitement du TDAH présentent un potentiel pharmacologique d'augmentation du risque de mort subite ou mort cardiaque. Bien qu'on ne dispose pas de données confirmant qu'il existe un risque accru de mort subite ou de mort cardiaque attribuable aux traitements médicamenteux du TDAH, les prescripteurs doivent tenir compte de cette possibilité.

On doit utiliser avec prudence tout agent à effet sympathomimétique prescrit pour la prise en charge du TDAH chez les patients a) qui participent à des activités ou des exercices vigoureux b) qui prennent d'autres agents sympathomimétiques pour le TDAH ou c) qui ont des antécédents familiaux de mort subite ou mort cardiaque. Avant d'instaurer un traitement par des médicaments sympathomimétiques, le médecin doit obtenir une anamnèse personnelle et familiale du patient (comprenant une évaluation des antécédents familiaux de mort subite et d'arythmie ventriculaire) et procéder à un examen physique pour déterminer la présence de toute maladie cardiaque. Chez les patients qui présentent des facteurs de risque pertinents et au jugement du clinicien, une évaluation cardiovasculaire approfondie peut être envisagée (p. ex. électrocardiogramme et échocardiogramme). Les patients qui présentent des

symptômes tels qu'une douleur thoracique d'effort, une syncope inexpliquée ou tout autre symptôme suggérant la présence d'un trouble cardiaque pendant le traitement du TDAH doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation cardiaque. Les patients chez qui on considère que le traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER doit se poursuivre pendant une période prolongée doivent faire l'objet d'une évaluation régulière de leur état cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Généralités

TARO-METHYLPHENIDATE ER se prend par voie orale une fois par jour le matin, avec ou sans nourriture. La dose de départ recommandée chez les patients n'ayant jamais pris de méthylphénidate est de 18 mg par jour. Consulter le tableau de conversion ci-après pour déterminer la dose de TARO-METHYLPHENIDATE ER chez les patients prenant déjà un agent à base de méthylphénidate.

Choix des doses

Patients n'ayant pas reçu de méthylphénidate

La dose initiale recommandée de TARO-METHYLPHENIDATE ER pour les patients qui ne reçoivent pas déjà du méthylphénidate, ou pour les patients recevant des stimulants autres que le méthylphénidate, est de 18 mg une fois par jour pour tous les groupes d'âge.

Tableau 1 : Dose initiale recommandée et dose maximale de TARO-METHYLPHENIDATE ER pour les patients n'ayant pas reçu de méthylphénidate

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

Un nombre restreint d'adolescents a été traité par chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à raison de 72 mg/jour dans la phase de prolongation ouverte de l'étude 4 (n = 62). Un nombre restreint d'adultes a été traité avec des doses supérieures au maximum quotidien recommandé, atteignant 90 mg/jour (n = 41 dans l'étude 5).

Patients recevant déjà du chlorhydrate de méthylphénidate

Les doses de conversion recommandées de TARO-METHYLPHENIDATE ER pour les patients qui reçoivent déjà du chlorhydrate de méthylphénidate b.i.d., t.i.d. ou à libération prolongée (LP) à des doses de 10 à 60 mg/jour sont présentées au [Tableau 2](#). Les recommandations posologiques sont basées sur le schéma posologique en cours et le jugement clinique.

Tableau 2 : Conversion posologique recommandée pour passer des autres schémas posologiques de chlorhydrate de méthylphénidate à TARO-METHYLPHENIDATE ER

Dose quotidienne antérieure de chlorhydrate de méthylphénidate	Dose recommandée de conversion à TARO-METHYLPHENIDATE ER
5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate b.i.d./t.i.d. ou 20 mg de chlorhydrate de méthylphénidate LP	18 mg une fois par jour, le matin
10 mg de chlorhydrate de méthylphénidate b.i.d./t.i.d. ou 40 mg de chlorhydrate de méthylphénidate LP	36 mg une fois par jour, le matin
15 mg de chlorhydrate de méthylphénidate b.i.d./t.i.d. ou 60 mg de chlorhydrate de méthylphénidate LP	54 mg une fois par jour, le matin

20 mg de chlorhydrate de méthylphénidate b.i.d./t.i.d.
--

72 mg une fois par jour, le matin

Une forme posologique dosée à 27 mg est disponible pour les médecins qui désirent prescrire une dose entre 18 mg et 36 mg.

Ajustement de la dose

La posologie doit être individualisée en fonction des besoins et de la réponse du patient. Les ajustements posologiques peuvent se faire à des intervalles d'une semaine chez les patients n'ayant pas présenté de réponse optimale, en se basant sur l'évaluation du bienfait clinique et de la tolérabilité.

Traitement d'entretien/prolongé

On ne dispose pas de données probantes issues d'essais contrôlés pour déterminer la longueur du traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER chez le patient atteint de TDAH. On reconnaît généralement que le traitement pharmacologique du TDAH peut être nécessaire pendant des périodes prolongées.

Le médecin qui décide de prescrire TARO-METHYLPHENIDATE ER pendant des périodes prolongées chez des patients atteints de TDAH doit réévaluer à intervalles réguliers l'utilité à long terme du médicament pour chaque patient et interrompre de temps en temps le traitement pour évaluer le fonctionnement du patient sans pharmacothérapie.

Réduction de la dose et arrêt du traitement

Si on observe une aggravation paradoxale des symptômes ou la survenue d'autres événements indésirables, on doit réduire la posologie ou, si nécessaire, mettre fin au traitement.

Si on n'observe pas d'amélioration après ajustement approprié de la posologie sur une période d'un mois, on mettra fin au traitement.

4.4 Administration

Les comprimés TARO-METHYLPHENIDATE ER doivent être avalés entiers, avec un liquide, et ne doivent pas être croqués, divisés ou pilés. Chez des chiens, l'administration par injection intraveineuse de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée broyés a provoqué la mort (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité aiguë](#)). Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable conçue pour le libérer à une vitesse contrôlée. L'enveloppe du comprimé et certains éléments insolubles du noyau du comprimé sont éliminés du corps et les patients ne doivent pas s'inquiéter s'ils notent de temps en temps quelque chose qui ressemble à un comprimé dans leurs selles.

4.5 Dose omise

Si une dose de TARO-METHYLPHENIDATE ER n'est pas prise, il faut expliquer au patient qu'il doit prendre la dose suivante (même quantité) à l'heure habituelle le lendemain matin. Il faut également lui expliquer qu'il ne doit pas prendre de dose l'après-midi, ni doubler la dose.

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les signes et symptômes d'un surdosage par TARO-METHYLPHENIDATE ER sont liés essentiellement à une stimulation excessive du SNC et à des effets sympathomimétiques excessifs, et peuvent inclure : vomissements, agitation, soubresauts musculaires, convulsions, convulsions de grand mal, état confusionnel, hallucinations (auditives et/ou visuelles), hyperhidrose, céphalées, fièvre, tachycardie, palpitations, accélération de la fréquence cardiaque, arythmie sinusale, hypertension, rhabdomyolyse, mydriase et bouche sèche.

Prise en charge recommandée d'un surdosage

Le traitement d'un surdosage de TARO-METHYLPHENIDATE ER consiste à assurer les mesures de soutien requises. Le patient doit être surveillé pour éviter les blessures faites à soi-même et les stimulations externes qui aggraveraient la stimulation excessive déjà présente. L'efficacité du charbon activé n'a pas été établie. Des soins intensifs doivent être assurés pour maintenir la circulation et l'échange respiratoire, et des mesures externes de refroidissement permettront de réduire la fièvre le cas échéant.

On n'a pas établi l'efficacité de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse extracorporelle en cas de surdosage de TARO-METHYLPHENIDATE ER. La libération prolongée du méthylphénidate à partir des comprimés TARO-METHYLPHENIDATE ER doit être prise en considération quand on traite des victimes d'un surdosage. La prise concomitante d'alcool peut entraîner la production d'éthylphénidate. La quantité d'éthylphénidate produite est proportionnelle à la concentration d'alcool dans le sang (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). Comme dans tous les cas de surdosage, on doit envisager la possibilité d'ingestion d'agents multiples, y compris d'alcool.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau: Formes posologiques, dosages, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé à libération prolongée à 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg	l'hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, acétate de cellulose, dioxyde de silicium colloïdal, FD&C rouge n° 40, FD&C bleu n° 2, hypromellose, alcool isopropylique, alcool n-butylique, acide phosphorique, poloxamère, oxyde de polyéthylène, povidone, propylène glycol, gomme laque, chlorure de sodium, acide stéarique, acide succinique, dioxyde de titane, talc, triacétine, oxyde de fer jaune. Les comprimés à libération prolongée de 54 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge.

Les comprimés à libération prolongée TARO-METHYLPHENIDATE ER renferment du chlorhydrate de méthylphénidate comme principe actif et sont disponibles en concentrations de 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg. La description et le conditionnement des comprimés sont fournis ci-dessous.

Concentration	Description	Format d'emballage disponible
18 mg	Comprimés enrobés de forme cylindrique, de couleur jaune, avec présence d'une ouverture sur l'un des côtés de la base du cylindre et portant l'inscription "18".	Flacons de 100
27 mg	Comprimés enrobés de forme cylindrique, de couleur grise, avec présence d'une ouverture sur l'un des côtés de la base du cylindre et portant l'inscription "27".	Flacons de 100

36 mg	Comprimés enrobés de forme cylindrique, de couleur blanche, avec présence d'une ouverture sur l'un des côtés de la base du cylindre et portant l'inscription "36".	Flacons de 100
54 mg	Comprimés enrobés de forme cylindrique, de couleur rouge brunâtre, avec présence d'une ouverture sur l'un des côtés de base du cylindre et portant l'inscription "54".	Flacons de 100

Lors d'essais cliniques, on a obtenu une dose de 72 mg en administrant deux comprimés à 36 mg. Il n'existe pas de comprimés à 72 mg.

Les dimensions des comprimés TARO-METHYLPHENIDATE ER sont présentées dans le [Tableau 3](#) ci-dessous :

Tableau 3 : Dimensions des comprimés

	Comprimé à 18 mg	Comprimé à 27 mg	Comprimé à 36 mg	Comprimé à 54 mg
Diamètre	5,5 mm	5,5 mm	6,7 mm	6,7 mm
Longueur	10,6 mm	10,6 mm	13,3 mm	13,2 mm

Éléments et mode d'action du système

Les comprimés TARO-METHYLPHENIDATE ER utilisent la pression osmotique pour libérer le chlorhydrate de méthylphénidate à une vitesse contrôlée. Le système qui ressemble à un comprimé traditionnel, comprend un noyau en trois couches à activité osmotique, entouré d'une membrane semi-perméable et d'une couche extérieure de médicament à libération immédiate.

Les trois couches composant le noyau comprennent deux compartiments renfermant l'ingrédient médicamenteux et les ingrédients non médicinaux, et un compartiment renfermant des composants à activité osmotique qui exercent une poussée. L'extrémité du comprimé renfermant l'ingrédient médicamenteux comporte un orifice percé au laser de précision. Dans un milieu aqueux comme les voies digestives, la couche extérieure du médicament, qui représente 22 % de la dose, se dissout dans l'heure suivant la prise du comprimé, ce qui correspond à la dose initiale de méthylphénidate. L'eau traverse la membrane et pénètre alors jusqu'au noyau du comprimé. L'expansion des ingrédients polymères non médicinaux à activité osmotique force la libération du méthylphénidate par l'orifice. La membrane contrôle la vitesse de pénétration de l'eau dans le noyau du comprimé, ce qui contrôle à son tour la libération du médicament. De plus, la vitesse de libération du médicament à partir du système augmente dans le temps sur une période allant de six à sept heures en raison du gradient de concentration du médicament incorporé dans les deux couches médicamenteuses de TARO-METHYLPHENIDATE ER. Les composants biologiquement inertes du comprimé restent intacts pendant le transit gastro-intestinal et sont éliminés dans les selles sous forme d'enveloppe du comprimé avec les éléments insolubles du noyau. Il est possible que les comprimés TARO-METHYLPHENIDATE ER à libération prolongée soient visibles sur les clichés radiographiques de l'abdomen dans certains cas, et notamment lorsqu'on utilise des techniques de mise en valeur numérique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

TARO-METHYLPHENIDATE ER est prévu pour la voie orale seulement. Chez des chiens, l'administration par injection intraveineuse de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée broyés a provoqué la mort (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), **Toxicité aiguë**).

Fatigue

On ne doit pas utiliser TARO-METHYLPHENIDATE ER pour prévenir ou traiter les états de fatigue normaux.

Information à donner aux patients

Il faut aviser les patients d'avaler les comprimés TARO-METHYLPHENIDATE ER entiers avec un liquide quelconque. Les comprimés ne doivent pas être croqués, divisés ou pilés. Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable conçue pour le libérer à une vitesse contrôlée. L'enveloppe du comprimé et certains éléments insolubles du noyau du comprimé sont éliminés du corps et les patients ne doivent pas s'inquiéter s'ils notent de temps en temps quelque chose qui ressemble à un comprimé dans leurs selles. Des renseignements pour le patient sont fournis dans la section **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**. Pour assurer l'utilisation sûre et efficace de TARO-METHYLPHENIDATE ER, les renseignements et directives présentés dans la section **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS** doivent être expliqués aux patients.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) **Cancérogénicité, Génotoxicité**, et **Toxicologie pour la reproduction et le développement** pour des informations sur les données obtenues chez les animaux.

Appareil cardiovasculaire

Hypertension et autres affections cardiovasculaires

TARO-METHYLPHENIDATE ER est contre-indiqué en cas d'hypertension modérée à sévère et doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une légère hypertension ou d'autres affections cardiovasculaires. On vérifiera la pression artérielle à intervalles appropriés chez les patients recevant TARO-METHYLPHENIDATE ER, spécialement ceux présentant une hypertension.

Dans les études cliniques menées chez les enfants dans des écoles-laboratoires (études 1 et 2), on a observé que tant chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée que le méthylphénidate t.i.d. ont fait augmenter la fréquence cardiaque au repos d'une moyenne de 2 à 6 battements par minute (bpm) et ont entraîné des hausses moyennes de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) d'environ 1 à 4 mm Hg au cours de la journée, par rapport au placebo. Dans l'étude contrôlée par placebo à double insu chez les adultes (étude 5), on a observé des changements de PAD et de PAS moyenne avec des doses de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée atteignant 72 mg. L'augmentation moyenne de PAD et de PAS en position verticale par rapport au départ a atteint un niveau statistiquement significatif ($p < 0,05$) à la fin de la première semaine dans le groupe chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée recevant 72 mg (augmentation moyenne de 2,0 mm Hg pour la PAD en position verticale et de 4,0 mm Hg pour la PAS en position verticale et couchée), mais pas aux points de mesure ultérieurs. Une

augmentation statistiquement significative de la fréquence cardiaque a été observée pour toutes les doses dans les groupes chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée (18 mg, 36 mg et 72 mg) par rapport au départ (intervalle d'augmentation moyenne de 2,0 à 10,6 bpm). La prudence est donc conseillée lorsqu'on traite des patients dont les affections médicales sous-jacentes pourraient être aggravées par des augmentations de tension artérielle ou de fréquence cardiaque, p. ex. ceux présentant une hypertension préexistante, une insuffisance cardiaque ou ayant récemment eu un infarctus du myocarde.

Maladies cardiovasculaires et vasculaires cérébrales préexistantes

TARO-METHYLPHENIDATE ER est contre-indiqué en cas d'artériosclérose en phase avancée et de maladie cardiovasculaire symptomatique. Les stimulants du SNC doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant d'autres maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires préexistantes, en tenant compte des facteurs de risque prédictifs de ces maladies. Les patients doivent être évalués pour dépister toute maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire préexistante ou sous-jacente avant d'instaurer un traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER et ils doivent être suivis afin de surveiller l'apparition de toute nouvelle maladie cardiaque ou cérébrale durant le traitement.

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles 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 habituelles chez des enfants et des adolescents présentant une anomalie cardiaque structurelle ou d'autres troubles cardiaques graves. Bien que certains troubles cardiaques graves représentent à eux seuls un risque accru de mort subite, TARO-METHYLPHENIDATE ER ne doit pas, en général, être utilisé chez les enfants, les adolescents

et les adultes qui présentent une anomalie cardiaque structurelle connue, une cardiomyopathie, une arythmie cardiaque grave ou tout autre trouble cardiaque grave pouvant les rendre plus vulnérables aux effets sympathomimétiques des stimulants.

- Adultes

Des cas de mort subite, d'AVC (accident vasculaire cérébral) et d'infarctus du myocarde ont été signalés chez des adultes prenant des médicaments stimulants à des doses habituelles 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 structurelle grave, une cardiomyopathie, une arythmie cardiaque grave, une coronaropathie ou tout autre trouble cardiaque grave. En général, les adultes présentant de telles anomalies ne doivent pas être traités au moyen de stimulants (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- Généralités

En théorie, tous les médicaments utilisés dans le traitement du TDAH présentent un potentiel pharmacologique d'augmentation du risque de mort subite ou mort cardiaque. Bien qu'on ne dispose pas de données confirmant qu'il existe un risque accru de mort subite ou de mort cardiaque attribuable aux traitements médicamenteux du TDAH, les prescripteurs doivent tenir compte de cette possibilité.

On doit utiliser avec prudence tout agent à effet sympathomimétique prescrit pour la prise en charge du TDAH chez les patients : a) qui participent à des exercices ou des activités vigoureux, b) qui prennent d'autres agents sympathomimétiques pour le TDAH ou c) qui ont des antécédents familiaux de mort subite ou mort cardiaque. Avant d'instaurer un traitement par des médicaments sympathomimétiques, il faut obtenir une anamnèse personnelle et familiale du

patient (comportant une évaluation des antécédents familiaux de mort subite et d'arythmie ventriculaire) et procéder à un examen physique pour déterminer la présence de toute maladie cardiaque. Chez les patients qui présentent des facteurs de risque pertinents, et selon le jugement du clinicien, une évaluation cardiovasculaire approfondie peut être envisagée (p. ex. électrocardiogramme et échocardiogramme). Les patients qui présentent des symptômes tels qu'une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexpliquée ou tout autre symptôme suggérant la présence d'un trouble cardiaque pendant le traitement du TDAH doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation cardiaque.

Système vasculaire

Vasculopathie périphérique, y compris phénomène de Raynaud

Les stimulants utilisés pour traiter le TDAH, tels que chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée, sont associés à des vasculopathies périphériques, y compris le phénomène de Raynaud. Les signes et symptômes sont habituellement intermittents et légers; toutefois les séquelles très rares incluent l'ulcération digitale et/ou la décomposition des tissus mous. Les effets d'une vasculopathie périphérique, y compris le phénomène de Raynaud, ont été observés dans les rapports de postcommercialisation à différents moments et à des doses thérapeutiques variées dans tous les groupes d'âge durant le traitement. Les signes et symptômes s'estompent généralement après diminution de la dose ou arrêt du traitement. Il est nécessaire d'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.

Dépendance et tolérance

Pharmacodépendance

TARO-METHYLPHENIDATE ER contient du méthylphénidate, une substance contrôlée inscrite à l'annexe III. On doit faire preuve de prudence quand on envisage de prescrire TARO-METHYLPHENIDATE ER à des patients présentant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme. Un usage abusif chronique du produit peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychologique accompagnées de divers degrés de comportement anormal. Des épisodes psychotiques manifestes peuvent survenir, particulièrement en cas d'usage abusif par voie parentérale (voir 4.4 Administration). Une surveillance attentive est essentielle pendant la période de sevrage suivant un usage abusif car le patient peut développer une dépression sévère. Le sevrage suivant une utilisation thérapeutique chronique peut mettre en évidence des symptômes d'un trouble sous-jacent qui peut nécessiter un suivi (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme le méthylphénidate peut altérer la performance, il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses. Il faut donc conseiller la prudence aux patients jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que TARO-METHYLPHENIDATE ER n'affecte pas leur capacité à entreprendre de telles activités.

Système endocrinien et métabolisme

Thyrotoxicose

TARO-METHYLPHENIDATE ER est contre-indiqué chez les patients atteints de thyrotoxicose (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Inhibition de la croissance à long terme

On ne dispose pas pour l'instant de suffisamment de données sur l'innocuité de l'utilisation à long terme du méthylphénidate chez les enfants. Bien qu'on n'ait pas établi de relation causale, l'inhibition de la croissance (poids et/ou stature) a été signalée en association avec l'utilisation à long terme de stimulants chez les enfants. On doit donc surveiller de près les patients qui nécessitent un traitement à long terme et interrompre le traitement chez les patients qui arrêtent de grandir ou de prendre du poids normalement.

Appareil digestif

Risque d'obstruction gastro-intestinale

Comme le chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée ne change pas beaucoup de forme dans les voies gastro-intestinales, on ne doit pas prescrire TARO-METHYLPHENIDATE ER aux patients qui présentent des sténoses digestives préexistantes (de nature pathologique ou iatrogène, telles que maladie inflammatoire de l'intestin grêle, 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). On a signalé des cas rares de symptômes d'obstruction chez des patients présentant des sténoses connues associées à l'ingestion d'autres médicaments en préparations non déformables à libération contrôlée. On a signalé dans des cas exceptionnels des symptômes d'obstruction en association avec l'utilisation de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée chez des patients sans sténose gastro-intestinale connue. En raison de sa présentation à libération contrôlée, le comprimé TARO-METHYLPHENIDATE ER ne convient qu'à des patients qui peuvent avaler les comprimés entiers (voir [4.4 Administration](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

En cas de thérapie prolongée, il est recommandé de procéder périodiquement à certains examens de laboratoire. Ces examens doivent inclure, entre autres, les paramètres hématologiques comme l'hémogramme, les numérations globulaire et plaquettaire, ainsi que les enzymes hépatiques.

Système nerveux

Troubles vasculaires cérébraux

Des troubles vasculaires cérébraux (y compris vascularite cérébrale et hémorragie cérébrale) ont été signalés avec l'utilisation de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée. Au cours du traitement par chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée, 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 TARO-METHYLPHENIDATE ER. Un diagnostic précoce peut orienter le traitement subséquent (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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

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

Les stimulants du système nerveux central (SNC), y compris le méthylphénidate, ont été associés à l'apparition ou à l'exacerbation de tics moteurs et vocaux. L'aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été signalée. Il est recommandé d'évaluer les antécédents familiaux et de faire une évaluation clinique de la présence de tics ou de syndrome de Gilles de la Tourette avant l'instauration d'un traitement par le méthylphénidate. Durant le traitement par le méthylphénidate, une surveillance régulière est recommandée afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette, et ce, à chaque ajustement posologique et à chaque visite. Le traitement doit être interrompu si la situation clinique l'exige (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#), **Tics**).

Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est potentiellement mortelle et a été signalée avec le méthylphénidate, y compris avec Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate, lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques ou dopaminergiques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes suivants est observé :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle supérieure à 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible.

Si un traitement concomitant par TARO-METHYLPHENIDATE ER et d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, il est recommandé d'observer attentivement le patient (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, le traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER (et par les médicaments sérotoninergiques) doit être immédiatement interrompu et un traitement approprié doit être instauré.

Fonction visuelle

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. TARO-METHYLPHENIDATE ER est contre-indiqué chez les patients ayant un glaucome (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Fonctions mentale et psychique

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 chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)). L'anxiété a entraîné l'arrêt de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée chez certains patients. Il est recommandé de surveiller les patients qui commencent un traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER pour évaluer l'apparition, ou l'aggravation, de comportements agressifs, d'une anxiété marquée ou d'une agitation, auquel cas il faut considérer l'arrêt du méthylphénidate.

Émergence de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

L'émergence en cours de traitement de symptômes psychotiques ou maniaques, tels que des hallucinations, une pensée délirante ou des épisodes maniaques, chez des enfants et des adolescents sans antécédents de trouble psychotique ou maniaque peut être causée par des stimulants administrés à des doses habituelles. Si de tels symptômes apparaissent, il faut envisager une possible relation de cause à effet avec le stimulant, et l'arrêt du traitement pourrait être justifié. Dans une analyse d'études multiples de courte durée et contrôlées par placebo, de tels symptômes ont été observés chez environ 0,1 % des patients traités par des stimulants (4 patients ayant présenté des symptômes sur 3 482 patients exposés au méthylphénidate ou à des amphétamines pendant plusieurs semaines à des doses habituelles) comparativement à aucun patient chez ceux recevant le placebo.

Psychose préexistante

L'administration de stimulants peut exacerber les symptômes de troubles du comportement et de troubles de la pensée chez les patients ayant un trouble psychotique préexistant.

Dépistage du trouble bipolaire chez les patients

Une prudence particulière s'impose lorsqu'on utilise des stimulants pour traiter le TDAH chez des patients qui présentent aussi un trouble bipolaire, en raison de la possible induction d'épisodes mixtes ou maniaques chez de tels patients. Avant d'instaurer un traitement par un stimulant, les patients présentant des symptômes dépressifs concomitants doivent être évalués correctement pour déterminer s'ils sont à risque de présenter un trouble bipolaire; une telle évaluation doit comprendre une anamnèse psychiatrique détaillée, y compris les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Comportement et idéation suicidaires

Certains rapports de postcommercialisation ont fait état d'événements liés au suicide chez les patients traités avec des médicaments contre le TDAH, notamment des cas d'idéation suicidaire, de tentative de suicide et très rarement, d'acte suicidaire fatal. Le mécanisme de ce risque est inconnu. Le TDAH et ses comorbidités connexes pourraient être associés à un risque accru d'idéation et/ou de comportement suicidaires.

Il est ainsi recommandé que les soignants et médecins des patients traités par des médicaments contre le TDAH surveillent l'apparition de signes de comportement suicidaire, y compris à l'instauration ou l'optimisation de la dose et à l'arrêt du traitement. Il faut encourager les patients à signaler à leur professionnel de la santé toute pensée ou tout sentiment affligeant. Il faut évaluer immédiatement les patients qui présentent une idéation ou un comportement suicidaire apparu en cours de traitement. Le médecin doit instaurer le traitement approprié de l'affection psychiatrique sous-jacente et envisager de modifier le schéma thérapeutique du TDAH (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fonction sexuelle**

Priapisme

Des cas d'érections prolongées et douloureuses nécessitant des soins médicaux immédiats (dont parfois une intervention chirurgicale) ont été signalés tant chez les enfants que chez les adultes prenant des médicaments contenant du méthylphénidate, y compris chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Le priapisme peut survenir 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 (congés de médicament ou abandon). Les patients qui ont des érections anormalement

longues ou des érections douloureuses et fréquentes doivent obtenir des soins médicaux immédiatement.

- **Risque tératogène**

On a observé que le chlorhydrate de méthylphénidate a des effets tératogènes chez les lapines qui reçoivent des doses de 200 mg/kg/jour, ce qui représente environ 100 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en mg/kg et 40 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en mg/m².

Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat à des doses de chlorhydrate de méthylphénidate allant jusqu'à 30 mg/kg/jour, ce qui se traduit par une exposition systémique au méthylphénidate environ sept fois supérieure à celle observée lors d'essais menés chez des volontaires adultes et adolescents et des patients recevant une dose quotidienne de 72 mg de Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée, d'après les données pharmacocinétiques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. TARO-METHYLPHENIDATE ER ne sera donc prescrit aux femmes enceintes que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

7.1.2 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). La prudence est de mise si TARO-METHYLPHENIDATE ER est administré à une femme qui allaite.

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

7.1.3 Enfants

Enfants (6 à 18 ans) : On n'a pas établi avec certitude les effets à long terme du méthylphénidate chez les enfants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Système endocrinien et métabolisme**).

Enfants (< 6 ans) : TARO-METHYLPHENIDATE ER ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour les enfants âgés de moins de 6 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le programme de développement de chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée incluait l'exposition au médicament de 321 patients pédiatriques et 305 patients adultes au cours d'essais contrôlés par placebo à double insu et de 3 590 patients pédiatriques et adultes au cours d'essais cliniques ouverts. Les patients qui ont participé à ces essais ont reçu chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée aux doses de 18, 36, 54 ou 72 mg/jour. Des enfants, des adolescents et des adultes atteints de TDAH ont été évalués dans cinq essais cliniques contrôlés par placebo (études 1, 2 et 3 chez les enfants; étude 4 chez les adolescents; étude 5 chez les adultes), trois essais cliniques ouverts et deux prolongations ouvertes. Un nombre limité d'adolescents et d'adultes a reçu chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée respectivement à 72 mg/jour (n = 85) et à 90 mg/jour (n = 41). L'innocuité a été évaluée en se basant sur le recueil des événements indésirables, des résultats des examens physiques, des signes vitaux, du poids, des analyses de laboratoire et des ECG.

Les événements indésirables survenant pendant le traitement avec le médicament ont été relevés essentiellement par interrogation générale et transcrits par les investigateurs cliniques en utilisant la terminologie de leur choix. Il est donc impossible de présenter une estimation valable du pourcentage de sujets présentant des événements indésirables sans regrouper d'abord les types similaires d'événements en un nombre plus restreint de catégories d'événements normalisées. Dans les tableaux et les listes qui suivent, une terminologie s'inspirant du système de codage COSTART a été utilisée pour classifier les événements indésirables signalés, à l'exception de ceux de l'étude 5 menée chez l'adulte, pour lesquels on a utilisé la terminologie MedDRA.

Les fréquences indiquées des événements indésirables représentent la proportion de sujets ayant éprouvé, au moins une fois, un événement indésirable du type désigné qui est apparu sous traitement. On considérerait qu'un événement indésirable était apparu sous traitement s'il survenait pour la première fois ou s'il s'aggravait pendant le traitement; on se basait pour cela sur l'évaluation du début de l'étude.

Les événements indésirables les plus fréquents signalés dans les études cliniques chez plus de 10 % des patients étaient les suivants : céphalées, sécheresse buccale, nausées, perte de poids, diminution de l'appétit, insomnie et infection des voies respiratoires supérieures.

Événements indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement

Essais contrôlés par placebo

Dans un essai à groupes parallèles contrôlé par placebo (étude 3), d'une durée de quatre semaines, un patient traité par chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée (0,9 %; 1/106), un patient traité par le methylphenidate t.i.d. (0,9 %; 1/107) et un patient recevant un placebo (1,0 %; 1/99) ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable (tristesse, labilité émotionnelle et augmentation des tics, respectivement).

Au cours de la phase contrôlée par placebo d'un essai clinique d'une durée de deux semaines portant sur des adolescents (étude 4), aucun des patients ayant reçu chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée (0 %; 0/87) n'a arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable et un patient ayant reçu un placebo (1,1 %; 1/90) a arrêté en raison d'un événement indésirable (irritabilité accrue).

Dans la phase contrôlée par placebo de cinq semaines d'un essai chez des adultes (étude 5), 0 % des patients (0/96) dans le groupe placebo, 1,0 % des patients (1/101) dans le groupe

chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée à 18 mg, 2,9 % des patients (3/102) dans le groupe chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée à 36 mg et 7,8 % des patients (8/102) dans le groupe chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée à 72 mg ont interrompu le traitement à cause d'un événement indésirable.

Essais ouverts

Dans deux essais ouverts portant sur l'innocuité à long terme (études 6 et 7), dont l'un a continué jusqu'à 27 mois chez des enfants âgés de 6 à 13 ans et l'autre a duré jusqu'à neuf mois chez des enfants, des adolescents et des adultes recevant chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée, le traitement a été interrompu par 6,7 % (101/1 514) des sujets en raison d'événements indésirables. Les événements entraînant l'arrêt de chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée et ayant une incidence de > 0,5 % incluaient : insomnie (1,5 %), contractions musculaires (tics, 1,0 %), nervosité (0,7 %), labilité émotionnelle (0,7 %), douleur abdominale (0,7 %) et anorexie (0,7 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Événements indésirables apparus au cours d'études cliniques contrôlées par placebo menées chez des adultes

Le [Tableau 4](#) présente l'incidence des événements indésirables apparus en cours de traitement dans un essai contrôlé par placebo de cinq semaines (étude 5) mené chez des adultes atteints de TDAH, pour les doses de chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée de 18, 36 ou 72 mg/jour.

Tableau 4 : Incidence (%) des événements¹ apparus en cours de traitement dans un essai comparatif avec placebo de cinq semaines portant sur chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée chez des adultes

Système organique	Terme préconisé ²	chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée			Placebo
		18 mg	36 mg	72 mg	
		die (n = 101)	die (n = 102)	die (n = 102)	
Troubles cardiaques	Palpitations	2	5	5	0
	Tachycardie	4	5	8	0
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	Vertige	2	3	2	0
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale supérieure	4	2	2	5
	Diarrhée	3	1	4	5
	Sécheresse buccale	8	7	21	2
	Hémorroïdes	0	0	4	0
	Nausées	8	16	15	4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	4	4	6	6
Infections et infestations	Grippe	4	2	2	3
	Rhinopharyngite	7	8	4	9
Investigations	Perte de poids	3	8	11	5
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	20	22	34	7
Troubles du système nerveux	État confusionnel	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 psychiatriques	Agressivité	2	3	2	1
	Agitation	0	1	3	1
	Anxiété	3	5	8	1
	Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité	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
	Impatience	0	2	6	0
	Tension	0	3	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Douleur pharyngolaryngée	2	0	4	1
	Hyperhidrose	5	3	8	1
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané					
Troubles vasculaires	Hypertension	0	1	4	4

1. Événements, quel que soit le lien de causalité, dont l'incidence était d'au moins 2 % pour les patients traités par chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée. L'incidence a été arrondie au chiffre entier le plus proche.

2. Termes MedDRA

Événements indésirables signalés lors d'études d'innocuité à long terme

Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée a été évalué lors de deux études ouvertes à long terme (n = 1 514), dont l'une, d'une durée allant

jusqu'à 27 mois, a été menée chez des enfants de 6 à 13 ans et l'autre, d'une durée allant jusqu'à 9 mois, a été réalisée chez des enfants, des adolescents et des adultes. Le profil d'événements indésirables observé dans ces études est similaire à celui observé dans les essais à plus court terme.

Une terminologie s'inspirant du système de codage COSTART est utilisée pour classer les événements indésirables signalés. Ces derniers sont classés par système organique et regroupés selon la fréquence.

Tableau 5 : Événements indésirables apparus lors d'essais d'innocuité à long terme

Fréquence	Très fréquent		Fréquent		Moins fréquent
Système organique	> 10 % à	5 à 10 %	< 5 % et ≥ 1 %		< 1 %
	< 50 %				
Ensemble de l'organisme	céphalées	blessure accidentelle, douleur abdominale, fièvre	syndrome grippal, réaction allergique, infection, aggravation de symptômes, douleur, douleur dans les membres, dorsalgie	hypertension	intervention chirurgicale, surdosage accidentel, douleur thoracique, kyste, infection fongique, réaction de photosensibilité, malaise, asthénie, douleur cervicale
Système cardiovasculaire					trouble cardiovasculaire, tachycardie, migraine
Appareil digestif		anorexie, vomissements	gastroentérite, diarrhée, nausées, dyspepsie		trouble rectal, gastrite, augmentation de l'appétit, nausées et vomissements, abcès parodontal, trouble lingual, trouble dentaire, constipation
Système endocrinien					diabète sucré
Systèmes hématologique et lymphatique					ecchymose, pétéchies, lymphadénopathie
Métabolisme et nutrition				perte de poids	déshydratation
Appareil musculosquelettique				myalgie	arthralgie, crampes dans les jambes
Système nerveux	insomnie		contractions musculaires, nervosité, labilité émotionnelle, anxiété, dépression, somnolence, hostilité, étourdissements		apathie, névrose, hallucinations, trouble du langage, trouble du sommeil, tremblements, troubles de la pensée, rêves anormaux
Appareil respiratoire	infection des voies respiratoires supérieures	pharyngite, aggravation d'une toux, rhinite	sinusite, trouble respiratoire, asthme, bronchite, épistaxis		dyspnée, pneumonie, modification de la voix, laryngite

Fréquence	Très fréquent	Fréquent		Moins fréquent
Système organique	> 10 % à < 50 %	5 à 10 %	< 5 % et ≥ 1 %	< 1 %
Appareil cutané			éruption, dermatite de contact	éruption pustuleuse, urticaire, eczéma, prurit, néoplasme cutané bénin, acné, alopécie, affection des ongles, psoriasis, herpès
Organes des sens		otite moyenne	conjonctivite	trouble de l'oreille, diplopie, otalgie
Appareil génito- urinaire				albuminurie, pollakiurie, infection urinaire, mictions impérieuses

Événements indésirables apparus au cours d'études cliniques ouvertes menées chez des adultes

En plus des effets indésirables énumérés ci-dessus, les événements indésirables suivants ont été signalés chez des adultes traités par chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée dans le cadre d'études cliniques ouvertes d'une durée allant jusqu'à un an.

Tableau 6: Événements indésirables signalés par des sujets traités par chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée lors de 5 études cliniques ouvertes menées chez des adultes

Fréquence	Très fréquent	Fréquent		Moins fréquent
Systèmes et organes	> 10 % à < 50 %	5 à 10 %	< 5 % et ≥ 1 %	< 1 %
Troubles sanguins et du système lymphatique				leucopénie
Troubles cardiaques			palpitations	
Troubles oculaires			vision trouble	troubles de l'accommodation, sécheresse oculaire
Troubles gastro- intestinaux	sécheresse de la bouche		douleur abdominale haute, gêne abdominale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		irritabilité, fatigue	sentiment de nervosité, pyrexie	soif
Infections et infestations		rhinopharyngite		
Examens		hausse de la tension artérielle, accélération de la fréquence		hausse du taux d'alanine aminotransférase

		Fréquent	Moins fréquent	
<u>cardiaque</u>				
Fréquence	Très fréquent			
Systèmes et organes	> 10 % à < 50 %	5 à 10 %	< 5 % et ≥ 1 %	< 1 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition	diminution de l'appétit			
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	agitation, humeur dépressive, insomnie du début de la nuit, baisse de la libido	labilité de l'affect, 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 du tissu sous-cutané	hyperhidrose			
Troubles vasculaires	bouffées de chaleur			

Tics

L'incidence globale des tics (secousses musculaires) signalés chez des enfants dans le cadre de deux études cliniques ouvertes à long terme a été de 4,3 % (48/1 109 sujets). Dans une des études, les tics ont augmenté d'une incidence de 3 % au départ à 5 % après un mois de traitement. L'incidence est restée inchangée pendant la période restante de l'étude. La période de traitement a duré jusqu'à 27 mois avec une durée moyenne de 10,3 mois.

Dans une étude à long terme de périodes de traitement allant jusqu'à neuf mois, l'incidence de tics a été de 0,4 % chez les adolescents (1/269) et de 0,7 % chez les adultes (1/136).

Logorrhée

La logorrhée a été signalée comme un effet indésirable peu fréquent dans toutes les études cliniques (y compris dans les études ouvertes menées chez les adultes et les enfants).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Événements indésirables apparus au cours des études cliniques contrôlées par placebo menées chez des enfants

Le [Tableau 7](#) présente l'incidence des événements indésirables apparus en cours de traitement pendant l'étude à groupes parallèles contrôlée par placebo d'une durée de quatre semaines; cette étude a été réalisée auprès d'enfants atteints de TDAH recevant une dose de 18, 36 ou 54 mg de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée une fois par jour. Le tableau inclut uniquement les événements survenus chez au moins 1 % des patients traités par chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée ou par le chlorhydrate de méthylphénidate, ou recevant le placebo.

Tableau 7 : Incidence (%) des événements¹ apparus en cours de traitement dans une étude clinique contrôlée par placebo de 4 semaines sur chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée menée chez des enfants

Système organique	Terme préconisé ²	chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée die (n = 106)	Chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. (n = 107)	Placebo (n = 99)
Ensemble de l'organisme	Céphalées	14	6	10
	Douleur abdominale	7	6	1
	Aggravation de symptômes	2	2	2
Appareil digestif	Vomissements	4	2	3
	Anorexie	4	0	0
Système nerveux	Insomnie	4	1	1
	Étourdissements	2	0	0
Voies respiratoires	Infection des voies respiratoires supérieures	8	7	5
	Aggravation d'une toux	4	8	2
	Pharyngite	4	4	3
	Sinusite	3	1	0

1. Événements, quel que soit le lien de causalité, dont l'incidence était d'au moins 1 % pour les patients traités par chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée. Toute incidence supérieure à 1 % a été arrondie au chiffre entier le plus proche.

2. Termes de COSTART

Événements indésirables apparus au cours des études contrôlées par placebo menées chez des adolescents

Le [Tableau 8](#) présente l'incidence des événements indésirables apparus en cours de traitement lors d'une étude contrôlée (Étude 4) par placebo d'une durée de 2 semaines menée chez des adolescents atteints de TDAH recevant une dose de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée de 18, 36, 54 ou 72 mg/jour.

Tableau 8 : Incidence (%) des événements¹ apparus en cours de traitement dans une étude clinique contrôlée par placebo de 2 semaines sur chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée menée chez des adolescents

Système organique	Terme préconisé ²	chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée	
		Placebo (n = 90)	(n = 87)
Ensemble de l'organisme	Douleur abdominale	2	2
	Blessure accidentelle	6	3
	Réaction allergique	1	0
	Asthénie	2	2
	Douleur thoracique	1	0
	Fièvre	3	0
	Syndrome grippal	1	0
	Céphalées	9	8
	Infection	1	6
	Douleur	1	1
Appareil digestif	Anorexie	2	0
	Diarrhée	2	0
	Dyspepsie	1	0
	Trouble gastro-intestinal	1	0
	Augmentation de l'appétit	1	0
	Nausées	1	2
	Carie dentaire	1	0
	Vomissements	3	0
Appareil musculosquelettique	Myalgie	1	0
	Agitation	1	0
Système nerveux	Anxiété	1	0
	Étourdissements	1	0
	Insomnie	4	0
	Névrose	1	1
	Tremblements	1	0
Appareil respiratoire	Pharyngite	2	1
	Rhinite	3	2
Appareil génito-urinaire	Dysménorrhée	2	0

1. Événements, quel que soit le lien de causalité, dont l'incidence était d'au moins 1 % pour les patients traités par chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée. L'incidence a été arrondie au chiffre entier le plus proche.

2. Termes de COSTART

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les événements indésirables apparus en cours de traitement chez moins de 1 % des patients traités par chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée au cours des études ouvertes sont énumérés dans le [Tableau 5](#) et le [Tableau 6](#).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les événements indésirables signalés depuis la commercialisation de chlorhydrate de

methylphenidate comprimés à libération prolongée sont présentés au [Tableau 9](#).

Pour chacun des événements, la fréquence est définie en fonction de la convention suivante :

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

Tableau 9 : Événements indésirables signalés depuis la commercialisation de chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée

Troubles sanguins et du système lymphatique	
<i>Très rares</i>	Pancytopenie, thrombopénie, purpura thrombopénique, anémie aplasique
Troubles cardiaques	
<i>Très rare</i>	Arythmie
Troubles du système immunitaire	
<i>Rares</i>	Réactions d'hypersensibilité tels œdème de Quincke, réactions anaphylactiques, enflure auriculaire, affections bulleuses, affections exfoliatives, urticaire, prurit non par ailleurs classifié, éruptions cutanées, éruptions et exanthème non par ailleurs classifiés, maladie sérique
Troubles psychiatriques	
<i>Très rares</i>	Désorientation, hallucinations, hallucinations auditives, hallucinations visuelles, manie, acte suicidaire fatal, idée suicidaire, tentative de suicide, trouble psychotique, logorrhée, trouble de la libido, apparition ou aggravation de troubles et symptômes obsessionnels-compulsifs (y compris trichotillomanie, pensées obsessionnelles, compulsions)
Troubles du système nerveux	
<i>Très rares</i>	Convulsions, convulsions tonico-cloniques, dyskinésie
<i>Très rares</i>	Troubles vasculaires cérébraux (y compris vascularite cérébrale, hémorragie cérébrale, artérite cérébrale et occlusion vasculaire cérébrale)
Troubles oculaires	
<i>Très rares</i>	Diplopie, mydriase, déficience visuelle
Troubles cardiaques	
<i>Très rares</i>	Angine de poitrine, bradycardie, extrasystoles, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires
Troubles vasculaires	
<i>Très rare</i>	Phénomène de Raynaud
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Inconnu	Épistaxis
Troubles hépatobiliaires	
<i>Très rares</i>	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 du tissu sous-cutané	
<i>Très rares</i>	Alopécie, érythème, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
<i>Très rares</i>	Arthralgie, myalgie, contractions musculaires, rhabdomyolyse
<i>Fréquence inconnue</i>	Trismus

Troubles rénaux et urinaires

Fréquence inconnue Incontinence

Troubles des organes de reproduction et du sein

Très rare Priapisme

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare Baisse de la réponse thérapeutique

Très rares Douleur thoracique, gêne thoracique, baisse de l'effet du médicament, hyperpyrexie, arrêt cardiaque soudain

Investigations

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

Troubles gastro-intestinaux

Très rare Pancréatite

Troubles endocriniens

Très rare Hypoglycémie

Événements indésirables signalés avec d'autres produits contenant du chlorhydrate de méthylphénidate

La nervosité et l'insomnie sont les effets indésirables le plus souvent signalés avec d'autres produits à base de méthylphénidate. Parmi les autres effets, citons l'hypersensibilité (avec éruption cutanée, urticaire, fièvre, arthralgie, dermatite exfoliative, érythème polymorphe avec constatation histopathologique de vascularite nécrosante et purpura thrombopénique), l'anorexie, les nausées, les étourdissements, les céphalées, la dyskinésie, la somnolence, des hausses ou des baisses de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque, la tachycardie, l'angine de poitrine, la douleur abdominale et la perte de poids pendant le traitement prolongé. On a signalé, dans de rares cas, le développement du syndrome de Gilles de la Tourette. Une psychose toxique a été rapportée. Bien qu'on n'ait pas établi de relation causale certaine, les événements suivants ont été signalés chez des patients prenant le méthylphénidate : anomalies de la fonction hépatique (p. ex. coma hépatique), cas isolés d'artérite et/ou d'occlusion cérébrales, leucopénie et/ou anémie, humeur déprimée passagère et quelques cas d'alopécie. Des cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés à la suite de la coadministration de méthylphénidate et de médicaments sérotoninergiques. On a reçu des rapports très rares de syndrome malin des neuroleptiques (SMN); dans la plupart de ces cas, les patients recevaient également d'autres traitements pouvant être associés au SMN. Dans un de ces cas, un garçonnet de dix ans qui prenait du méthylphénidate depuis environ 18 mois a subi un événement du type SMN dans les 45 minutes suivant la prise de sa première dose de venlafaxine. On n'a pas déterminé s'il s'agissait d'un cas d'interaction médicamenteuse, d'une réaction à l'un ou l'autre médicament seul ou d'une autre cause.

Comportement et idéation suicidaires

Des événements liés au suicide ont été signalés après commercialisation, y compris des cas d'acte suicidaire fatal, de tentative de suicide et d'idéation suicidaire chez les patients prenant des médicaments contre le TDAH. D'après certains de ces rapports, des comorbidités pourraient avoir contribué à l'événement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Comportement et idéation suicidaires**).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Coadministration d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO); voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), et [9.4 Interactions médicament-médicament](#), *Inhibiteurs de la monoamine-oxydase*.
- Co-administration de clonidine; voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), *Clonidine*.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Étant donné la possibilité d'élévations de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, on doit utiliser TARO-METHYLPHENIDATE ER avec prudence avec des agents ayant des effets pharmacologiques semblables.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'alcool peut exacerber les effets indésirables des agents psychoactifs sur le SNC. On doit donc conseiller aux patients recevant TARO-METHYLPHENIDATE ER d'éviter la prise d'alcool pendant le traitement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Agents vasopresseurs

En raison de possibles augmentations de la tension artérielle, TARO-METHYLPHENIDATE ER doit être utilisé avec prudence avec des agents vasopresseurs (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), *Hypertension et autres affections cardiovasculaires*).

Inhibition du métabolisme de certains médicaments par le méthylphénidate

Les études pharmacologiques réalisées chez l'être humain ont indiqué que 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 inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine). Il faut parfois réduire les doses de ces médicaments quand ils sont administrés de façon concomitante avec le méthylphénidate. Quand on instaure ou qu'on arrête le méthylphénidate en traitement concomitant, on doit parfois ajuster la posologie et surveiller les concentrations plasmatiques de ces médicaments (ou, dans le cas de la coumarine, les temps de coagulation).

Antihypertenseurs

TARO-METHYLPHENIDATE ER peut diminuer l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension. Il est recommandé de surveiller la tension artérielle et d'ajuster la dose de l'antihypertenseur au besoin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), *Hypertension et autres affections cardiovasculaires*).

Anesthésiques halogénés

L'utilisation concomitante d'anesthésiques halogénés et de TARO-METHYLPHENIDATE ER peut augmenter le risque d'augmentation soudaine de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque pendant la chirurgie. Il est recommandé d'éviter d'utiliser TARO-METHYLPHENIDATE ER chez les patients traités par des anesthésiques le jour de la chirurgie.

Antipsychotiques

Une action prédominante du méthylphénidate étant d'augmenter les taux extracellulaires de

dopamine, chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée peut être associé à des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est coadministré avec certains antipsychotiques. La prudence est de mise chez les patients qui prennent TARO-METHYLPHENIDATE ER 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 avec le méthylphénidate, y compris avec TARO-METHYLPHENIDATE ER, lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques. Si un traitement concomitant par TARO-METHYLPHENIDATE ER et d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, il est recommandé d'observer attentivement le patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Systeme nerveux, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique**). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, le traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER (et par les médicaments sérotoninergiques) doit être immédiatement arrêté et un traitement approprié doit être instauré.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Le méthylphénidate est contre-indiqué pendant un traitement avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, ainsi que pendant un minimum de 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la monoamine-oxydase (des crises d'hypertension pourraient en résulter). Les mêmes précautions s'imposent avec TARO-METHYLPHENIDATE ER (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Clonidine

Des effets indésirables graves, dont la mort subite, ont été signalés quand le méthylphénidate était utilisé en association avec la clonidine. Il n'a cependant pas été possible d'établir de rapport causal dans aucun de ces cas, parce que les données étaient insuffisantes.

9.5 Interactions médicament-aliment

On ne connaît pas d'interactions de TARO-METHYLPHENIDATE ER avec des aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), Effets des aliments).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate de méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central (SNC). On ne comprend pas encore parfaitement le mécanisme d'action du méthylphénidate sur le SNC, mais on pense qu'il bloque le recaptage de la dopamine et de la noradrénaline au niveau du neurone présynaptique et qu'il augmente ainsi la quantité de ces monoamines dans l'espace extraneuronal.

10.2 Pharmacodynamie

Le méthylphénidate est un mélange racémique d'isomères dextrogyres et lévogyres. Le *d*-isomère est actif au point de vue pharmacologique, alors que le *l*-isomère a peu d'activité pharmacologique. Après l'administration de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à

libération prolongée, les concentrations plasmatiques du *l*- isomère correspondaient à environ 1/40^e des concentrations plasmatiques du *d*-isomère.

Pharmacodynamie non clinique

Le chlorhydrate de méthylphénidate est un agent sympathomimétique classifié comme stimulant du système nerveux central (SNC). On ne comprend pas parfaitement son mécanisme d'action. On sait toutefois que, dans le cerveau des mammifères, il inhibe le recaptage de la dopamine et de la noradrénaline et facilite la libération de celles-ci, ce qui augmente les taux de dopamine et de noradrénaline dans l'intervalle synaptique. Les études *in vitro* de liaison à l'aide de radioligands montrent que la fixation du méthylphénidate dans le cerveau est localisée dans les zones riches en dopamine. Dans le cerveau de rats, le méthylphénidate libère la dopamine d'une réserve sensible à la réserpine et inhibe la monoamine-oxydase (MAO), enzyme intervenant dans le métabolisme des catécholamines.

Dans plusieurs modèles animaux, le méthylphénidate améliore l'activité locomotrice et entraîne des comportements stéréotypés. Des données cliniques récentes sur des enfants atteints de TDAH suggèrent la présence d'une anomalie au niveau du gène transporteur de dopamine (DAT₁), du gène du récepteur D₄ (DRD-4) et/ou du gène du récepteur D₂, qui pourrait être au moins partiellement compensée par les effets dopaminergiques du méthylphénidate, ce qui expliquerait un mode d'action possible.

Pharmacologie liée à l'innocuité

Le chlorhydrate de méthylphénidate n'a aucun effet sur les cellules transfectées avec hERG ou sur le potentiel d'action des muscles papillaires de cobayes. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 10 mg/kg pour les effets stimulant le système cardiovasculaire chez des chiens conscients (élévation de la tension artérielle et cardiaque). La DSENO pour les effets stimulant le système respiratoire chez des rats libres de leurs mouvements a été de 3 mg/kg. La DSENO pour l'activité convulsivante du chlorhydrate de méthylphénidate chez des souris a été de 10 mg/kg.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le méthylphénidate est facilement absorbé. Après administration orale de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée, les concentrations plasmatiques de méthylphénidate atteignent un maximum initial en environ une heure, puis continuent à augmenter progressivement au cours des cinq à neuf heures qui suivent. L'obtention des concentrations plasmatiques de pointe pour toutes les doses de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée s'est produite dans une période moyenne de six à dix heures. Lors d'une administration une fois par jour, chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée limite les fluctuations entre les pics et les creux que l'on observe avec les doses multiples de méthylphénidate à libération immédiate (voir la [Figure 1](#)). La biodisponibilité relative de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée une fois par jour (die) et du méthylphénidate à prendre trois fois par jour (t.i.d.) est comparable chez les adultes.

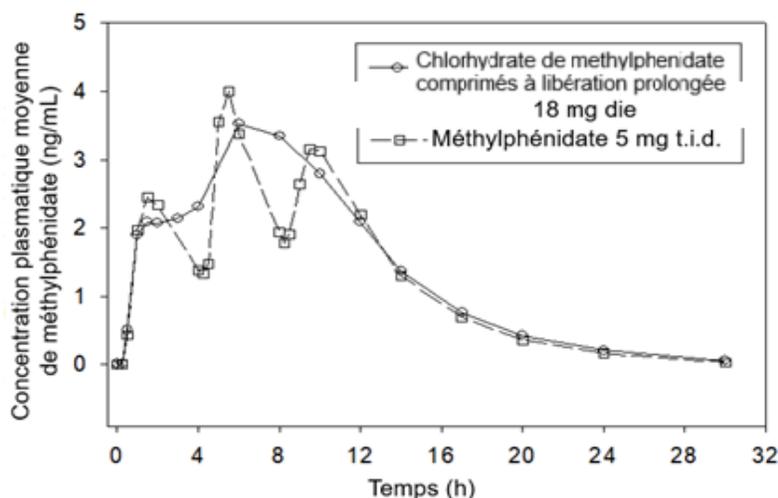


Figure 1 : Concentrations plasmatiques moyennes de méthylphénidate chez 36 adultes à jeun, après la prise d'une dose unique de 18 mg die de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée et de 5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate t.i.d. administré à des intervalles de 4 heures.

Enfants (dose unique)

Le [Tableau 10](#) présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens observés chez 13 enfants âgés de 7 à 12 ans après administration de 18 mg, 36 mg ou 54 mg de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée.

Tableau 10 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée chez des enfants après l'administration d'une dose unique (moyenne \pm ÉT)

	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC _{0-11,5} (ng•h/mL) ¹
chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 18 mg	3	6,0 \pm 1,3	9,4 \pm 0,02	50,4 \pm 7,8
chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 36 mg	7	11,3 \pm 2,6	8,1 \pm 1,1	87,7 \pm 18,2
chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 54 mg	3	15,0 \pm 3,8	9,1 \pm 2,5	121,5 \pm 37,3

1. échantillon de sang limité

Adolescents (état d'équilibre)

Les paramètres pharmacocinétiques du méthylphénidate ont été évalués chez des adolescents atteints de TDAH âgés de 13 à 16 ans après l'obtention de l'état d'équilibre avec chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 36, 54 ou 72 mg. Les paramètres pharmacocinétiques moyens sont présentés au [Tableau 11](#).

Tableau 11 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à l'état d'équilibre chez des adolescents (moyenne ± ÉT)

	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC _{inf} (ng•h/mL) ¹	t _{1/2} (h)
chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 36 mg	10	9,9 ± 5,5	7,0 ± 2,1	112 ± 55,9	4,3 ± 2,0
chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 54 mg	8	12,8 ± 3,4	6,8 ± 1,7	141 ± 34,3	3,6 ± 0,5
chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 72 mg ¹	6	17,8 ± 4,5	7,0 ± 1,8	186 ± 33,9	3,5 ± 0,5

1. Dose non recommandée. Dans le cadre de l'essai clinique, seuls 62 adolescents ont reçu chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à cette dose.

Adultes

Les paramètres pharmacocinétiques moyens d'une dose unique chez 36 adultes sains après l'administration de 18 mg de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée une fois par jour et de 5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate trois fois par jour sont présentés dans le [Tableau 12](#).

Tableau 12 Paramètres pharmacocinétiques chez des sujets adultes après l'administration d'une dose unique (moyenne ± ÉT)

Paramètres	chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée (18 mg die) (n = 36)	Chlorhydrate de méthylphénidate (5 mg t.i.d.) (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 _{inf} (ng•h/mL)	41,8 ± 13,9	38,0 ± 11,0
T _{1/2} (h)	3,5 ± 0,4	3,0 ± 0,5

Les paramètres pharmacocinétiques moyens à dose unique et à l'état d'équilibre chez 25 adultes sains après l'administration de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 54 et 72 mg die sont présentés au [Tableau 13](#).

Tableau 13 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée chez des sujets adultes après une dose unique à l'état d'équilibre (moyenne ± ÉT)

	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ¹	ASC _{inf} (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)
Dose unique					
chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 54 mg	25	12,03 ± 3,54	6 (1-10)	130 ± 32,4	3,58 ± 0,629
chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 72 mg	25	17,12 ± 5,80	6 (5-10)	196 ± 65,7	3,57 ± 0,617
À l'état d'équilibre					
chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 54 mg	25	12,45 ± 2,84	6 (1-10)	139 ± 33,6 ^{2,3}	3,60 ± 0,844
chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 72 mg	25	16,12 ± 4,60	6 (5-8)	185 ± 49,0 ³	3,63 ± 0,49

1. Médiane et intervalle sont présentés

2. n = 24

3. ASC_{tau}

Distribution

Chez les adultes, les concentrations plasmatiques de méthylphénidate baissent de façon bi-exponentielle après administration orale. La demi-vie du méthylphénidate chez les adultes après l'administration orale de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée était d'environ 3,5 heures. Chez l'être humain, 15 ± 5 % du méthylphénidate présent dans le sang est lié aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Chez l'être humain, le méthylphénidate est métabolisé essentiellement par déestérification en APPA, métabolite sans grande activité pharmacologique. Chez les adultes, le métabolisme de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée administré une fois par jour, d'après son métabolisme en APPA, est similaire à celui du méthylphénidate t.i.d. Le métabolisme de doses uniques et de plusieurs doses unquotidiennes de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée est similaire.

Élimination

Après administration par voie orale de méthylphénidate radiomarqué chez l'être humain, on a retrouvé environ 90 % de la radioactivité dans l'urine. Le principal métabolite urinaire était l'APPA, qui correspondait à environ 80 % de la dose (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Proportionnalité des doses

Suivant l'administration de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée en doses uniques de 18, 36 et 54 mg/jour chez des adultes sains, la C_{max} et l' ASC_{inf} de *d*-méthylphénidate ont été proportionnelles à la dose, tandis que la C_{max} et l' ASC_{inf} de *l*-méthylphénidate ont augmenté de façon disproportionnée par rapport à la dose. Suivant l'administration de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée, les concentrations plasmatiques de l'isomère-*l* ont représenté environ 1/40^e des concentrations plasmatiques de l'isomère-*d*.

Dans une étude multidoses chez des patients adolescents atteints de TDAH, âgés de 13 à 16 ans, chez qui la dose prescrite (18 à 72 mg/jour) de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés 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

Chez les patients, on n'a pas noté de différence dans la pharmacocinétique ou le rendement pharmacodynamique de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée quand le médicament était pris après l'ingestion d'un petit déjeuner à teneur élevée en matières grasses. On n'a pas observé de signe de libération accélérée, que le sujet ait ingéré ou non des aliments.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : La pharmacocinétique de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée n'ayant pas été étudiée chez les enfants de moins de six ans, ce produit ne doit pas être utilisé dans cette population de patients.
- **Personnes âgées** : Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée chez des patients de plus de 65 ans.
- **Sexe** : Chez les adultes en bonne santé, les ASC_{inf} moyennes ajustées selon la dose pour chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée étaient de 36,7 ng•h/mL chez les hommes et de 37,1 ng•h/mL chez les femmes, sans différence observée entre les deux groupes.
- **Femmes enceintes ou 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.
- **Origine ethnique** : Chez les adultes recevant les comprimés chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée, l' ASC_{inf} ajustée selon la dose était similaire pour divers groupes ethniques; il est toutefois possible que la taille de l'échantillon ait été trop limitée pour permettre de détecter une variation pharmacocinétique entre ces groupes.
- **Insuffisance hépatique** : On n'a pas étudié l'utilisation de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée chez des patients atteints

d'insuffisance hépatique.

- **Insuffisance rénale** : L'expérience sur l'utilisation du méthylphénidate chez les patients atteints d'insuffisance rénale est très limitée. La clairance rénale n'est pas significative dans l'élimination du méthylphénidate, mais son principal métabolite, l'APPA, est en grande partie (80 %) éliminé dans l'urine.

Pharmacocinétique non clinique

Les études réalisées surtout chez l'être humain et chez le rat, ainsi que les renseignements limités dont on dispose sur les souris, les chiens, les singes et autres espèces animales, montrent que le méthylphénidate est facilement absorbé, distribué, métabolisé et éliminé, quelle que soit la voie d'administration. Bien que les taux cinétiques de ces processus soient similaires pour les diverses espèces, on a noté des différences dans les profils métaboliques. La distribution des métabolites est ainsi différente de la distribution du matériel mère inchangé et la plus grande partie du produit atteignant le cerveau y parvient sous forme de composé mère inchangé. La biotransformation dans l'intestin ou au premier passage hépatique, ou les deux, est fréquente dans les espèces étudiées. L'acide α -phényl- α -pipéridine-2 acétique (APPA, également appelé acide ritalinique) est le principal métabolite chez l'être humain et un métabolite majeur chez les autres espèces. Les données pharmacocinétiques ont indiqué une exposition au méthylphénidate et à l'APPA proportionnelle à la dose chez l'animal adulte; chez le jeune rat, l'exposition a été plus que proportionnelle à la dose. En présence d'alcool, un métabolite intermédiaire se forme, l'éthylphénidate. La production d'éthylphénidate est proportionnelle à la concentration d'alcool dans le sang. L'excrétion de radioactivité dans le lait maternel a été observée après une administration unique de chlorhydrate de méthylphénidate ^{14}C par voie orale chez la rate allaitante.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 et 30°C. Protéger de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

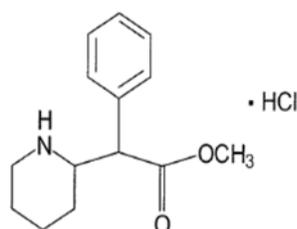
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de méthylphénidate USP

Nom chimique : chlorhydrate *d,l* (racémique) de méthyl α -phényl- α -(2-pipéridyl) acétate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₄H₁₉NO₂•HCl, 269,77

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le chlorhydrate de méthylphénidate USP est une poudre blanche ou presque blanche

pH : les solutions de chlorhydrate de méthylphénidate sont acides au papier de tournesol

pKa : 8,9

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

Point de fusion : 224 °C à 226 °C

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Un diagnostic de TDAH (DSM-IV) suppose la présence de symptômes d'hyperactivité/impulsivité ou d'inattention entraînant une gêne fonctionnelle et se manifestant avant l'âge de sept ans. Les symptômes doivent être persistants et plus sévères que ce qu'on observe habituellement chez les sujets d'un niveau de développement comparable; ils doivent entraîner une gêne fonctionnelle cliniquement significative, p. ex. dans le fonctionnement social, scolaire ou professionnel, et être manifestes dans au moins deux types d'environnement différents, p. ex. à l'école (ou au travail) et à la maison. Les symptômes ne doivent pas pouvoir mieux s'expliquer par un autre trouble mental. Pour le type inattention, au moins six des symptômes suivants doivent être présents depuis au moins six mois : ne prête pas attention aux détails/fait des fautes d'étourderie, a du mal à soutenir son attention, n'écoute pas quand on lui parle, ne mène pas à terme ses tâches, a du mal à s'organiser, évite les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu, perd des objets, se laisse facilement distraire, a des oublis fréquents.

Pour le type hyperactivité-impulsivité, au moins six des symptômes suivants doivent être présents depuis au moins six mois : a la « bougeotte » ou se tortille sur son siège, se lève quand il est supposé être assis, court ou grimpe partout dans des situations où cela est inapproprié, a du mal à se retenir au cours des activités tranquilles, toujours « sur la brèche », parle trop, laisse échapper des réponses intempestives, a du mal à attendre son tour, dérange les autres. Pour un diagnostic mixte, les critères du type inattention et du type hyperactivité- impulsivité doivent être présents.

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez les enfants

Tableau 14 : Résumé des caractéristiques démographiques dans les études cliniques chez des enfants atteints de TDAH

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Dose de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée / durée du traitement	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (Intervalle)	Variable d'efficacité principale
Étude 1	Randomisée et contrôlée par placebo à double insu, de comparaison croisée à 6 séquences administrées en 3 phases vs méthylphénidate à libération immédiate	18, 36 ou 54 mg une fois par jour	64	9,2 [6-12]	Échelle d'évaluation IOWA Conners pour l'inattention/ hyperactivité
Étude 2	Randomisée et contrôlée par placebo et témoin actif à double insu, de comparaison croisée vs méthylphénidate à libération immédiate	18, 36 ou 54 mg une fois par jour	70	9,1 [6-12]	Échelle d'évaluation IOWA Conners pour l'inattention/ hyperactivité
Étude 3	Randomisée et contrôlée par placebo et témoin actif à double insu, en groupes parallèles vs méthylphénidate à libération immédiate	18, 36 ou 54 mg une fois par jour	282	8,7 [6-12]	Échelle d'évaluation IOWA Conners pour l'inattention/ hyperactivité

Chlorhydrate de méthylphénidate s'est révélé efficace dans le traitement du TDAH dans trois études contrôlées à double insu par témoin actif et par placebo menées auprès de 416 enfants âgés de 6 à 12 ans qui répondaient aux critères pour le TDAH de la 4^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV). Ces études contrôlées comparaient Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée administré une fois par jour (18 mg, 36 mg ou 54 mg), le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. administré sur une période de 12 heures (dose quotidienne totale de 15 mg, 30 mg ou 45 mg) et un placebo; elles comprenaient deux études monocentriques de trois semaines avec permutation (étude 1 et étude 2) et une étude comparative multicentrique de quatre semaines à groupes parallèles (étude 3). Dans les trois études, la comparaison la plus intéressante opposait Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée au placebo.

Les symptômes du TDAH ont été évalués par des enseignants d'écoles de quartier à

l'aide de l'échelle Conners de l'inattention/hyperactivité avec agressivité (échelle IOWA). Ces évaluateurs ont observé une baisse significative des scores obtenus sur la sous-échelle de l'inattention/hyperactivité dans les groupes traités par comparaison au groupe recevant le placebo, et ce, dans les trois études contrôlées avec chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée administré une fois par jour et le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. ($p < 0,001$). Les scores obtenus dans l'étude parallèle contrôlée par placebo pour les trois groupes de traitement sont présentés à la [Figure 2](#).

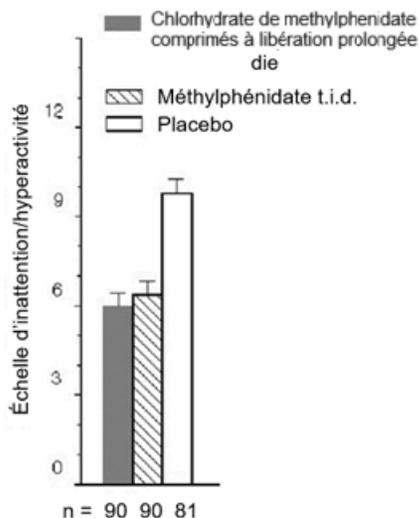


Figure 2 : Scores moyens obtenus par l'intermédiaire d'enseignants d'écoles de quartier utilisant la sous-échelle de l'inattention/hyperactivité de l'échelle IOWA Conners pour Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée une fois par jour (18 mg, 36 mg ou 54 mg), le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. sur 12 heures (dose quotidienne totale de 15 mg, 30 mg ou 45 mg) et le placebo. L'étude consistait en quatre semaines de traitement en groupes parallèles, avec analyse de la dernière observation (LOCF) pour les semaines 2 à 4. Les données observées à la semaine 4 sont présentées. Les barres d'erreur représentent la moyenne plus l'erreur type de la moyenne.

Études 1 et 2

Dans les deux études croisées contrôlées par placebo (études 1 et 2), les symptômes de TDAH ont été évalués par des enseignants d'écoles-laboratoires à l'aide de l'échelle d'évaluation pour écoles-laboratoires SKAMP (Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn et Pelham). Les deux études ont révélé une amélioration significative et concordante de l'attention et du comportement par comparaison avec la situation dans le groupe recevant le placebo ($p < 0,005$). L'efficacité des traitements a été maintenue tout au long des 12 heures suivant l'administration, et la durée des effets bénéfiques de Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée une fois par jour observés tout au long de la journée dans l'école-laboratoire était comparable à celle des effets observés avec le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. La [Figure 3](#) présente les scores obtenus dans l'étude 1 par l'intermédiaire d'enseignants d'écoles-laboratoires utilisant l'échelle SKAMP, pour Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée une fois par jour, le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. et le placebo. Les résultats ont été similaires dans l'étude 2.

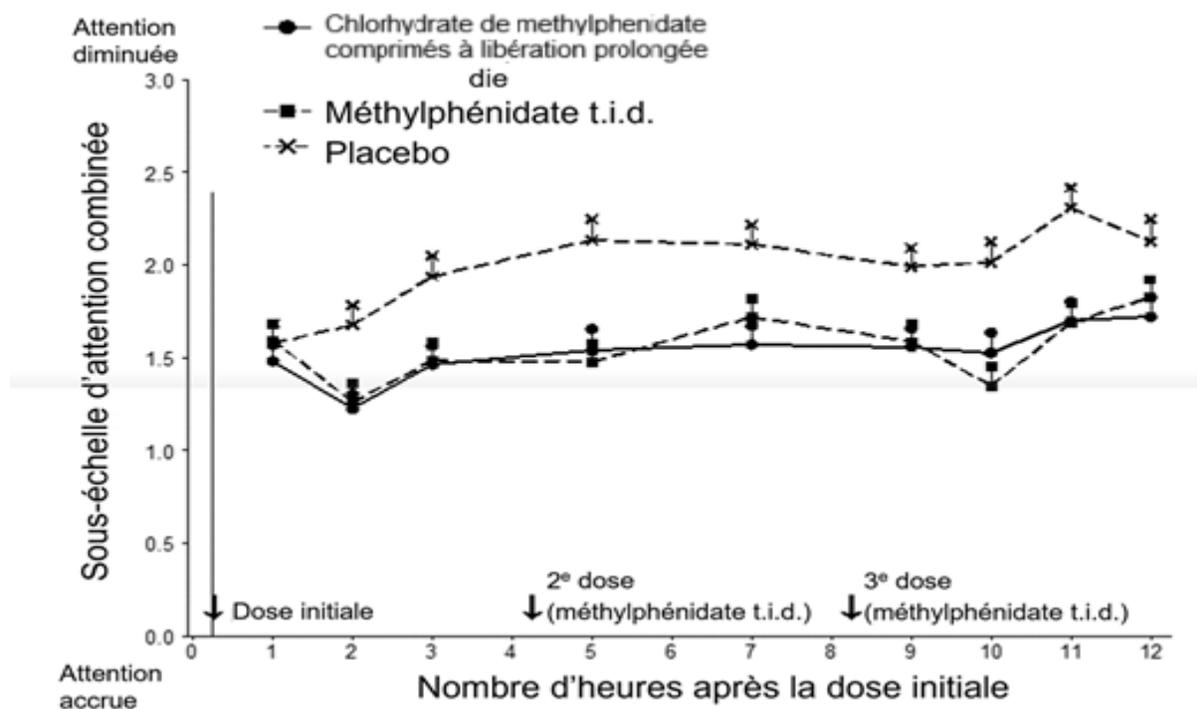


Figure 3 : Scores moyens obtenus par l'intermédiaire d'enseignants d'écoles-laboratoires utilisant l'échelle d'attention combinée SKAMP (étude 1) pour Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée une fois par jour (18 mg, 36 mg ou 54 mg), le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. administré sur une période de 12 heures (dose quotidienne totale de 15 mg, 30 mg ou 45 mg) et le placebo. Les barres d'erreur représentent la moyenne plus l'erreur type de la moyenne. Les échantillons pour Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée, le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. et le placebo étaient composés de 60, 62 et 60 sujets, respectivement.

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez les adolescents

Tableau 15 : Résumé des caractéristiques démographiques dans les études cliniques chez des adolescents atteints de TDAH

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Dose de Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée/ durée du traitement	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) [Intervalle]	Variable d'efficacité principale
Étude 4	Randomisée et contrôlée par placebo, à double insu	Ajustement jusqu'à 72 mg une fois par jour	220	14,7 [13-18]	Échelle d'évaluation du TDAH par l'investigateur

Étude 4

Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée s'est avéré efficace dans le traitement du TDAH et a été bien toléré par des adolescents âgés de 13 à 18 ans à des doses allant jusqu'à 72 mg/jour (1,4 mg/kg/jour) dans une étude multicentrique,

randomisée et contrôlée à double insu par placebo (étude 4) réalisée auprès de 177 adolescents qui répondaient aux critères pour le TDAH de la 4^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV). Sur un total de 220 sujets qui ont participé à une phase ouverte d'ajustement posologique d'une durée de quatre semaines, 177 ont reçu une dose graduellement individualisée (maximum 72 mg/jour) qui était basée sur des critères spécifiques d'amélioration sur l'échelle d'évaluation du TDAH et d'évaluation globale de l'efficacité, avec une tolérabilité acceptable. On a ensuite randomisé les patients satisfaisant à ces critères dans deux groupes, soit pour recevoir leur dose individualisée de Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée (18 à 72 mg/jour, n = 87) soit un placebo (n = 90) pendant une phase à double insu de deux semaines. À la fin de cette phase, les scores moyens, d'après les observations de l'investigateur les évaluant sur l'échelle d'évaluation du TDAH, se sont améliorés significativement avec Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée par rapport au placebo (CON -14,93; PLA - 9,58; $p = 0,001$). À la fin de la phase à double insu, les scores moyens pour Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée et pour le placebo étaient de 16,62 et 21,40, respectivement, par rapport à 31,55 et 30,99 observés au départ.

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez les adultes

Tableau 16 : Résumé des caractéristiques démographiques dans les études cliniques chez des adultes atteints de TDAH

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Dose de Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée/ durée du traitement	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) [Intervalle]	Variable d'efficacité principale
Étude 5	Étude dose-effet, randomisée et contrôlée par placebo à double insu, en groupes parallèles	Doses fixes de 18, 36 ou 72 mg une fois par jour	401	34,0 [18-63]	Score total attribué par l'investigateur d'après l'échelle CAARS (<i>Connors Adult ADHD Rating Scale</i>)

Étude 5

Il s'agit d'un essai multicentrique de cinq semaines sur la relation dose-effet, randomisé, contrôlé par placebo à double insu (étude 5) et mené sur 401 adultes atteints de TDAH âgés de 18 à 65 ans avec des doses fixes de 18 mg, 36 mg et de 72 mg de Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée une fois par jour. L'efficacité a été déterminée par le changement moyen depuis le départ jusqu'à la fin du double insu, du score total attribué par l'investigateur d'après l'échelle CAARS (*Connors Adult ADHD Rating Scale*). Toutes les doses de Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée (18 mg, 36 mg et 72 mg/jour) ont été d'une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo en ce qui concerne l'amélioration des scores totaux à l'échelle CAARS jusqu'à la fin du double insu par rapport au départ (changement moyen de -7,6 sous placebo, -10,6 [$p = 0,0146$] sous Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 18 mg, -11,5 [$p = 0,0131$] sous Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 36 mg et -13,7 [$p < 0,0001$] sous Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée à 72 mg). Des différences statistiquement significatives par rapport au placebo ont été observées pour la première fois à la fin de la première semaine. Les critères

secondaires comprenaient les évaluations à l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impressions-Severity*) attribuées par l'investigateur et l'échelle CAARS-S:S établie par le patient. Les résultats obtenus pour les critères secondaires concordent avec ceux du critère principal.

14.2 ÉTUDES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Une étude randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à dose unique, croisée et comparative de la biodisponibilité orale des comprimés à libération prolongée TARO-METHYLPHENIDATE ER à 18 mg (Sun Pharma Canada Inc.) et des comprimés à libération prolongée Concerta® à 18 mg (Janssen Inc., Canada) a été menée chez des sujets mâles adultes en bonne santé à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 48 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

SUMMARY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA

Méthylphénidate (1 x 18 mg Chlorhydrate de méthylphénidate) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
AUC _T (pg.h/mL)	44555.8 46693.4 (30.2)	42994.3 45080.7 (29.3)	103.6	100.4 – 106.9
AUC _i (pg.h/mL)	46463.4 48840.1 (31.3)	44890.3 47230.1 (30.5)	103.5	100.1 – 106.9
C _{max} (pg/mL)	4417.0 4581.9 (25.5)	4152.1 4327.6 (27.3)	106.4	102.7 – 110.2
T _{max} ³ (h)	7.0 (5.0 – 10.0)	7.0 (5.0 – 10.0)		
T _½ ⁴ (h)	4.3 (17.7)	4.4 (14.6)		

¹ Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, USP 18 mg, fabriqués par Sun Pharma Canada Inc.

² Concerta® (chlorhydrate de méthylphénidate) comprimés à libération prolongée 18 mg, fabriqué par Janssen Inc, Markham, Ontario L3R 0T5

³ Exprimé sous forme de médiane (tranche) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

Une étude randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à dose unique, croisée et comparative de la biodisponibilité orale des comprimés à libération prolongée TARO-METHYLPHENIDATE ER à 18 mg (Sun Pharma Canada Inc.) et des comprimés à libération prolongée Concerta® à 18 mg (Janssen Inc., Canada) a été menée chez des sujets adultes sains nourris. Les données comparatives de biodisponibilité de 54 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

SUMMARY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA

Méthylphénidate (1 x 18 mg Chlorhydrate de méthylphénidate) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
AUC _T (pg.h/mL)	61208.6 65839.5 (39.6)	59892.6 64281.7 (35.7)	102.2	99.1 – 105.4
AUC _I (pg.h/mL)	64124.1 69249.6 (42.1)	62731.0 67627.0 (37.3)	102.2	98.8 – 105.6
C _{max} (pg/mL)	6045.0 6402.9 (31.6)	5536.4 5891.1 (32.6)	109.2	104.7 – 113.9
T _{max} ³ (h)	6.0 (1.0 – 10.0)	6.0 (1.0 – 11.0)		
T _½ ⁴ (h)	4.5 (16.1)	4.4 (15.0)		

¹ Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, USP 18 mg, fabriqués par Sun Pharma Canada Inc.

² Concerta® (chlorhydrate de méthylphénidate) comprimés à libération prolongée 18 mg, fabriqué par Janssen Inc, Markham, Ontario L3R 0T5

³ Exprimé sous forme de médiane (tranche) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

Une étude randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à dose unique, croisée et comparative de la biodisponibilité orale des comprimés à libération prolongée TARO-METHYLPHENIDATE ER à 54 mg (Sun Pharma Canada Inc.) et des comprimés à libération prolongée Concerta® à 54 mg (Janssen Inc., Canada) a été menée chez des sujets adultes sains à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 50 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

SUMMARY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA

Méthylphénidate (1 x 54 mg Chlorhydrate de méthylphénidate) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
AUC _T (ng.h/mL)	154887.8 162309.5 (32.1)	161287.7 171242.6 (36.0)	96.0	92.5 – 99.7
AUC _I (ng.h/mL)	162671.9 171255.4 (34.2)	169263.0 180147.7 (37.0)	96.1	92.5 – 99.8
C _{max} (ng/mL)	15120.4 15649.5 (26.7)	15640.8 16486.0 (34.1)	96.7	92.6 – 101.0
T _{max} [§] (h)	7.5 (4.5 – 11.0)	7.0 (4.5 – 9.5)		
T _½ [€] (h)	4.5 (15.9)	4.4 (16.3)		

¹ Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, USP 54 mg, fabriqués par Sun Pharma Canada Inc.

² Concerta® (chlorhydrate de méthylphénidate) comprimés à libération prolongée 18 mg, fabriqué par Janssen Inc, Markham, Ontario L3R 0T5

³ Exprimé sous forme de médiane (tranche) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

Une étude randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à dose unique, croisée et comparative de la biodisponibilité orale des comprimés à libération prolongée TARO-METHYLPHENIDATE ER à 54 mg (Sun Pharma Canada Inc.) et des comprimés à libération prolongée Concerta® à 54 mg (Janssen Inc. , Canada) a été menée chez des sujets adultes sains nourris. Les données de biodisponibilité comparatives de 56 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

SUMMARY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA

Méthylphénidate (1 x 54 mg Chlorhydrate de méthylphénidate) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
AUC _T (ng.h/mL)	178179.0 186209.0 (32.7)	182412.2 191169.6 (34.3)	97.7	95.5 – 99.6
AUC _I (pg.h/mL)	185626.1 194452.5 (33.7)	190619.3 200334.7 (35.5)	97.4	95.1 – 99.7
C _{max} (ng/mL)	16452.3 17226.5 (35.4)	16996.9 17983.8 (40.2)	96.8	93.6 – 100.1
T _{max} ³ (h)	6.8 (1.0 – 10.0)	8.0 (2.0 – 10.0)		
T _½ ⁴ (h)	4.2 (15.1)	4.3 (13.6)		

¹ Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, USP 54 mg, fabriqués par Sun Pharma Canada Inc.

² Concerta® (chlorhydrate de méthylphénidate) comprimés à libération prolongée 18 mg, fabriqué par Janssen Inc, Markham, Ontario L3R 0T5

³ Exprimé sous forme de médiane (tranche) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

Les données de l'aire partielle sous la courbe de concentration en fonction du temps (pAUC) confirment davantage la similitude de la concentration plasmatique de méthylphénidate en fonction des profils temporels de TARO-METHYLPHENIDATE ER et des comprimés à libération prolongée Concerta® 18 mg et 54 mg à jeun et nourris.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Le programme de toxicologie pour le méthylphénidate et la forme posologique orale à libération contrôlée OROS® inclut des études de toxicité aiguë, de toxicité à long terme, de cancérogénicité et de mutagénicité, de reproduction et de développement, ainsi que des études de toxicité spéciale.

- **Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë du chlorhydrate de méthylphénidate a été étudiée surtout chez les souris et les rats, et également chez les lapins et les chiens. Les valeurs publiées pour les DL₅₀ orales pour les rongeurs et les lapins varient d'environ 190 à 900 mg/kg. La cause probable de décès dans les études sur la DL₅₀ était une stimulation adrénergique excessive du système central. Lors des études animales de toxicité aiguë, les signes cliniques observés avec des doses élevées de méthylphénidate incluent l'agitation et une augmentation de l'activité motrice, des tremblements et des convulsions, une baisse de la consommation alimentaire et des comportements stéréotypés comme le léchage et le rongement.

Une étude a été réalisée sur des chiens afin d'étudier le potentiel d'abus de Chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée (n = 8) et du méthylphénidate à libération immédiate (n = 8). Les chiens ont reçu par voie intraveineuse des comprimés Chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée ou des comprimés de méthylphénidate broyés et mélangés avec un liquide. La mort est survenue après une seule dose de chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée de 0,5 mg ou de 1 mg/kg. Chez les chiens traités par méthylphénidate à 1 mg/kg/jour pendant deux semaines, on n'a pas observé de mortalité. Il est probable que la mort a été provoquée par les particules présentes dans les comprimés chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée broyés.

- **Toxicité à long terme**

Le traitement avec des doses élevées et répétées de chlorhydrate de méthylphénidate a entraîné des effets passagers sur le poids corporel de rats et de souris. Le foie était le principal organe cible des effets toxiques chez les souris et les rats; les souris mâles étaient les sujets les plus sensibles et présentaient une dégénérescence hépatocellulaire. Chez les rates nouveau-nées, le chlorhydrate de méthylphénidate a entraîné certains effets sur la maturation et le cycle de l'œstrus; chez les rates plus âgées, les cycles œstraux étaient modifiés de façon réversible. Les investigateurs ont noté des effets réversibles sur la croissance du squelette chez les rats nouveau-nés, effets non observés chez les rats plus âgés. Les effets du chlorhydrate de méthylphénidate sur le système endocrinien n'étaient de façon générale ni concordants ni proportionnels à la dose. Le risque d'effets gastrointestinaux et d'effets toxiques généralisés du méthylphénidate sous la forme posologique OROS® a été évalué dans une étude réalisée sur des chiens. À part une salivation excessive, on n'a pas observé d'autres signes cliniques liés au traitement. Aucun changement lié au traitement n'a été observé au niveau du poids corporel ou du poids des organes, des examens physiques, des examens ophtalmologiques, de la consommation alimentaire qualitative, de l'hématologie, de la chimie clinique, de l'analyse d'urine, des examens macroscopiques ou de l'évaluation histopathologique des tissus. Aucune irritation gastro-intestinale ni effet généralisé liés au traitement n'ont été observés avec des doses orales s'élevant jusqu'à 72 mg/jour pendant 30 jours.

On a réalisé une deuxième étude sur des chiens beagle afin de déterminer les effets gastro-intestinaux locaux et systémiques de chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée après une administration quotidienne (0, 72, 144 ou 216 mg/jour) pendant quatre semaines. Les femelles dans tous les groupes recevant chlorhydrate de methylphenidate comprimés à libération prolongée ont manifesté des effets toxicologiques tels que l'hyperactivité, une réduction de la consommation d'aliments et une diminution de la moyenne

de gain de poids corporel. Chez les mâles, des effets semblables sont apparus uniquement dans les groupes recevant les deux doses plus élevées de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée (144 et 216 mg/jour). Cependant, à l'exception de la moyenne de gain de poids corporel chez les femelles recevant la dose de 216 mg/jour, les changements causés par chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée se sont résolus pendant la phase de rétablissement.

Cancérogénicité : Dans une étude sur l'action cancérogène pendant la durée de vie réalisée avec des souris B6C3F1, le chlorhydrate de méthylphénidate administré à raison d'environ 60 mg/kg/jour a augmenté la fréquence des adénomes hépatocellulaires. Chez les souris mâles seulement, il a augmenté la fréquence des hépatoblastomes. La dose administrée représentait environ 30 fois la dose maximale de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée recommandée chez l'être humain calculée en mg/kg et quatre fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en 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 cancéreuses. Les souris de la souche utilisée dans cette étude sont sensibles au développement de tumeurs hépatiques et on ignore la signification de ces résultats pour l'être humain.

Le chlorhydrate de méthylphénidate n'a pas augmenté la fréquence des tumeurs dans une étude sur l'action cancérogène pendant la durée de vie réalisée auprès de rats F344. La dose la plus élevée utilisée dans cette étude était d'environ 45 mg/kg/jour, ce qui représente environ 22 fois la dose maximale de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée recommandée chez l'être humain calculée en mg/kg et cinq fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en mg/m².

Dans une étude de 24 semaines sur l'action cancérogène réalisée auprès de souris transgéniques de souche p53 ± sensibles aux carcinogènes génotoxiques, les investigateurs n'ont pas noté d'effet cancérogène. L'alimentation des souris mâles et femelles renfermait les mêmes concentrations de méthylphénidate que dans l'étude sur l'action cancérogène pendant la durée de vie; les groupes recevant la dose élevée ont été exposés à 60-74 mg/kg/jour de chlorhydrate de méthylphénidate.

Génotoxicité : Le méthylphénidate n'a pas montré d'action mutagène lors du test *in vitro* d'Ames de mutation réverse ou du test *in vitro* d'induction de mutations directes dans les cellules de lymphome murin. Les échanges de chromatides-sœurs et les aberrations chromosomiques ont augmenté dans un test *in vitro* réalisé avec des cellules ovariennes de hamster chinois en culture, ce qui indique une réponse clastogène faible. Le test du micronoyau *in vivo* réalisé sur la moelle osseuse de souris mâles et femelles traitées par méthylphénidate a donné des résultats négatifs.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Des études ont été réalisées chez des souris, des rats et des lapins pour évaluer les effets toxiques possibles du chlorhydrate de méthylphénidate sur la reproduction et le développement. Les rats semblent représenter un meilleur modèle animal que les lapins pour les études sur le développement et la reproduction avec le chlorhydrate de méthylphénidate, si on se base sur les rapports médicament/métabolite de l'ASC plasmatique.

L'effet toxique sur la reproduction a été étudié à l'aide d'un protocole d'évaluation de la reproduction par lignée continue ou des résultats d'évaluations de la morphologie des spermatozoïdes et de la cytologie vaginale pour évaluer les fonctions reproductrices des animaux mâles et femelles. Le chlorhydrate de méthylphénidate n'a pas altéré la fécondité des souris mâles et femelles qui recevaient le médicament dans leurs aliments dans le cadre d'une

étude de lignée continue de 18 semaines. L'étude utilisait des doses s'élevant jusqu'à 160 mg/kg/jour, soit environ 80 fois la dose maximale de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée recommandée chez l'être humain calculée en mg/kg et huit fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en mg/m². Une étude de développement périnatal et postnatal avec évaluations neurocomportementales réalisée chez des rats a indiqué un léger retard du développement et des altérations marginales du rendement neuromoteur chez la progéniture des femelles recevant des doses élevées de 30 mg/kg/jour de chlorhydrate de méthylphénidate (environ 15 fois la dose maximale de comprimés chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée recommandée chez l'être humain calculée en mg/kg [54 mg] et trois fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en mg/m²). Aucun effet sur l'apprentissage et la mémoire et aucun effet indésirable n'ont été observés chez les petits de femelles traitées avec des doses de chlorhydrate de méthylphénidate de 12,5 mg/kg/jour ou moins.

Une étude de tératologie réalisée chez des rats appuie la conclusion que le chlorhydrate de méthylphénidate n'a pas d'effets délétères sur le développement aux niveaux posologiques évalués qui s'élevaient jusqu'à 30 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les mères était de 5 mg/kg/jour de chlorhydrate de méthylphénidate. Aucun effet indésirable sur la viabilité ou la croissance des embryons/foetus ni malformation n'a été observé. La DSENO pour la toxicité sur le développement était d'au moins 30 mg/kg/jour de chlorhydrate de méthylphénidate. Dans une étude réalisée chez des lapins, le chlorhydrate de méthylphénidate a montré des effets tératogènes à des doses de 200 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 100 fois la dose maximale de chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée recommandée chez l'être humain calculée en mg/kg et 40 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en mg/m².

Chez de jeunes rats des deux sexes (F₀) en cours de sevrage, on a administré des doses totales quotidiennes de 5, 12,5 et 30 mg/kg de chlorhydrate de méthylphénidate, pendant environ 4,5 mois. La DSENO pour la toxicité juvénile F₀ a été considérée comme étant de 12,5 mg/kg/jour pour les mâles et de 30 mg/kg/jour pour les femelles. Pour la toxicité sur le développement F₁, la DSENO a été considérée comme étant de 12,5 mg/kg/jour.

Toxicologie particulière : Cinq études sur le transit intestinal et la libération du médicament ont été réalisées avec le méthylphénidate sous la forme posologique OROS[®] chez des chiens; elles n'ont indiqué aucun signe clinique inattendu pendant le transit du comprimé dans les voies gastro-intestinales. Les enveloppes des comprimés sont restées intactes pendant le transit gastro-intestinal et la libération cumulative de l'ingrédient actif était en général comparable *in vitro* et *in vivo*.

Le profil de toxicité cellulaire du chlorhydrate de méthylphénidate et les effets de cet agent sur la fonction mitochondriale ont été évalués *in vitro* à l'aide d'un test colorimétrique au MTT (bromure de 3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2,5-diphényltétrazolium). Les résultats ont indiqué que le chlorhydrate de méthylphénidate en milieu de culture cellulaire à des concentrations approximatives de 0,125 et 0,25 mg/mL n'avait pas d'effet cytotoxique sur les fibroblastes de souris L-929.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

^cConcerta[®] (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate, 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg), Contrôle de présentation 286261 Monographie de produit, Janssen Inc. (24 sept. 2024)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT



TARO-METHYLPHENIDATE ER

comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TARO-METHYLPHENIDATE ER** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TARO-METHYLPHENIDATE ER** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Pharmacodépendance**

Comme d'autres stimulants, TARO-METHYLPHENIDATE ER peut faire l'objet d'un usage abusif. Cela peut vous rendre dépendant de TARO-METHYLPHENIDATE ER ou vous donner l'envie d'en prendre plus au fil du temps.

Pour quoi TARO-METHYLPHENIDATE ER est-il utilisé?

TARO-METHYLPHENIDATE ER est un traitement administré une fois par jour pour le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, ou TDAH, chez les enfants (âgés de 6 ans ou plus), les adolescents et les adultes.

L'utilisation de TARO-METHYLPHENIDATE ER N'EST PAS recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

Un traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER ou par d'autres stimulants doit être combiné à d'autres mesures telles que des consultations psychologiques ou à des mesures éducatives et sociales, dans le cadre d'un programme complet de traitement.

Comment TARO-METHYLPHENIDATE ER agit-il?

TARO-METHYLPHENIDATE ER appartient à un groupe de médicaments appelé stimulants du système nerveux central. TARO-METHYLPHENIDATE ER aide à augmenter l'attention et à réduire l'impulsivité et l'hyperactivité chez les patients atteints de TDAH. Grâce au système d'administration orale à libération contrôlée par pression osmotique, le comprimé TARO-METHYLPHENIDATE ER libère le médicament d'une manière contrôlée tout au long de la journée. Une partie du comprimé TARO-METHYLPHENIDATE ER se dissout immédiatement après l'ingestion le matin et correspond à la dose initiale de médicament. Le reste du médicament est libéré lentement tout au long de la journée pour continuer à soulager les symptômes de TDAH.

Quels sont les ingrédients de TARO-METHYLPHENIDATE ER?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de méthylphénidate.

Ingrédients non médicinaux : l'hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, acétate de cellulose, dioxyde de silicium colloïdal, FD&C rouge n° 40, FD&C bleu n° 2, hypromellose, alcool



isopropylique, alcool n-butylique, acide phosphorique, poloxamère, oxyde de polyéthylène, povidone, propylèneglycol, gomme laque, chlorure de sodium, acide stéarique, acide succinique, dioxyde de titane, talc, triacétine, oxyde de fer jaune. Les comprimés à libération prolongée de 54 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge.

TARO-METHYLPHENIDATE ER est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

N'utilisez pas TARO-METHYLPHENIDATE ER si vous/votre enfant :

- êtes allergique au chlorhydrate de méthylphénidate ou à n'importe quel autre ingrédient de TARO-METHYLPHENIDATE ER;
- êtes atteint de glaucome (une maladie de l'œil causant une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil);
- êtes atteint d'une maladie cardiovasculaire symptomatique;
- présentez une hypertension modérée à sévère;
- êtes atteint d'artériosclérose (durcissement des artères) en phase avancée;
- avez une hyperthyroïdie (hyperactivité de la glande thyroïde); ou
- prenez actuellement ou avez pris récemment (au cours des 14 derniers jours) tout médicament appartenant à un groupe appelé inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-METHYLPHENIDATE ER, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous ou votre enfant :

- présentez des anomalies cardiaques structurelles, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques graves;
- souffrez actuellement ou avez des antécédents familiaux de tics (mouvements ou sons que vous ne pouvez pas contrôler) ou de syndrome de Gilles de la Tourette;
- présentez des troubles de santé mentale ou avez des antécédents familiaux de troubles de santé mentale, y compris :
 - psychose,
 - trouble maniaque,
 - trouble bipolaire,
 - dépression ou
 - suicide;
- êtes agressif, anxieux ou agité, ou si vous/votre enfant vous sentez plus agressif, anxieux ou agité que d'habitude;
- souffrez d'hypertension légère;
- prenez des médicaments pour la tension artérielle;
- prenez des médicaments pour le rhume, les allergies, ou tout autre médicament qui peut avoir un effet sur 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 des troubles cardiaques;
- faites des exercices physiques vigoureux;
- prenez d'autres médicaments pour le TDAH;
- présentez ou avez présenté un trouble touchant les vaisseaux sanguins du cerveau (p. ex. anévrisme, AVC [accident vasculaire cérébral], vascularite);
- avez des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme;

- êtes incapable d'avaler des comprimés entiers;
- êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de le devenir;
- allaitez ou envisagez de le faire. TARO-METHYLPHENIDATE ER peut passer dans le lait maternel. Vous devez consulter votre professionnel de la santé pour savoir si vous devez arrêter l'allaitement ou le traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER.

Autres mises en garde

Dépendance et tolérance : Comme d'autres stimulants, TARO-METHYLPHENIDATE ER peut faire l'objet d'un usage abusif menant à une dépendance et à une tolérance. Si vous avez des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme, parlez-en à votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre TARO-METHYLPHENIDATE ER sans en avoir d'abord parlé à votre professionnel de la santé. Si vous arrêtez de prendre TARO-METHYLPHENIDATE ER, vous aurez besoin d'une surveillance attentive, car vous pourriez vous sentir très déprimé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : TARO-METHYLPHENIDATE ER peut nuire à votre capacité à conduire un véhicule et à utiliser des outils ou des machines. Vous ne devez pas conduire ni utiliser d'outils ou de machines tant que vous ne savez pas comment vous allez réagir à la prise de TARO-METHYLPHENIDATE ER.

Croissance chez les enfants : Une croissance plus lente (gain de poids et/ou de taille) a été signalée avec l'utilisation à long terme du chlorhydrate de méthylphénidate chez les enfants. Votre professionnel de la santé surveillera attentivement la taille et le poids de votre enfant. Si votre enfant ne grandit pas ou ne prend pas de poids comme il le devrait, votre professionnel de la santé pourrait arrêter le traitement.

Les troubles ci-dessous ont été signalés avec l'utilisation de TARO-METHYLPHENIDATE ER et d'autres médicaments utilisés pour traiter le TDAH.

Troubles cardiaques : Les troubles cardiaques ci-dessous ont été signalés chez des personnes prenant des médicaments pour traiter le TDAH, comme TARO-METHYLPHENIDATE ER :

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

Des cas de mort subite ont été signalés lors de l'administration de médicaments stimulants utilisés pour traiter le TDAH chez des enfants présentant une anomalie cardiaque structurale. En général, TARO-METHYLPHENIDATE ER ne doit pas être utilisé chez des enfants, des adolescents ou des adultes présentant une anomalie cardiaque structurale connue.

Parlez à votre professionnel de la santé si vous ou votre enfant présentez un trouble cardiaque, une anomalie cardiaque, une tension artérielle élevée ou des antécédents familiaux de l'un de ces troubles.

Votre professionnel de la santé vérifiera :

- l'absence de tout trouble cardiaque avant que vous ne commenciez à prendre TARO-METHYLPHENIDATE ER;
- votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque régulièrement tout au long du traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER.

Obtenez des soins médicaux immédiatement si vous présentez des signes de troubles cardiaques tels qu'une douleur dans la poitrine, un essoufflement ou une perte de connaissance durant le traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER.

Troubles de santé mentale : Les troubles de santé mentale ci-dessous ont été signalés chez des personnes prenant des médicaments pour traiter le TDAH, comme TARO-METHYLPHENIDATE ER :

- apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments liés au suicide (penser à se tuer ou avoir envie de se tuer) ou d'actions suicidaires (y compris tentatives de suicide, idées suicidaires et suicide);
- apparition ou aggravation des symptômes d'un trouble bipolaire (changements d'humeur extrêmes, avec des périodes d'impulsivité ou d'excitation inhabituelle alternant avec des périodes de tristesse);
- 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, être suspicieux).

Ces nouveaux symptômes mentaux ou l'aggravation de symptômes mentaux sont plus enclins à apparaître si vous/votre enfant êtes atteint de troubles mentaux dont vous connaissez ou ne connaissez pas l'existence. Parlez à votre médecin de tout trouble mental que vous/votre enfant pouvez présenter, et de tout antécédent personnel ou familial de suicide, de maladie 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 l'ajustement de la dose, et aussi après l'arrêt du traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER. **Consultez votre médecin immédiatement si cela se produit chez vous ou chez une personne dont vous occupez, si vous êtes un aidant ou un tuteur. Il est nécessaire qu'un médecin observe le patient de près dans cette situation.**

Phénomène de Raynaud : Les stimulants utilisés pour traiter le TDAH, comme TARO-METHYLPHENIDATE ER, sont associés au phénomène de Raynaud. Pendant votre traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER, votre professionnel de la santé surveillera la survenue de problèmes circulatoires dans vos doigts et vos orteils, y compris l'apparition d'un engourdissement, d'une sensation de froid ou d'une douleur.

Toxicité sérotoninergique (également appelée syndrome sérotoninergique) : La toxicité sérotoninergique est un trouble rare, mais potentiellement mortel. Elle peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre système digestif. Vous pourriez développer une toxicité sérotoninergique si vous prenez TARO-METHYLPHENIDATE ER avec certains antidépresseurs ou médicaments anti-migraineux. Les symptômes de toxicité sérotoninergique comprennent :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, secousses ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements d'humeur, perte de connaissance et coma.

Examens et analyses : Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de faire des examens avant et pendant le traitement par TARO-METHYLPHENIDATE ER. Ces tests peuvent comprendre :

- des examens pour dépister des problèmes cardiaques ou cérébraux;
- des examens pour vérifier votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque;

- des analyses de sang pour vérifier la formule sanguine complète, le nombre de plaquettes et les enzymes hépatiques (du foie).

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas TARO-METHYLPHENIDATE ER si vous :

- prenez ou avez pris récemment (au cours des 14 derniers jours) des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) tels que la phénelzine, la tranylcypromine ou le moclobémide, car vous pourriez avoir des effets secondaires graves.

Les produits suivants pourraient interagir avec TARO-METHYLPHENIDATE ER :

- alcool;
- 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 noradrénaline (IRSN) »;
- clonidine utilisée pour traiter le TDAH;
- médicaments utilisés pour prendre en charge la psychose (antipsychotiques);
- médicaments utilisés pour traiter la dépression tels que l'amitriptyline, l'imipramine et la fluoxétine;
- médicaments utilisés pour prévenir les crises convulsives tels que la phénobarbitone, la phénytoïne, la carbamazépine et la primidone;
- médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins (communément appelés « anticoagulants »), tels que la warfarine;
- médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle;
- médicaments utilisés pour traiter la tension artérielle élevée;
- médicaments anesthésiques utilisés le jour d'une opération, car il y a un risque d'augmentation soudaine de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque pendant l'opération.

Comment TARO-METHYLPHENIDATE ER s'administre-t-il?

- **Les comprimés TARO-METHYLPHENIDATE ER ne doivent pas être croqués, broyés ou divisés.** Avalez les comprimés TARO-METHYLPHENIDATE ER entiers avec de l'eau ou un autre liquide, comme du lait ou du jus.
- Prenez TARO-METHYLPHENIDATE ER une fois par jour le matin avec ou sans aliments.
- Les comprimés TARO-METHYLPHENIDATE ER ne se dissolvent pas complètement une fois que tout le médicament a été libéré; on peut donc parfois observer une partie du comprimé dans les selles. Il ne faut pas s'inquiéter, cela est tout à fait normal.
- Comme c'est le cas pour tous les médicaments, ne partagez jamais TARO-METHYLPHENIDATE ER avec qui que ce soit.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient ou qui convient à votre

enfant. Suivez toujours les directives de votre professionnel de la santé. Ne modifiez jamais la dose de TARO-METHYLPHENIDATE ER. N'arrêtez pas de prendre TARO-METHYLPHENIDATE ER sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé.

Prenez TARO-METHYLPHENIDATE ER le matin exactement comme il vous a été prescrit. La dose pourrait être ajustée par votre professionnel de la santé jusqu'à ce qu'elle convienne à votre situation ou à celle de votre enfant. De temps en temps, votre professionnel de la santé pourrait demander d'interrompre le traitement pour évaluer les symptômes qui se manifestent quand le médicament n'est pas pris.

Surdosage

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de TARO-METHYLPHENIDATE ER, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre dose le matin, attendez jusqu'au jour suivant et prenez la dose habituelle à l'heure habituelle du matin. Ne prenez pas une dose l'après-midi. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose non prise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TARO-METHYLPHENIDATE ER?

Lorsque vous prenez TARO-METHYLPHENIDATE ER vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- mal de tête
- insomnie
- étourdissements
- nervosité
- anxiété
- irritabilité
- tics
- diminution de l'appétit
- perte de poids
- douleur à l'estomac
- nausées
- vomissements
- bouche sèche
- fréquence cardiaque rapide
- transpiration accrue
- difficulté à ouvrir la bouche (trismus)
- incontinence urinaire
- saignement de nez
- augmentation du volume des seins chez les garçons et les hommes
- trouble obsessionnel-compulsif (TOC), y compris envie irrésistible de s'arracher les poils du corps, comportements répétitifs, pensées ou envies non désirées

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Comportement agressif ou hostile		✓	
Vision trouble		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou serrement dans la poitrine, chevilles et jambes enflées, coloration bleuâtre des lèvres et de la peau, cœur qui s'emballe ou battements cardiaques rapides ou irréguliers	✓		
RARE			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, mal de cœur et vomissements, visage, lèvres, langue ou gorge enflés, urticaire et éruption cutanée			✓
TRÈS RARE			
Troubles cérébrovasculaires (qui touchent les vaisseaux sanguins dans le cerveau) : maux de tête intenses, faiblesse ou paralysie de n'importe quelle partie du corps, ou problèmes de coordination, de vision ou de mémoire, difficultés à parler ou à trouver les mots, AVC (accident vasculaire cérébral)			✓
Problèmes cardiaques : battements de cœur rapides ou irréguliers, douleur dans la poitrine, difficulté à respirer, évanouissement		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Insuffisance hépatique (insuffisance du foie) : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), saignements faciles, abdomen gonflé, désorientation ou confusion mentale, somnolence, coma		✓	
Apparition ou aggravation de problèmes de santé mentale : paranoïa, idées délirantes, hallucinations (voir, sentir ou entendre des choses qui n'existent pas), manie (se sentir inhabituellement excité ou hyperactif ou perte d'inhibition inhabituelle)		✓	
Priapisme : érection du pénis persistante (de plus de 4 heures) et douloureuse			✓
Rhabdomyolyse (destruction des muscles endommagés) : faiblesse musculaire, douleur musculaire, spasmes musculaires, urine rouge-brun		✓	
Convulsions (crises convulsives) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de connaissance			✓
Comportement suicidaire : pensées ou gestes visant à se faire du mal ou à se tuer			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Phénomène de Raynaud (épisodes de diminution de la circulation sanguine) : sensation de froid dans les doigts et les orteils (et parfois le nez, les lèvres et les oreilles), sensation de piquûre ou de picotement, changement de couleur de la peau qui passe au blanc puis au bleu		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- ou
- en téléphonant sans frais au 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.

Conservation

TARO-METHYLPHENIDATE ER doit être conservé dans un endroit sûr, à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Pour protéger TARO-METHYLPHENIDATE ER de l'humidité, ne le conservez pas dans un endroit chaud ou humide.

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

Pour en savoir plus sur TARO-METHYLPHENIDATE ER :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-840-1340.

Le présent feuillet a été rédigé par
Sun Pharma Canada Inc.
Brampton, ON
L6T 1C1

Dernière révision : 2 avril 2025

Toutes les marques commerciales sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.