

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

 **ACT METHYLPHENIDATE ER**

Comprimés à libération prolongée de
chlorhydrate de méthylphénidate

Comprimés de 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg, destinés à la voie orale

Norme du fabricant

Stimulant du SNC

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (ON)
M1B 2K9
Canada
www.tevanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 18 septembre 2017

Date de révision :
Le 14 février 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 279131

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée	04/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique	04/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes	04/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Cas particuliers	18
7.1.1 Grossesse.....	18
7.1.2 Allaitement.....	18
7.1.3 Enfants.....	19
7.1.4 Personnes âgées.....	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1 Aperçu des effets indésirables	19
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	21
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants.....	25
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	28
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	28
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	31
9.1 Interactions médicamenteuses graves	31
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	31
9.3 Interactions médicament-comportement	31
9.4 Interactions médicament-médicament	31
9.5 Interactions médicament-aliments.....	32

9.6	Interactions médicament-plantes médicinales.....	33
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	33
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
10.1	Mode d'action	33
10.2	Pharmacodynamie	33
10.3	Pharmacocinétique	34
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	40
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		41
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	41
14	ESSAIS CLINIQUES	42
14.1	Essais cliniques, par indication.....	42
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	47
15	MICROBIOLOGIE	50
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	50
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	54
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		55

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ACT Methylphenidate ER (comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée) 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

ACT 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. Il est essentiel pour les enfants et les adolescents présentant ce diagnostic d'évoluer dans un milieu éducatif approprié 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 gravité des symptômes du patient.

Utilisation à long terme

L'efficacité de l'utilisation à long terme des comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, 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 ACT Methylphenidate ER pendant des périodes prolongées doit donc réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour le patient traité ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Traitement d'entretien et traitement prolongé](#)).

1.1 Enfants

Enfants (6 à 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée chez les patients de 6 à 18 ans ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'emploi chez les enfants ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Enfants (< 6 ans) : ACT Methylphenidate ER ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans. Santé Canada ne disposant d'aucunes données, l'organisme n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants de moins de 6 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada ne disposant d'aucunes données, l'organisme n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

ACT Methylphenidate ER est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles au méthylphénidate, aux ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la présente monographie.
- en cas de thyrotoxicose
- en cas d'artériosclérose avancée
- en cas de maladie cardiovasculaire symptomatique
- en cas d'hypertension modérée ou grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#))
- en cas de glaucome (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles ophtalmologiques](#))
- Pendant un traitement par 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, ACT Methylphenidate ER peut faire l'objet d'un abus menant à la dépendance et à la tolérance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

ACT Methylphenidate ER doit être administré à la plus faible dose possible. La posologie doit ensuite être personnalisée et ajustée progressivement jusqu'à obtention de la plus faible dose faisant preuve d'efficacité, car la réponse au chlorhydrate de méthylphénidate varie grandement d'une personne à l'autre.

ACT Methylphenidate ER ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une affection cardiovasculaire symptomatique et, en général, ne doit pas être administré aux 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 devraient tenir compte de cette possibilité.

On devrait 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 inexplicée ou tout autre symptôme suggérant la présence d'un trouble cardiaque pendant le traitement du TDAH doivent subir rapidement une évaluation cardiaque. Les patients chez qui on considère que le traitement par ACT Methylphenidate ER doit se poursuivre pendant une période prolongée devraient subir une évaluation périodique de leur état cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Généralités

ACT 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 d'ACT 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 d'ACT 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 d'ACT 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 le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés à raison de 72 mg/jour dans la 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 d'ACT 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 1.8. 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 ACT Methylphenidate ER

Dose quotidienne antérieure de chlorhydrate de méthylphénidate	Dose recommandée de conversion à ACT 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'environ 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 et traitement prolongé

On ne dispose pas de données probantes issues d'essais contrôlés pour déterminer la longueur du traitement par ACT 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 ACT 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 ACT 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 comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée broyés a provoqué la mort (voir [16 TOXICITÉ NON CLINIQUE, Toxicité aiguë](#)). Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable conçue pour le libérer à vitesse contrôlée. Cette enveloppe est éliminée de l'organisme en même temps que d'autres composants insolubles du noyau, aussi le patient ne doit-il pas s'inquiéter s'il remarque parfois la présence de débris ayant l'air de comprimés dans ses selles.

4.5 Dose oubliée

Il faut indiquer au patient qu'en cas d'oubli d'une dose d'ACT Methylphenidate ER, la mesure à suivre consiste à prendre la dose suivante le lendemain matin, à la même quantité. Le patient doit également être informé de ne pas prendre la dose en après-midi, ni de la doubler.

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les signes et symptômes d'un surdosage par ACT 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 tonico-cloniques (grand mal), état confusionnel, hallucinations (auditives et [ou] visuelles), hyperhidrose, céphalées, pyrexie, tachycardie, palpitations, accélération de la fréquence cardiaque, arythmie sinusale, hypertension, rhabdomyolyse, mydriase et bouche sèche.

Traitement recommandé en cas de surdosage

Le traitement d'un surdosage d'ACT 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 chlorhydrate de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée. La libération prolongée du méthylphénidate à partir des comprimés ACT 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 connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--------------------------------	----------------------------

Orale	Comprimé à libération prolongée / 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg	<p>Acide fumarique, citrate d'éthyle, copolymères d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle, hypromellose 2208, hypromellose 2910, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc</p> <p>La pellicule du comprimé de 18 mg contient : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et talc.</p> <p>La pellicule du comprimé de 27 mg contient : AD&C bleu n° 2, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol et talc.</p> <p>La pellicule du comprimé de 36 mg contient : dioxyde de titane, hypromellose 2910, lactose monohydraté et triacétine (triacétate de glycérol).</p> <p>La pellicule du comprimé de 54 mg contient : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et talc.</p>
-------	--	---

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

Teneur	Description	Format de conditionnement disponible
18 mg	Comprimés pelliculés, jaunes, en forme de capsule, portant la marque « 2392 » imprimée d'un côté	Flacons de PEHD de 100 comprimés
27 mg	Comprimés pelliculés, gris, en forme de capsule, portant la marque « 2393 » imprimée d'un côté	Flacons de PEHD de 100 comprimés
36 mg	Comprimés pelliculés, blancs, en forme de capsule, portant la marque « 2394 » imprimée d'un côté	Flacons de PEHD de 100 comprimés
54 mg	Comprimés pelliculés, brun rouge, en forme de capsule,	Flacons de PEHD de

Teneur	Description	Format de conditionnement disponible
	portant la marque « 2395 » imprimée d'un côté	100 comprimés

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

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

Fatigue

On ne doit pas utiliser ACT 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 ACT Methylphenidate ER entiers avec un liquide quelconque. Les comprimés ne doivent pas être croqués, divisés ou écrasés. Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable conçue pour le libérer à vitesse contrôlée. Cette enveloppe est éliminée de l'organisme en même temps que d'autres composants insolubles du noyau, aussi le patient ne doit-il pas s'inquiéter s'il remarque parfois la présence de débris ayant l'air de comprimés dans ses selles. Des renseignements pour le patient sont fournis dans la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS](#). Pour assurer l'utilisation sûre et efficace d'ACT Methylphenidate ER, les renseignements et directives présentés dans la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS](#) doivent être expliqués aux patients.

Carcinogénèse et mutagenèse

Pour des informations sur les données provenant des essais menés chez les animaux, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Carcinogénicité, Génotoxicité et Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#).

Appareil cardiovasculaire

Hypertension et autres affections cardiovasculaires

ACT Methylphenidate ER est contre-indiqué en cas d'hypertension modérée ou grave et doit être utilisé avec prudence chez des patients présentant une hypertension légère ou d'autres

affections cardiovasculaires. On vérifiera la pression artérielle à intervalles appropriés chez les patients recevant ACT 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 le chlorhydrate de méthylphénidate en 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, comparativement 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 moyennes avec des doses de chlorhydrate de méthylphénidate en 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 recevant 72 mg de chlorhydrate de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée (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 recevant le chlorhydrate de méthylphénidate en 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

ACT Methylphenidate ER est contre-indiqué en cas d'artériosclérose en phase avancée ou de maladie cardiovasculaire symptomatique. Les stimulants du SNC doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une autre maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire préexistante, 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 ACT 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 structurales préexistantes ou autres troubles cardiaques graves

- Enfants et adolescents

Des cas de mort subite ont été signalés lors de l'administration de médicaments stimulants utilisés dans le traitement du TDAH à des doses normales chez des enfants et des adolescents présentant une anomalie cardiaque structurelle ou d'autres troubles cardiaques graves. Bien que certains troubles cardiaques graves représentent à eux seuls un risque accru de mort subite, ACT Methylphenidate ER ne devrait 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 et d'infarctus du myocarde ont été signalés chez des adultes prenant des médicaments stimulants à des doses normales pour le traitement du TDAH. Bien que le rôle des stimulants dans ces cas observés chez des adultes soit également inconnu, les adultes sont plus susceptibles que les enfants de présenter une anomalie cardiaque structurale grave, une cardiomyopathie, une arythmie cardiaque grave, une coronaropathie ou tout autre trouble cardiaque grave. En général, les adultes présentant de telles anomalies ne devraient 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 devraient tenir compte de cette possibilité.

On devrait 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, le médecin devrait connaître les antécédents personnels et familiaux 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 inexplicée ou tout autre symptôme suggérant la présence de troubles cardiaques pendant le traitement du TDAH devraient subir rapidement une évaluation cardiaque.

Appareil vasculaire

Angiopathie périphérique, y compris phénomène de Raynaud

Les stimulants utilisés pour traiter le TDAH, tels que le chlorhydrate de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée, sont associés à des angiopathies 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 angiopathie périphérique, y compris le phénomène de Raynaud, ont été signalés dans le cadre de la surveillance après commercialisation, à différents moments au cours du traitement et à des doses thérapeutiques variées dans tous les groupes d'âge. Les signes et symptômes s'estompent généralement après la diminution de la dose ou l'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. un suivi en rhumatologie) pourrait être appropriée chez certains patients.

Dépendance et tolérance

Pharmacodépendance

ACT Methylphenidate ER contient du méthylphénidate, substance contrôlée en vertu de l'Annexe III de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances. On doit donc faire preuve de prudence quand on envisage de prescrire ACT 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 d'un véhicule et utilisation de machines

Le méthylphénidate peut altérer la performance, aussi le patient doit-il faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses. Il faut également lui conseiller de continuer à faire ainsi preuve de prudence jusqu'à ce qu'il soit raisonnablement certain qu'ACT Methylphenidate ER ne nuit pas à sa capacité de s'engager dans de telles activités.

Système endocrinien et métabolisme

Thyréotoxicrose

ACT 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 gastro-intestinal

Risque d'occlusion gastro-intestinale

Comme le comprimé de chlorhydrate de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée ne change pas beaucoup de forme dans les voies gastro-intestinales, on ne doit pas prescrire ACT 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 à libération contrôlée non déformables. On a signalé dans des cas exceptionnels des symptômes d'obstruction en association avec l'utilisation du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés chez des patients sans sténose gastro-intestinale connue. En raison de leur présentation à libération contrôlée, les comprimés ACT Methylphenidate ER ne conviennent qu'aux patients qui peuvent les avaler entiers (voir [4.4 Administration](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Troubles neurologiques

Troubles vasculaires cérébraux

Des troubles vasculaires cérébraux (y compris vascularite cérébrale et hémorragie cérébrale) ont été signalés avec l'utilisation de comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée. Un diagnostic de troubles vasculaires cérébraux doit donc être une possibilité envisagée chez tout patient qui présente de nouveaux symptômes neurologiques évoquant une ischémie cérébrale lors d'un traitement par ACT Methylphenidate ER. 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 d'ACT Methylphenidate ER. Un diagnostic précoce peut orienter le traitement subséquent (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Le traitement par ACT 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 au cours des essais cliniques, Tics](#)).

Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, également appelée syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée avec le méthylphénidate, y compris sous forme de chlorhydrate de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée, lors d'un traitement concomitant par d'autres agents sérotoninergiques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie et bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. x. anxiété, agitation, hypomanie). D'après les critères d'Hunter, la présence d'un des symptômes suivants durant la prise d'au moins un agent sérotoninergique rend probable le diagnostic de toxicité sérotoninergique :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation et diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexivité;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C, accompagnées d'un clonus oculaire ou inductible.

Si l'emploi concomitant d'ACT Methylphenidate ER et d'autres médicaments sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance étroite du patient doit être assurée (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Si l'on soupçonne la présence d'une intoxication sérotoninergique, le traitement par ACT Methylphenidate ER (et les autres agents sérotoninergiques) doit être interrompu immédiatement, et un traitement approprié doit être amorcé.

Troubles ophtalmologiques

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

Troubles psychiatriques

Agressivité, anxiété et agitation

Un comportement agressif, une anxiété marquée ou de l'agitation sont souvent observés chez les patients atteints de TDAH et ont été signalés chez les patients traités par le chlorhydrate de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)). L'anxiété a entraîné l'arrêt de la prise des comprimés de

chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée chez certains patients. Il est recommandé de surveiller les patients qui commencent un traitement par ACT Methylphenidate ER pour évaluer l'apparition, ou l'aggravation, de comportements agressifs, d'une anxiété marquée ou d'une agitation, auquel cas considérer l'arrêt du méthylphénidate.

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 antécédent de trouble psychotique ou maniaque peut être causée par des stimulants administrés à des doses normales. Si de tels symptômes apparaissent, il faut envisager une possible relation de cause à effet avec le stimulant, et l'interruption du traitement pourrait être justifiée. 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 normales) et chez aucun des patients 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 devrait comprendre une anamnèse psychiatrique détaillée, y compris les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Comportement et idéation suicidaires

Certains rapports obtenus après la commercialisation 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, de suicide réussi. 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 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 signalés après la commercialisation du produit](#)).

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

- **Fonction sexuelle**

Priapisme

Des cas d'érection prolongée et douloureuse 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, dont les comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). 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 (lors d'un arrêt temporaire ou permanent du médicament). 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 lapins 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.

L'administration de doses de chlorhydrate de méthylphénidate s'élevant jusqu'à 30 mg/kg/jour — dose entraînant une exposition générale au méthylphénidate équivalent, d'après les données pharmacocinétiques, à environ sept fois celle observée dans les essais cliniques chez des volontaires et des patients recevant une dose quotidienne de 72 mg sous forme de comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée — n'a entraîné aucun effet tératogène observable chez le rat.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

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

7.1.2 Allaitement

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 (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). On doit faire preuve de prudence si l'on administre ACT Methylphenidate ER 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 ACT 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) : ACT Methylphenidate ER ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans.

Santé Canada ne disposant d'aucunes données, l'organisme n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants de moins de 6 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Santé Canada ne disposant d'aucunes données, l'organisme n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le programme de développement des comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée incluait l'exposition au médicament de 321 enfants et 305 adultes au cours d'essais contrôlés par placebo à double insu et de 3 590 patients (enfants et adultes) au cours d'essais cliniques ouverts. Les patients qui ont participé à ces essais ont reçu le chlorhydrate de méthylphénidate en 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 ont reçu le chlorhydrate de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée à des doses de respectivement 72 mg/jour (n = 85) et 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 chercheurs 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 au cours du traitement. On considèrerait qu'un événement indésirable était apparu au cours du 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 chez plus de 10 % des patients dans les essais cliniques étaient les suivants : céphalée, sécheresse buccale, perte pondérale, 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 le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés (0,9 %; 1/106), un patient traité par le méthylphénidate 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 chez des adolescents (étude 4), aucun des patients ayant reçu le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés (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) recevant le placebo, 1,0 % des patients (1/101) recevant le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés à 18 mg, 2,9 % des patients (3/102)

recevant le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés à 36 mg et 7,8 % des patients (8/102) recevant le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés 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 le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés, le traitement a été interrompu par 6,7 % (101/1 514) des sujets en raison d'événements indésirables. Les événements entraînant l'arrêt du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés et ayant une fréquence de plus 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 au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Événements indésirables survenus au cours d'essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des adultes

Le [tableau 3](#) présente la fréquence des événements indésirables apparus en cours de traitement, pour un essai contrôlé par placebo de cinq semaines (étude 5), chez des adultes atteints de TDAH, pour les doses de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés de 18, 36 ou 72 mg/jour.

Tableau 3 – Fréquence (%) des événements apparus en cours de traitement¹ dans un essai comparatif avec placebo de cinq semaines portant sur le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés chez des adultes.

Système organique	Terme préconisé ²	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés			Placebo
		18 mg <i>qd</i> (n = 101)	36 mg <i>qd</i> (n = 102)	72 mg <i>qd</i> (n = 102)	
Troubles cardiaques	Palpitations	2	5	5	0
	Tachycardie	4	5	8	0
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	Vertige	2	3	2	0
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale	4	2	2	5

Système organique	Terme préconisé ²	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés			Placebo
		18 mg qd (n = 101)	36 mg qd (n = 102)	72 mg qd (n = 102)	
	supérieure				
	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
Examens	Perte de poids	3	8	11	5
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'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 en début de nuit	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
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	5	3	8	1
Trouble vasculaire	Hypertension	0	1	4	4

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

² Termes MedDRA

Événements indésirables signalés lors d'essais à long terme sur l'innocuité

Les comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée ont été évalués 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 4 – Événements indésirables apparus lors d'essais d'innocuité à long terme

Fréquence	Très fréquent	Fréquent	Moins fréquent	
Système organique	> 10 % et < 50 %	5 à 10 %	< 5 % et ≥ 1 %	< 1 %
Ensemble de l'organisme	céphalées	blessure accidentelle, douleur abdominale, fièvre	syndrome grippal, réaction allergique, infection, aggravation de symptômes, douleur, douleur dans les membres, dorsalgie	intervention chirurgicale, surdosage accidentel, douleur thoracique, kyste, infection fongique, réaction de photosensibilité, malaise, asthénie, douleur cervicale
Système cardiovasculaire			hypertension	troubles cardiovasculaires, tachycardie, migraine
Appareil digestif		anorexie, vomissements	gastroentérite, diarrhée, nausées, dyspepsie	troubles rectaux, gastrite, augmentation de l'appétit, nausées et vomissements, abcès parodontal, troubles linguaux, troubles dentaires, 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, troubles du langage, troubles du sommeil, tremblements, troubles de la pensée, rêves anormaux
Appareil respiratoire	infection des voies respiratoires supérieures	pharyngite, aggravation d'une toux, rhinite	sinusite, troubles respiratoires, asthme,	dyspnée, pneumonie, modification de la voix,

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

Événements indésirables survenus au cours d'essais cliniques ouverts menés chez des adultes

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

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

Fréquence	Très fréquent	Fréquent		Moins fréquent
Système organique	> 10 % et < 50 %	5 à 10 %	< 5 % et ≥ 1 %	< 1 %
Troubles sanguins et du système lymphatique				leucopénie
Troubles cardiaques			palpitations	
Troubles oculaires			vision brouillée	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 cardiaque		hausse du taux d'alanine aminotransférase

Troubles du métabolisme et de la nutrition	perte d'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 en début de nuit, baisse de la libido	labilité de l'affect, agression, colère, bruxisme, hypervigilance, altération de l'humeur, sautes d'humeur, crise de panique, pleurs faciles, tension, état
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		
Trouble vasculaire	bouffées de chaleur		

Tics

La fréquence 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 en passant d'une fréquence de 3 % au départ à une fréquence de 5 % après un mois de traitement. La fréquence est restée inchangée pendant la période restante de l'étude qui a duré jusqu'à 27 mois avec une durée moyenne de 10,3 mois.

Dans une étude à long terme, portant sur des périodes de traitement atteignant neuf mois, la fréquence de tics a été de 0,4 % chez les adolescents (1/269) et de 0,7 % chez les adultes (1/136).

Logorrhée

La logorrhée est un effet indésirable peu fréquent qui a été signalé dans tous les essais cliniques (y compris les essais ouverts menés chez les adultes et chez les enfants).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

Événements indésirables survenus au cours d'essais contrôlés par placebo menés chez des enfants

Le [tableau 6](#) présente la fréquence des événements indésirables apparus au cours du traitement pendant l'étude à groupes parallèles contrôlée par placebo d'une durée de quatre semaines réalisée auprès d'enfants atteints de TDAH et recevant une dose de 18, 36 ou 54 mg de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés une fois par jour. Le tableau inclut uniquement les événements survenus chez au moins 1 % des patients traités par chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés ou par le chlorhydrate de méthylphénidate, ou recevant le placebo.

Tableau 6 – Fréquence (%) des événements apparus au cours du traitement¹ dans un essai clinique contrôlé par placebo de 4 semaines sur le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés chez des enfants

Système organique	Terme préconisé ²	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés <i>qd</i> (n = 106)	Chlorhydrate de méthylphénidate <i>tid</i> (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 la fréquence était d'au moins 1 % pour les patients traités par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés. Toute fréquence supérieure à 1 % a été arrondie au chiffre entier le plus proche.

² Termes de COSTART

Événements indésirables survenus au cours d'essais contrôlés par placebo menés chez des adolescents

Le [tableau 7](#) présente la fréquence des événements indésirables apparus au cours du traitement pendant l'étude contrôlée par placebo d'une durée de deux semaines (étude 4) réalisée auprès d'adolescents atteints de TDAH et recevant une dose de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés de 18, 36, 54 ou 72 mg/jour.

Tableau 7 – Fréquence (%) des événements apparus en cours de traitement¹ dans un essai clinique contrôlé par placebo de 2 semaines sur le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés chez des adolescents

Système organique	Terme préconisé ²	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés, <i>qd</i> (n = 87)	Placebo (n = 90)
Ensemble de l'organisme	Douleur abdominale	2	2
	Blessure accidentelle	6	3
	Réaction allergique	1	0
	Asthénie	2	2

Système organique	Terme préconisé ²	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés, <i>qd</i> (n = 87)	Placebo (n = 90)
	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
	Troubles gastro-intestinaux	1	0
	Augmentation de l'appétit	1	0
	Nausées	1	2
	Carie dentaire	1	0
	Vomissements	3	0
Appareil musculosquelettique	Myalgie	1	0
Système nerveux	Agitation	1	0
	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 la fréquence était d'au moins 1 % pour les patients traités par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés. La fréquence a été arrondie au chiffre entier le plus proche.

² Termes de COSTART

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les événements indésirables survenus en cours de traitement chez < 1 % des patients traités par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés sont présentés dans les [tableaux 4](#) et [5](#).

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les événements indésirables signalés depuis la commercialisation des comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée sont présentés dans le [tableau 8](#).

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

Très courant	≥ 1/10
Courant	≥ 1/100 à < 1/10
Peu courant	≥ 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 8 – Événements indésirables signalés depuis la commercialisation des comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée

Troubles sanguins et du système lymphatique

Très rares Pancytopenie, thrombopénie, purpura thrombopénique, anémie aplasique

Troubles cardiaques

Très rares Arythmie

Troubles du système immunitaire

Rares Réactions d'hypersensibilité y compris 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

Très rares Désorientation, hallucinations, hallucinations auditives, hallucinations visuelles, manie, suicide réussi, idée suicidaire, tentative de suicide, trouble psychotique, logorrhée, troubles de la libido

Troubles du système nerveux

Très rares Convulsions, convulsions tonico-cloniques, dyskinésie

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

Troubles oculaires

Très rares Diplopie, mydriase, déficience visuelle

Troubles cardiaques

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

Troubles vasculaires

Très rares Phénomène de Raynaud

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquence inconnue Épistaxis

Troubles hépatobiliaires

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

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très rares Arthralgie, myalgie, contractions musculaires, rhabdomyolyse

Fréquence inconnue Trismus

Troubles rénaux et urinaires

Fréquence inconnue Incontinence

Troubles des organes de reproduction et du sein

Très rares Priapisme

Tableau 8 – Événements indésirables signalés depuis la commercialisation des comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rares Baisse de la réponse thérapeutique

Très rares Douleur thoracique, gêne thoracique, baisse de l'effet du médicament, hyperpyrexie, mort cardiaque subite

Investigations

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

Troubles gastro-intestinaux

Très rares Pancréatite

Troubles endocrines

Très rares 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 signes histopathologiques 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'alopecie. Des cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés à la suite de l'administration concomitante de méthylphénidate et d'agents sérotoninergiques. De très rares rapports de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été signalés; dans la plupart de ces cas, les patients recevaient également d'autres traitements pouvant être associés au SMN. Dans un de ces cas, un garçon 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 de suicide réussi, 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

- Administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase](#).
- Administration concomitante de clonidine, voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Clonidine](#).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Étant donné la possibilité d'élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, on doit utiliser ACT Methylphenidate ER avec prudence en présence d'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 ACT 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, ACT Methylphenidate ER doit être utilisé avec prudence avec les 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 (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 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

ACT Methylphenidate ER peut réduire l'efficacité des antihypertenseurs. Il est donc recommandé de surveiller la tension artérielle et, au besoin, d'ajuster la posologie de

l'antihypertenseur (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypertension et autres affections cardiovasculaires](#)).

Anesthésiques halogénés

L'utilisation concomitante d'anesthésiques halogénés et d'ACT Methylphenidate ER peut accroître le risque d'augmentation soudaine de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque pendant la chirurgie. Il est donc recommandé d'éviter l'emploi d'ACT Methylphenidate ER chez les patients sous anesthésie le jour de la chirurgie.

Antipsychotiques

Une action prédominante du méthylphénidate étant d'augmenter les taux extracellulaires de dopamine, ACT Methylphenidate ER peut être associé à des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est coadministré avec certains antipsychotiques. La prudence est de mise chez les patients qui prennent ACT 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.

Agents sérotoninergiques

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés avec le méthylphénidate, y compris avec le chlorhydrate de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée, lors de l'utilisation concomitante d'agents sérotoninergiques. On recommande donc de surveiller le patient de près si un traitement concomitant par ACT Methylphenidate ER et un agent sérotoninergique est cliniquement justifié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique](#)). Si l'on soupçonne la présence d'un syndrome sérotoninergique, on doit interrompre immédiatement l'administration d'ACT Methylphenidate ER (ainsi que celle des autres agents sérotoninergiques) et amorcer un traitement approprié.

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). La même précaution s'impose avec ACT 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-aliments

Il n'existe pas d'interaction connue entre les comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée et les aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique, Effets des aliments](#)).

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre les comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre les comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée et les épreuves de laboratoire.

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 des isomères dextrogyre et lévogyre. L'isomère *d* est actif au point de vue pharmacologique, alors que l'isomère *l* a peu d'activité pharmacologique. Après l'administration de comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, les concentrations plasmatiques de l'isomère *l* correspondaient à environ 1/40^e des concentrations plasmatiques de l'isomère *d*.

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 la fente 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 relative 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 comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate 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 à libération prolongée en comprimés s'est produite dans une période moyenne de six à dix heures. Lors d'une administration une fois par jour, le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés 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 du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés à prendre une fois par jour (die) et du méthylphénidate à prendre trois fois par jour (t.i.d.) est comparable chez les adultes.

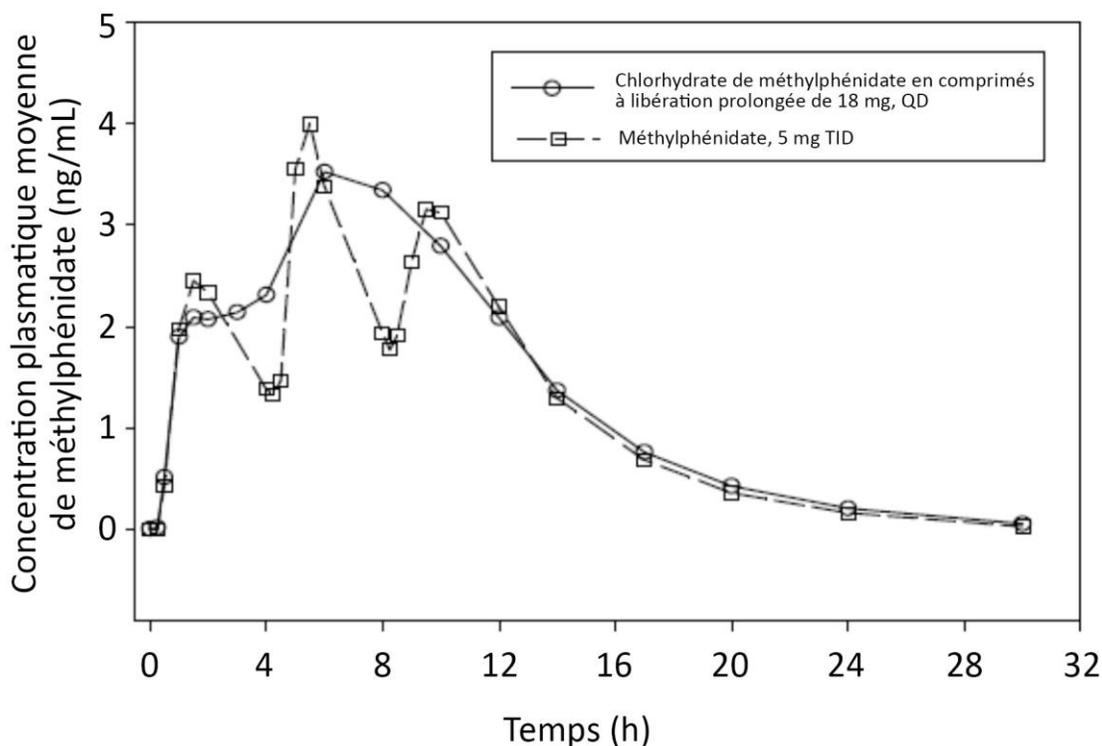


Figure 1. Concentrations plasmatiques moyennes de méthylphénidate chez 36 adultes à jeun, après la prise d’une dose unique de 18 mg (die) de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés et de 5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate t.i.d. à des intervalles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

Enfants (dose unique)

Le [tableau 9](#) présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens observés après l’administration de 18 mg, 36 mg ou 54 mg de chlorhydrate de méthylphénidate sous forme de comprimés à libération prolongée chez 13 enfants de 7 à 12 ans.

Tableau 9 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de méthylphénidate observés chez des enfants après l’administration d’une dose unique sous forme de comprimés à libération prolongée (moyenne ± ÉT)

	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC _{0-11.5} (ng·h/mL) ¹
Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée de 18 mg	3	6,0 ± 1,3	9,4 ± 0,02	50,4 ± 7,8
Comprimés de chlorhydrate de	7	11,3 ± 2,6	8,1 ± 1,1	87,7 ± 18,2

méthylphénidate à libération prolongée de 36 mg				
Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée de 54 mg	3	15,0 ± 3,8	9,1 ± 2,5	121,5 ± 37,3

¹ Prélèvement sanguin limité

Adolescents (état d'équilibre)

Les paramètres pharmacocinétiques du méthylphénidate ont été évalués chez des adolescents de 13 à 16 ans atteints de TDAH, après l'obtention de l'état d'équilibre avec le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés à 36, 54 ou 72 mg. Les paramètres pharmacocinétiques moyens sont présentés dans le [tableau 10](#).

Tableau 10 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de méthylphénidate observés à l'état d'équilibre chez des adolescents (moyenne ± ÉT)

	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	ASC _∞ (ng·h/mL) ¹	t _{1/2} (h)
Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée de 36 mg	10	9,9 ± 5,5	7,0 ± 2,1	112 ± 55,9	4,3 ± 2,0
Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée de 54 mg	8	12,8 ± 3,4	6,8 ± 1,7	141 ± 34,3	3,6 ± 0,5
Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée de 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 le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés à cette dose.

Adultes

Les paramètres pharmacocinétiques moyens d'une dose unique chez 36 adultes en bonne santé après l'administration de 18 mg de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés une fois par jour et de 5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate trois fois par jour sont présentés dans le [tableau 11](#).

Tableau 11 – Paramètres pharmacocinétiques chez les adultes après administration d'une dose unique (moyenne ± ÉT)

Paramètres	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés (18 mg die) (n = 36)	Chlorhydrate de méthylphénidate (5 mg t.i.d.) (n = 35)
C_{max} (ng/mL)	3,7 ± 1,0 6,8 ± 1,8	4,2 ± 1,0 6,5 ± 1,8
t_{max} (h)	41,8 ± 13,9	38,0 ± 11,0
ASC_{∞} (ng•h/mL)	3,5 ± 0,4	3,0 ± 0,5
$t_{\frac{1}{2}}$ (h)		

Les paramètres pharmacocinétiques moyens à dose unique et à l'état d'équilibre chez 25 adultes sains après l'administration de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés à 54 et 72 mg die sont présentés dans le [tableau 12](#).

Tableau 12 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de méthylphénidate observés à l'état d'équilibre chez des adultes après l'administration d'une dose unique sous forme de comprimés à libération prolongée (moyenne ± ÉT)

	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ¹	ASC_{∞} (ng•h/mL)	$t_{\frac{1}{2}}$ (h)
Dose unique					
Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée de 54 mg	25	12,03 ± 3,54	6 (1-10)	130 ± 32,4	3,58 ± 0,629
Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée de 72 mg	25	17,12 ± 5,80	6 (5-10)	196 ± 65,7	3,57 ± 0,617
À l'état d'équilibre					
Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à	25	12,45 ± 2,84	6 (1-10)	139 ± 33,62,3	3,60 ± 0,844

	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ¹	ASC _∞ (ng·h/mL)	t _½ (h)
libération prolongée de 54 mg					
Comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée de 72 mg	25	16,12 ± 4,60	6 (5-8)	185 ± 49,03	3,63 ± 0,49

1. Médiane et intervalle sont présentés
2. n = 24
3. ASC_t

Distribution

Chez les adultes, les concentrations plasmatiques de méthylphénidate baissent de façon biexponentielle après administration orale. La demi-vie du méthylphénidate chez les adultes après l'administration orale de comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate 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 désestérification en APPA, métabolite sans grande activité pharmacologique. Chez les adultes, le métabolisme du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés administré une fois par jour, d'après son métabolisme en APPA, est similaire à celui du méthylphénidate administré trois fois par jour. Le métabolisme de doses uniques de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés est similaire à celui de doses uniques répétées du même produit.

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 comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en doses uniques de 18, 36 et 54 mg/jour chez des adultes en bonne santé, la C_{max} et l'ASC_{0-∞} de *d*-méthylphénidate ont été proportionnelles à la dose, tandis que la C_{max} et l'ASC_{0-∞} de *l*-méthylphénidate ont augmenté de façon disproportionnée par rapport à la dose. Suivant l'administration de comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate 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 adolescents atteints de TDAH, âgés de 13 à 16 ans, chez qui la dose prescrite (18 à 72 mg/jour) de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés a été administrée, la C_{max} et l' ASC_t moyennes du *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 du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés 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 et cas particuliers

- **Enfants** : La pharmacocinétique des comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée n'ayant pas été étudiée chez les enfants de moins de 6 ans, ACT Methylphenidate ER ne doit pas être utilisé dans cette population de patients.
- **Personnes âgées** : Il n'existe pas de données concernant l'emploi des comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée chez les patients de plus de 65 ans.
- **Sexe** : Chez les adultes en bonne santé, les $ASC_{0-\infty}$ moyennes ajustées selon la dose pour le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés 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.
- **Grossesse et allaitement** : 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 comprise 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 de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, l' $ASC_{0-\infty}$ 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 du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés chez des insuffisants hépatiques.
- **Insuffisance rénale** : L'expérience sur l'utilisation du méthylphénidate chez les insuffisants rénaux 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 (à 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 marqué au ^{14}C par voie orale chez la rate allaitante.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

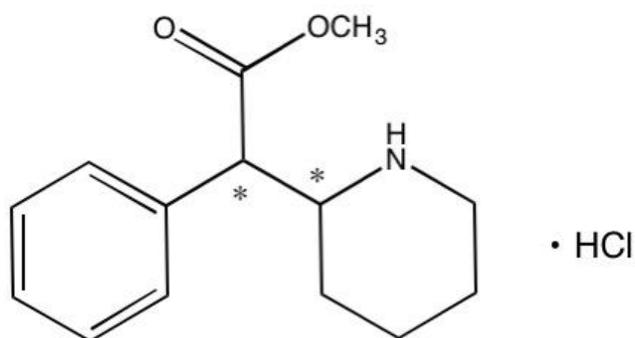
Dénomination commune : Chlorhydrate de méthylphénidate USP

Dénomination systématique : a. Chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide (R*,R*)-(±)- α -phényl-2-pipéridineacétique

b. Chlorhydrate de (R*,R*)-(±)- α -phényl-2-pipéridineacétate de méthyle

* Indique la présence d'un centre asymétrique

Formule de structure :



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.

Solubilité : Très 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 ESSAIS 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 graves 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 l'enfant

Tableau 13 – Résumé des caractéristiques démographiques dans les essais cliniques menés chez des enfants atteints de TDAH

Étude	Méthodologie	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés Dose/Durée du traitement	Nombre de patients	Âge moyen (ans) [Intervalle]	Variables d'efficacité principales
Étude 1	À répartition aléatoire 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 à 12]	Échelle d'évaluation IOWA Connors pour l'inattention/hyperactivité

Étude	Méthodologie	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés Dose/Durée du traitement	Nombre de patients	Âge moyen (ans) [Intervalle]	Variabes d'efficacité principales
Étude 2	À répartition aléatoire 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 à 12]	Échelle d'évaluation IOWA Connors pour l'inattention/hyperactivité
Étude 3	À répartition aléatoire 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 à 12]	Échelle d'évaluation IOWA Connors pour l'inattention/hyperactivité

Le chlorhydrate de méthylphénidate en comprimés à libération prolongée s'est montré efficace dans le traitement du TDAH dans trois études à double insu contrôlées par témoin actif et par placebo ont été menées chez 416 enfants de 6 à 12 ans qui répondaient aux critères du TDAH de la 4^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV). Ces études contrôlées comparaient le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés 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 le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés au placebo.

Les symptômes du TDAH ont été évalués par des enseignants d'écoles de quartier à l'aide de l'échelle Connors 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 le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés 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 dans la [figure 2](#).

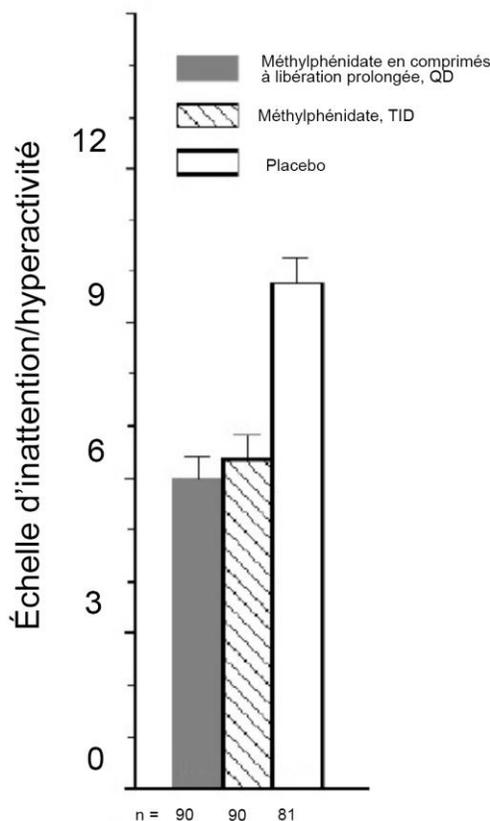


Figure 2. Scores moyens obtenus par des enseignants d'écoles de quartier sur la sous-échelle de l'inattention/hyperactivité de l'échelle Conners IOWA avec le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés une fois par jour (18 mg, 36 mg ou 54 mg), le chlorhydrate de méthylphénidate 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 report en aval de la dernière observation (RADO) 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 chez les patients recevant le traitement par comparaison au 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 du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés 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 les enseignants d'école-laboratoire avec l'échelle SKAMP pour le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés une fois par jour, le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. et le placebo. Les résultats ont été similaires dans l'étude 1.

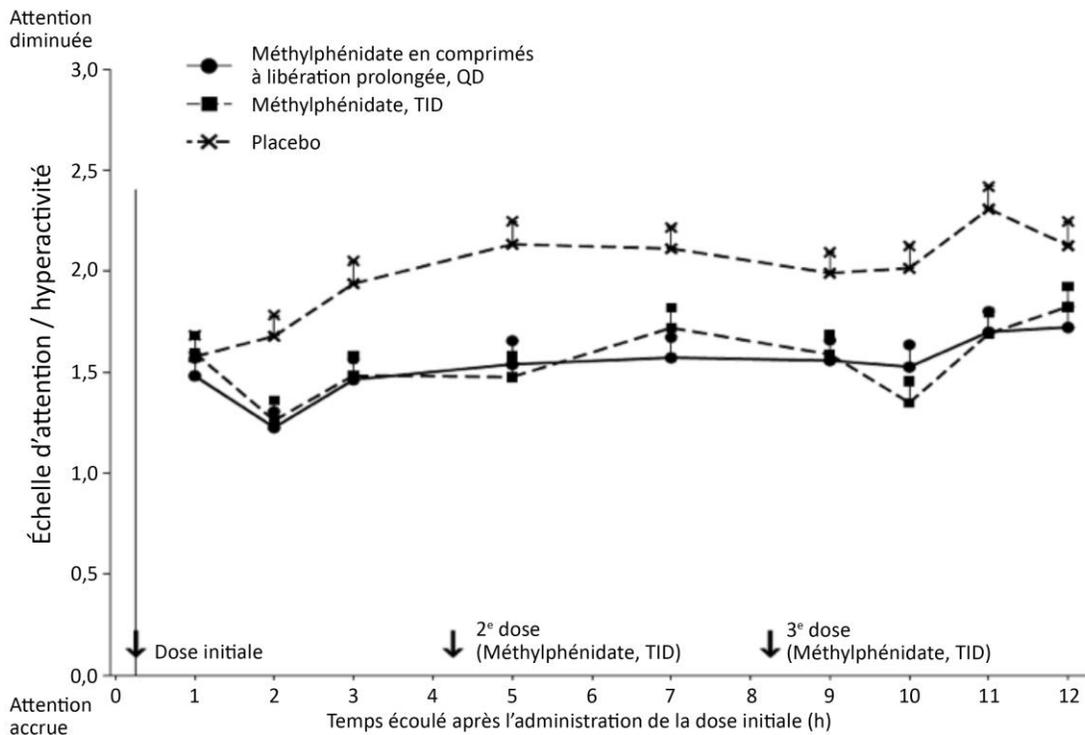


Figure 3. Scores moyens obtenus par des enseignants d'écoles-laboratoires avec l'échelle d'attention combinée SKAMP (étude 1) pour le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés une fois par jour (18 mg, 36 mg ou 54 mg), le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. administré sur 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 groupes recevant le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés, 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 l'adolescent

Tableau 14 – Résumé des caractéristiques démographiques dans les essais cliniques menés chez des adolescents atteints de TDAH

Étude	Méthodologie	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés Dose/Durée du traitement	Nombre de patients	Âge moyen (ans) [Intervalle]	Variabiles d'efficacité principales
Étude 4	À répartition aléatoire et contrôlée par placebo, à double insu	Ajustement jusqu'à 72 mg une fois par jour	220	14,7 [13 à 18]	Échelle d'évaluation du TDAH par le chercheur

Étude 4

Le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés 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, à répartition

aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (étude 4) réalisée auprès de 177 adolescents qui répondaient aux critères du 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 réparti aléatoirement les patients satisfaisant à ces critères dans deux groupes, soit pour recevoir leur dose individualisée de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés (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 du chercheur les évaluant sur l'échelle d'évaluation du TDAH, se sont améliorés significativement avec le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés 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 le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés 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 l'adulte

Tableau 15 – Résumé des caractéristiques démographiques dans les essais cliniques menés chez des adultes atteints de TDAH

Étude	Méthodologie	Chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés Dose/Durée du traitement	Nombre de patients	Âge moyen (ans) [Intervalle]	Variables d'efficacité principales
Étude 5	Étude dose-effet, à répartition aléatoire 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 à 63]	Score total attribué par le chercheur d'après l'échelle CAARS (Connors Adult ADHD Rating Scale)

Étude 5

Dans un essai multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlé par placebo d'une durée de cinq semaines sur la relation dose-effet (étude 5) mené chez 401 adultes de 18 à 65 ans qui répondaient aux critères du TDAH de la 4^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV), l'administration unique quotidienne de comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en doses fixes de 18 mg, 36 mg et de 72 mg s'est révélée efficace pour traiter le TDAH. L'efficacité a été déterminée par le changement moyen depuis le départ jusqu'à la fin du double insu, du score total attribué par le chercheur d'après l'échelle CAARS (*Connors Adult ADHD Rating Scale*). Toutes les doses de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés (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 chez les patients recevant le placebo, de -10,6 [p = 0,0146] chez les patients recevant le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés à 18 mg, de -11,5 [p = 0,0131] chez les patients recevant le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés à 36 mg et de -13,7 [p < 0,0001] chez les patients recevant le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés 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 le chercheur et l'échelle CAARS-S:S établie par le patient. Les résultats obtenus pour les critères d'évaluation secondaires concordaient avec ceux du critère principal.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés à libération prolongée de 18 mg de chlorhydrate de méthylphénidate — ACT METHYLPHENIDATE ER (Teva Canada Limitée) et CONCERTA® (Janssen Inc.) — mesurés dans une étude de biodisponibilité comparative croisée à dose orale unique (1 x 18 mg) comprenant deux traitements administrés en deux périodes, selon deux séquences, à des adultes de sexe masculin et de sexe féminin à jeun, en bonne santé et répartis aléatoirement. Les données présentées ci-après portent sur les 26 sujets ayant été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Méthylphénidate (1 x 18 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (pg•h/mL)	57725,04 59810 (29,34)	55930,96 57720 (27,37)	103,2	98,3 - 108,4
ASC _I (pg•h/mL)	58428,01 60560 (29,63)	56633,05 58490 (27,74)	103,2	98,3 - 108,3
C _{max} (pg/mL)	5793,22 6020 (31,54)	5436,56 5580 (25,01)	106,6	98,4 - 115,5
t _{max} ³ (h)	6,50 (5,00 – 9,00)	6,50 (5,00 – 9,00)		
t _½ ⁴ (h)	3,73 (18,25)	3,88 (19,07)		

¹ Comprimés à libération prolongée ACT METHYLPHENIDATE ER (chlorhydrate de méthylphénidate) de 18 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés à libération prolongée CONCERTA® (chlorhydrate de méthylphénidate) de 18 mg (Janssen Inc., Canada)

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés à libération prolongée de 18 mg de chlorhydrate de méthylphénidate — ACT METHYLPHENIDATE ER (Teva Canada Limitée) et CONCERTA® (Janssen Inc.) — mesurés dans une étude de biodisponibilité comparative croisée à dose orale unique (1 x 18 mg) comprenant deux traitements administrés en deux périodes, selon deux séquences, à des adultes de sexe masculin et de sexe féminin non à jeun, en bonne santé et répartis aléatoirement. Les données présentées ci-après portent sur les 41 sujets ayant été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Méthylphénidate (1 x 18 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (pg•h/mL)	69147,83 71700 (28,90)	66709,49 68990 (26,56)	103,7	100,5 - 106,9
ASC _I (pg•h/mL)	69889,85 72510 (29,24)	67518,03 69870 (26,91)	103,5	100,4 - 106,8
C _{max} (pg/mL)	6496,37 6780 (30,58)	5801,40 6000 (26,32)	112,0	105,0 - 119,4
t _{max} ³ (h)	8,50 (0,50 – 12,00)	8,00 (5,00 – 12,40)		
t _½ ⁴ (h)	3,59 (17,28)	3,84 (14,96)		

¹ Comprimés à libération prolongée ACT METHYLPHENIDATE ER (chlorhydrate de méthylphénidate) de 18 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés à libération prolongée CONCERTA® (chlorhydrate de méthylphénidate) de 18 mg (Janssen Inc., Canada)

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés à libération prolongée de 54 mg de chlorhydrate de méthylphénidate — ACT METHYLPHENIDATE ER (Teva Canada Limitée) et CONCERTA® (Janssen Inc.) — mesurés dans une étude de biodisponibilité comparative croisée à dose orale unique (1 x 54 mg) comprenant deux traitements administrés en deux périodes, selon deux séquences, à des adultes de sexe masculin et de sexe féminin à jeun, en bonne santé et répartis aléatoirement. Les données présentées ci-après portent sur les 33 sujets ayant été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Méthylphénidate (1 x 54 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (pg•h/mL)	138484,58 145212,66 (31,49)	143788,91 150583,61 (30,89)	96,3	93,1 – 99,6
ASC _I (pg•h/mL)	140067,59 147065,58 (31,99)	145530,78 152597,64 (31,39)	96,3	93,1 – 99,6
C _{max} (pg/mL)	14186,07 14966,51 (34,84)	14013,55 14612,49 (29,33)	101,2	95,8 – 107,0
t _{max} ³ (h)	6,89 (5,00 – 10,00)	6,58 (5,00 – 10,00)		
t _½ ⁴ (h)	4,02 (14,09)	4,07 (11,91)		

¹ Comprimés à libération prolongée ACT METHYLPHENIDATE ER (chlorhydrate de méthylphénidate) de 54 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés à libération prolongée CONCERTA® (chlorhydrate de méthylphénidate) de 54 mg (Janssen Inc., Canada)

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés à libération prolongée de 54 mg de chlorhydrate de méthylphénidate — ACT METHYLPHENIDATE ER (Teva Canada Limitée) et CONCERTA® (Janssen Inc.) — mesurés dans une étude de biodisponibilité comparative croisée à dose orale unique (1 x 54 mg) comprenant deux traitements administrés en deux périodes, selon deux séquences, à des adultes de sexe masculin et de sexe féminin non à jeun, en bonne santé et répartis aléatoirement. Les données présentées ci-après portent sur les 33 sujets ayant été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Méthylphénidate (1 x 54 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (pg•h/mL)	159428,71 168853,84 (36,44)	158821,53 166346,32 (32,56)	100,4	97,5 – 103,3
ASC _I (pg•h/mL)	160863,96 169137,96 (37,43)	160375,13 168140,38 (32,94)	100,3	97,4 – 103,3

Méthylphénidate (1 x 54 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
C _{max} (pg/mL)	16005,12 16980,78(35,65)	14767,18 15380,69 (29,70)	108,4	101,1 – 116,2
t _{max} ³ (h)	8,11 (1,50 – 12,00)	7,06 (1,00 – 10,00)		
t _½ ⁴ (h)	3,59 (13,57)	3,68 (18,65)		

¹ Comprimés à libération prolongée ACT METHYLPHENIDATE ER (chlorhydrate de méthylphénidate) de 54 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés à libération prolongée CONCERTA® (chlorhydrate de méthylphénidate) de 54 mg (Janssen Inc., Canada)

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

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 ainsi que 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 des comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (n = 8) et du méthylphénidate à

libération immédiate (n = 8). Les chiens ont reçu par voie intraveineuse des comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée ou des comprimés de méthylphénidate broyés et mélangés avec un liquide. La mort est survenue après une seule dose de comprimés de chlorhydrate de méthylphénidate 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 de chlorhydrate de méthylphénidate 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 chercheurs 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 gastro-intestinaux 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 généraux du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés après une administration quotidienne (0, 72, 144 ou 216 mg/jour) pendant quatre semaines. Les femelles dans tous les groupes recevant le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés 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 à libération prolongée en comprimés (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 effets causés par le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés se sont résorbés pendant la phase de rétablissement.

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.

Carcinogénicité : Dans une étude sur l'action carcinogène 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 à libération prolongée en comprimés 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 carcinogène pendant la durée de vie réalisée sur 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 à libération prolongée en comprimés 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 cancérigène réalisée sur de souris transgéniques de souche p53+/- sensibles aux carcinogènes génotoxiques, les chercheurs n'ont pas noté d'effet carcinogène. L'alimentation des souris mâles et femelles renfermait les mêmes concentrations de méthylphénidate que dans l'étude sur l'action carcinogène pendant la durée de vie; les groupes recevant la dose élevée ont été exposés à des doses de 60 à 74 mg/kg/jour de chlorhydrate de méthylphénidate.

Toxicologie relative à la reproduction et au 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 (RACB) ou des résultats d'évaluations de la morphologie des spermatozoïdes et de la cytologie vaginale (SMVCE) 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 leur alimentation 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 à libération prolongée en comprimés 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 chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée en comprimés recommandée chez l'être humain [54 mg] calculée en mg/kg 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 doses évaluées 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/fœtus ni malformation n'a été observé. La dose sans effet nocif observé 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 à libération prolongée en comprimés 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 dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité juvénile F₀ a été établie à 12,5 mg/kg/jour pour les mâles et à 30 mg/kg/jour pour les femelles. Pour la toxicité de croissance F₁, la DSENO a été établie à 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 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de CONCERTA® (comprimés à libération prolongée de 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg), Janssen Inc., Numéro de contrôle de la présentation : 274279, 25 août 2023.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

 ACT Methylphenidate ER

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **ACT Methylphenidate ER**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **ACT Methylphenidate ER**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Pharmacodépendance**

Comme d'autres stimulants, ACT Methylphenidate ER peut faire l'objet d'abus. Un tel usage peut entraîner une dépendance au médicament et donner l'envie d'en prendre davantage au fil du temps.

À quoi ACT Methylphenidate ER sert-il?

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

L'emploi d'ACT Methylphenidate ER N'EST PAS recommandé chez les moins de 6 ans.

Le traitement par ACT Methylphenidate ER, ou par d'autres stimulants, doit être accompagné d'autres mesures telles que *counselling* psychologique ou mesures éducatives et sociales, dans le cadre d'un programme de traitement global.

Comment ACT Methylphenidate ER agit-il?

ACT Methylphenidate ER appartient à un groupe de médicaments appelés « stimulants du système nerveux central ». ACT Methylphenidate ER aide à augmenter l'attention des patients atteints de TDAH et à réduire leur hyperactivité. Une partie du comprimé ACT 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 d'ACT Methylphenidate ER?

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de méthylphénidate

Ingrédients non médicamenteux : Acide fumarique, citrate d'éthyle, copolymères d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle, hypromellose 2208, hypromellose 2910, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc

La pellicule du comprimé de 18 mg contient : Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et talc.

La pellicule du comprimé de 27 mg contient : AD&C bleu n° 2, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol et talc.

La pellicule du comprimé de 36 mg contient : Dioxyde de titane, hypromellose 2910, lactose monohydraté et triacétine (triacétate de glycérol).

La pellicule du comprimé de 54 mg contient : Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et talc.

ACT Methylphenidate ER est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

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

Vous ne devez pas prendre ACT Methylphenidate ER si votre enfant ou vous-même :

- êtes allergique au chlorhydrate de méthylphénidate ou à n'importe lequel des ingrédients d'ACT Methylphenidate ER;
- souffrez de glaucome (une maladie des yeux caractérisée par une augmentation de la pression à l'intérieur de ceux-ci);
- êtes atteint d'une maladie cardiovasculaire symptomatique;
- présentez une hypertension modérée à grave;
- souffrez d'artériosclérose (durcissement des artères) en phase avancée;
- avez une hyperthyroïdie (hyperactivité de la glande thyroïdienne); ou
- prenez actuellement un médicament faisant partie des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou en avez pris un au cours des 14 derniers jours.

Avant de prendre ACT Methylphenidate ER, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si votre enfant ou vous-même :

- présentez une anomalie cardiaque structurale, une cardiomégalie, une anomalie grave du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques graves;
- avez des tics (mouvements ou sons que vous ne pouvez pas contrôler) ou le syndrome de Gilles de la Tourette, ou si un membre de votre famille a des tics ou le 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
 - manie
 - trouble bipolaire
 - dépression ou
 - suicide
- êtes agressif, anxieux ou agité, ou si vous éprouvez ces sensations plus intensément que d'habitude;
- présentez une tension artérielle légèrement élevée;
- prenez des médicaments pour réduire la tension artérielle;
- prenez des préparations pour le rhume ou les allergies contenant des médicaments qui peuvent modifier la tension artérielle;
- présentez un rétrécissement ou une occlusion 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, vascularite);
- avez des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme;
- êtes incapable d'avaler des comprimés entiers;
- êtes enceinte, pensez l'être ou planifiez une grossesse;
- allaitez ou avez l'intention de le faire. ACT Methylphenidate ER peut se retrouver dans le lait maternel. Pour savoir si vous devez cesser d'allaiter ou de prendre ACT Methylphenidate ER, consultez votre professionnel de la santé.

Autres mises en garde pertinentes

Dépendance et tolérance : Comme les autres stimulants, ACT Methylphenidate ER peut faire l'objet d'un usage abusif menant à la dépendance et à la 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 ACT Methylphenidate ER sans d'abord lui en parler. En effet, si vous cessez de prendre ACT Methylphenidate ER, vous pourriez vous sentir très déprimé et devrez alors faire l'objet d'une surveillance attentive.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : ACT Methylphenidate ER peut nuire à votre capacité de conduire ou d'utiliser des outils ou des machines. Abstenez-vous de conduire et d'utiliser des outils ou des machines jusqu'à ce que vous sachiez quel effet ACT Methylphenidate ER produit sur vous.

Croissance des enfants : Un ralentissement de la croissance (gain de poids et/ou de taille) a été signalé chez des enfants ayant reçu du chlorhydrate de méthylphénidate pendant une période

prolongée. Votre professionnel de la santé surveillera donc attentivement le poids et la taille de votre enfant et, si ceux-ci n'augmentent pas comme prévu, il pourrait mettre fin à son traitement.

Les troubles suivants ont été signalés avec l'utilisation d'ACT Methylphenidate ER et d'autres médicaments utilisés pour traiter le TDAH.

Troubles cardiaques : Les troubles cardiaques suivants ont été signalés chez des personnes prenant des médicaments pour le traitement du TDAH, tel ACT 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, ACT Methylphenidate ER ne devrait pas être utilisé chez des enfants, des adolescents ou des adultes présentant une anomalie cardiaque structurale connue.

Si votre enfant ou vous-même présentez un trouble cardiaque, une anomalie cardiaque, une tension artérielle élevée ou des antécédents familiaux de l'un de ces troubles, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé vérifiera :

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

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 ACT Methylphenidate ER.

Problèmes de santé mentale : Les troubles de santé mentale suivants ont été signalés chez des personnes prenant des médicaments pour le traitement du TDAH, tel ACT 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 réussi)
- apparition ou aggravation des symptômes d'un trouble bipolaire (changements d'humeur extrêmes, avec périodes d'impulsivité ou d'excitation inhabituelle entrecoupées de 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 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 votre enfant ou vous-même 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 changements de la dose, et aussi après l'arrêt du traitement par ACT Methylphenidate ER.

Consultez votre médecin immédiatement si cela se produit chez vous ou chez une personne que vous soignez, si vous êtes un soignant 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 ACT Methylphenidate ER, sont associés au phénomène de Raynaud. C'est pourquoi, pendant votre traitement, votre professionnel de la santé surveillera l'apparition de problèmes circulatoires dans vos doigts et vos orteils, y compris la survenue d'un engourdissement, d'une sensation de froid ou de douleur.

Toxicité sérotoninergique (syndrome sérotoninergique) : La toxicité sérotoninergique est une réaction rare mais potentiellement mortelle qui peut causer d'importants changements dans le fonctionnement du cerveau, des muscles et de l'appareil digestif. Vous pourriez présenter un syndrome sérotoninergique si vous prenez ACT Methylphenidate ER avec certains antidépresseurs ou antimigraineux. Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, manque de coordination;
- fréquence cardiaque rapide, variation de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, perte de connaissance et coma.

Suivi et examens : Il est possible que votre professionnel de la santé vous demande de passer certains tests (y compris des analyses sanguines) avant et pendant le traitement par ACT Methylphenidate ER. Ces tests peuvent comprendre:

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

- des analyses sanguines, pour vérifier la formule sanguine, le nombre de plaquettes et les enzymes hépatiques.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas ACT Methylphenidate ER si :

- vous prenez ou avez récemment pris (c.-à-d. au cours des 14 derniers jours) un IMAO, comme la phénelzine, la tranylcypromine ou le moclobémide, sans quoi vous pourriez avoir de sérieux effets secondaires;
- vous prenez de la clonidine (médicament utilisé pour traiter la tension artérielle élevée), car cela pourrait entraîner de graves effets secondaires, dont la mort.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ACT Methylphenidate ER :

- alcool;
- certains médicaments employés 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 norépinéphrine » (IRNS);
- clonidine, utilisée pour traiter le TDAH;
- médicaments utilisés pour la prise en charge de la psychose (antipsychotiques);
- certains médicaments utilisés pour le traitement de la dépression, tels que l'amitriptyline, l'imipramine et la fluoxétine;
- médicaments utilisés pour prévenir les crises épileptiques, tels que la phénobarbitone, la phénytoïne, la carbamazépine et la primidone;
- médicaments employés 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;
- anesthésiques utilisés le jour d'une opération, en raison du risque d'augmentation subite de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque pendant l'intervention.

Utilisation d'ACT Methylphenidate ER

- **Les comprimés ACT Methylphenidate ER ne doivent pas être croqués, broyés ou divisés.** Avalez-les entiers avec de l'eau ou un autre liquide, comme du lait ou du jus.
- Prenez ACT Methylphenidate ER une fois par jour le matin avec ou sans nourriture.

- La dissolution des comprimés ACT Methylphenidate ER n'étant pas complète après la libération totale du médicament, cela peut parfois se voir dans les selles. Ce phénomène est normal et ne doit pas vous inquiéter.
- Comme c'est le cas avec tous les médicaments, ne partagez jamais ACT Methylphenidate ER avec qui que ce soit.

Dose habituelle

La dose adéquate, pour vous ou pour votre enfant, sera déterminée par votre professionnel de la santé. Suivez toujours ses directives et ne modifiez jamais votre dose d'ACT Methylphenidate ER. Ne mettez pas fin non plus au traitement sans en parler au préalable avec votre professionnel de la santé.

Prenez ACT Methylphenidate ER le matin, en suivant rigoureusement les directives de votre professionnel de la santé, car il se peut qu'il ajuste la dose prescrite jusqu'à ce qu'elle convienne à votre situation ou à celle de votre enfant. Il pourrait d'ailleurs vous demander d'interrompre le traitement de temps à autre, afin d'évaluer vos symptômes ou ceux de votre enfant lorsque vous ne prenez pas le médicament.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée d'ACT Methylphenidate ER, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre votre dose un de ces matins, attendez le lendemain et prenez votre dose à l'heure habituelle, le matin. Ne prenez pas de dose en après-midi. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

Effets secondaires possibles d'ACT Methylphenidate ER

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles d'ACT Methylphenidate ER. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin.

- maux de tête
- insomnie
- étourdissements
- nervosité
- anxiété

- irritabilité
- tics
- diminution de l'appétit
- perte de poids
- maux d'estomac
- nausées
- vomissements
- sécheresse buccale
- fréquence cardiaque rapide
- transpiration accrue
- difficulté à ouvrir la bouche (trismus)
- incontinence urinaire
- saignement de nez
- augmentation du volume des seins chez l'homme, garçons compris

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Comportement agressif ou hostilité		√	
Vue brouillée		√	
Hypertension (hausse de la tension artérielle) : Essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou oppression thoracique, enflure des chevilles et des jambes, bleuissement des lèvres et de la peau, pouls qui s'emballe ou battements cardiaques rapides ou irréguliers.	√		
RARE			
Réaction allergique : Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, urticaire ou éruptions cutanées.			√
TRÈS RARE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Troubles vasculaires cérébraux (troubles touchant les vaisseaux sanguins du cerveau) : Maux de tête violents, faiblesse ou paralysie de n'importe quelle partie du corps, ou problèmes de coordination, de vue ou de mémoire, difficulté à parler ou à trouver ses mots, accident vasculaire cérébral.			√
Problèmes cardiaques : Battements cardiaques rapides ou irréguliers, douleur thoracique, difficulté à respirer, évanouissement.		√	
Insuffisance hépatique : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), tendance aux saignements, abdomen gonflé, désorientation ou confusion mentale, somnolence, coma.		√	
Apparition ou aggravation de problèmes de santé mentale : Paranoïa, idées délirantes, hallucinations (sensation ou perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas), manie (sensation inhabituelle d'excitation, d'hyperactivité ou de désinhibition).		√	
Priapisme : Érection persistante (de plus de 4 heures) et douloureuse du pénis.			√
Rhabdomyolyse (dégradation de muscle endommagé) : Faiblesse musculaire, douleur musculaire, spasmes musculaires, urine de couleur rouge-brun.		√	
Crises épileptiques (convulsions) : Tremblements incontrôlables, avec ou sans perte de connaissance.			√
Comportement suicidaire : Pensées ou actions visant à se faire du mal ou à s'enlever la vie.			√
FRÉQUENCE INCONNUE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Phénomène de Raynaud (épisodes de diminution de la circulation sanguine) : Sensation de froideur dans les doigts et les orteils (et parfois dans 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 éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

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

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

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

Conservation

ACT Methylphenidate ER doit être conservé en lieu sûr et à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Ne pas ranger ce médicament dans un endroit chaud ou moite, afin de le protéger de l'humidité.

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

Pour de plus amples renseignements au sujet d'ACT Methylphenidate ER :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 14 février 2024