

MONOGRAPHIE DE PRODUIT



chlorhydrate de méthylphénidate

Comprimés à libération prolongée

18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg

Norme interne

Stimulant du SNC

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

Date de préparation :
18 juin 2003

Date de révision :
17 avril 2019

Lieu de distribution :
Markham (Ontario)
L3R 0T5

www.janssen.com/canada

Numéro de contrôle de la présentation : 224296

Un produit qui utilise la technologie OROS® d'ALZA.
Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2019 Janssen Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE.....	23
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
CONSERVATION ET STABILITÉ	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	34
TOXICOLOGIE	35
RÉFÉRENCES	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	44



chlorhydrate de méthylphénidate

Comprimés à libération prolongée

18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg

Norme interne

Stimulant du SNC

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé à libération prolongée 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg	butylhydroxytoluène, cire de carnauba, acétate de cellulose, hypromellose, lactose, acide phosphorique, poloxamère, polyéthylèneglycol, oxydes de polyéthylène, povidone, propylèneglycol, chlorure de sodium, acide stéarique, acide succinique, oxydes de fer synthétiques, dioxyde de titane et triacétine

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CONCERTA® (chlorhydrate de méthylphénidate) est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les :

- **enfants (6 à 12 ans)**
- **adolescents (13 à 18 ans)**
- **adultes (> 18 ans)**

Pédiatrie (< 6 ans) :

CONCERTA® ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de six ans, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ce groupe de patients.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucune donnée n'est disponible.

Un diagnostic de TDAH (DSM-IV) suppose la présence de symptômes d'hyperactivité/impulsivité ou d'inattention entraînant une gêne fonctionnelle et se manifestant avant l'âge de sept ans. Les symptômes doivent être persistants et plus sévères que ce qu'on observe habituellement chez les sujets d'un niveau de développement comparable; ils doivent entraîner une gêne fonctionnelle cliniquement significative, p. ex. dans le fonctionnement social, scolaire ou professionnel, et être manifestes dans au moins deux types d'environnement différents, p. ex. à l'école (ou au travail) et à la maison. Les symptômes ne doivent pas pouvoir mieux s'expliquer par un autre trouble mental. Pour le type inattention, au moins six des symptômes suivants doivent être présents depuis au moins six mois : ne prête pas attention aux détails/fait des fautes d'étourderie, a du mal à soutenir son attention, n'écoute pas quand on lui parle, ne mène pas à terme ses tâches, a du mal à s'organiser, évite les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu, perd des objets, se laisse facilement distraire, a des oublis fréquents. Pour le type hyperactivité-impulsivité, au moins six des symptômes suivants doivent être présents depuis au moins six mois : a la « bougeotte » ou se tortille sur son siège, se lève quand il est supposé être assis, court ou grimpe partout dans des situations où cela est inapproprié, a du mal à se retenir au cours des activités tranquilles, toujours « sur la brèche », parle trop, laisse échapper des réponses intempestives, a du mal à attendre son tour, dérange les autres. Pour un diagnostic mixte, les critères du type inattention et du type hyperactivité-impulsivité doivent être présents.

Considérations diagnostiques spéciales

On ignore toujours la cause spécifique du TDAH et il n'existe pas de test qui permettrait, à lui seul, d'établir le diagnostic. Le diagnostic correct requiert donc non seulement des ressources médicales, mais également des ressources psychologiques, éducatives et sociales. Le patient peut présenter un trouble de l'apprentissage ou non. Le diagnostic doit être basé sur une anamnèse et une évaluation complètes du patient et pas uniquement sur la présence du nombre requis de caractéristiques telles qu'énumérées dans le DSM-IV.

Nécessité d'un programme thérapeutique complet

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

Utilisation à long terme

L'efficacité de l'utilisation de CONCERTA® à long terme, c'est-à-dire pendant plus de quatre semaines chez les enfants et les adolescents ou sept semaines chez les adultes, n'a pas été évaluée de façon systématique lors d'essais contrôlés par placebo. Le médecin qui décide de prescrire CONCERTA® pendant des périodes prolongées doit donc réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour le patient traité (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients présentant : thyrotoxicose, artériosclérose en phase avancée, maladie cardiovasculaire symptomatique ou hypertension modérée à sévère ou glaucome.
- Chez les patients que l'on sait hypersensibles au méthylphénidate, à tout ingrédient non médicinal utilisé dans le produit ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie.
- Pendant un traitement avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, ainsi que pendant un minimum de 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la monoamine-oxydase (des crises d'hypertension pouvant en résulter) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Pharmacodépendance** (voir la section **Dépendance/tolérance** plus loin).

Généralités

CONCERTA® (chlorhydrate de méthylphénidate) est prévu pour la voie orale seulement. Chez des chiens, l'administration par injection intraveineuse de comprimés CONCERTA® broyés a provoqué la mort (voir *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE, Toxicité aiguë*).

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

Enfants et adolescents

Des cas de mort subite ont été signalés lors de l'administration de médicaments stimulants utilisés dans le traitement du TDAH à des doses 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, CONCERTA® (chlorhydrate de méthylphénidate) 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 structurelle grave, une cardiomyopathie, une arythmie cardiaque grave, une coronaropathie ou tout autre trouble

cardiaque grave. En général, les adultes présentant de telles anomalies ne devraient pas être traités au moyen de stimulants (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Généralités

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

Fatigue

On ne doit pas utiliser CONCERTA® pour prévenir ou traiter les états de fatigue normaux.

Information à donner aux patients

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir ***Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE - Carcinogénèse et mutagenèse et Reproduction et développement*** pour des informations sur les données obtenues chez les animaux.

Cardiovasculaire

Maladies cardiovasculaires et vasculaires cérébrales préexistantes

Les stimulants du SNC doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une 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 CONCERTA® et ils doivent être suivis afin de surveiller l'apparition de toute nouvelle maladie cardiaque ou cérébrale durant le traitement.

Hypertension et autres affections cardiovasculaires

CONCERTA® doit être utilisé avec prudence chez des patients présentant une légère hypertension ou d'autres affections cardiovasculaires. On vérifiera la pression artérielle à intervalles appropriés chez les patients recevant CONCERTA®, 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 CONCERTA® que le méthylphénidate t.i.d. ont fait augmenter la fréquence cardiaque au repos d'une moyenne de 2 à 6 bpm et ont entraîné des hausses moyennes de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) d'environ 1 à 4 mm Hg au cours de la journée, par rapport au placebo. Dans l'étude contrôlée par placebo à double insu chez les adultes (étude 5), on a observé des changements de PAD et de PAS moyenne avec des doses de CONCERTA® 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 CONCERTA® recevant 72 mg (augmentation moyenne de 2,0 mm Hg pour la PAD en position verticale et de 4,0 mm Hg pour la PAS en position verticale et couchée), mais pas aux points de mesure ultérieurs. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence cardiaque a été observée pour toutes les doses dans les groupes CONCERTA® (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.

Dépendance/tolérance

Pharmacodépendance

On doit faire preuve de prudence quand on envisage de prescrire CONCERTA® 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 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.

Endocrinien/métabolisme

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.

Gastro-intestinal

Risque d'obstruction gastro-intestinale

Comme le comprimé CONCERTA[®] ne change pas beaucoup de forme dans les voies gastro-intestinales, on ne doit pas prescrire CONCERTA[®] aux patients qui présentent des sténoses digestives préexistantes (de nature pathologique ou iatrogène, telles que maladie inflammatoire de l'intestin grêle, syndrome de l'intestin court causé par des adhérences ou une diminution du temps de transit, antécédents de péritonite, mucoviscidose, pseudo-obstruction intestinale chronique ou diverticule de Meckel). On a signalé des cas rares de symptômes d'obstruction chez des patients présentant des sténoses connues associées à l'ingestion d'autres médicaments en préparations non déformables à libération contrôlée. On a signalé dans des cas exceptionnels des symptômes d'obstruction en association avec l'utilisation de CONCERTA[®] chez des patients sans sténose gastro-intestinale connue. En raison de sa présentation à libération contrôlée, le comprimé CONCERTA[®] ne convient qu'à des patients qui peuvent avaler les comprimés entiers (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Administration**).

Neurologique

Troubles vasculaires cérébraux

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

Le traitement par CONCERTA[®] 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 **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques, Événements indésirables signalés lors d'essais d'innocuité à long terme**).

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

Les stimulants peuvent altérer la capacité du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine susceptible de présenter un danger. Par conséquent, il faut conseiller la prudence aux patients jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement convaincus que CONCERTA® n'affecte pas leur capacité à entreprendre de telles activités.

Ophthalmologique

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. CONCERTA® est contre-indiqué chez les patients ayant un glaucome (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Psychiatrique

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.

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) comparativement à aucun patient chez ceux recevant le placebo.

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 CONCERTA® (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**). L'anxiété a entraîné l'arrêt de CONCERTA® chez certains patients. Il est recommandé de surveiller les patients qui commencent un traitement par CONCERTA® pour évaluer l'apparition, ou l'aggravation, de comportements agressifs, d'une anxiété marquée ou d'une agitation, auquel cas considérer l'arrêt du méthylphénidate.

Comportement et idéation suicidaires

Certains rapports de postcommercialisation ont fait état d'événements liés au suicide chez les patients traités avec des médicaments contre le TDAH, notamment des cas d'idéation suicidaire, de tentative de suicide et très rarement, 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 **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est une affection rare, mais potentiellement mortelle, qui résulte de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques. Des cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés après l'administration concomitante de méthylphénidate et de médicaments sérotoninergiques, comme des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Parmi les autres médicaments sérotoninergiques courants se trouvent les antidépresseurs tricycliques (ATC), les agonistes des récepteurs 5-HT₁ de la sérotonine (triptans) et les antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT₃. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants : modifications de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, délirium et coma), instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, tension artérielle labile, étourdissements, diaphorèse, bouffées de chaleur, hyperthermie), symptômes neuromusculaires (p. ex. tremblements, rigidité, myoclonie, hyperréflexie, incoordination), convulsions et/ou symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhées). Si l'administration concomitante de CONCERTA[®] et d'un médicament sérotoninergique s'avère nécessaire, il importe de savoir reconnaître rapidement les symptômes de syndrome sérotoninergique afin de cesser immédiatement l'administration de méthylphénidate et de l'agent sérotoninergique, et d'instaurer le traitement adéquat (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Fonction sexuelle/reproduction

Priapisme

Des cas d'érections prolongées et douloureuses nécessitant des soins médicaux immédiats (dont parfois une intervention chirurgicale) ont été signalés tant chez les enfants que chez les adultes prenant des médicaments contenant du méthylphénidate, y compris CONCERTA[®] (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**). 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 (congé de médicament ou abandon). Les patients qui ont des érections anormalement longues ou des érections douloureuses et fréquentes doivent obtenir des soins médicaux immédiatement.

Appareil vasculaire

Vasculopathie périphérique, y compris phénomène de Raynaud

Les stimulants utilisés pour traiter le TDAH, tels que CONCERTA[®], sont associés à des vasculopathies périphériques, y compris le phénomène de Raynaud. Les signes et symptômes sont habituellement intermittents et légers; toutefois les séquelles très rares incluent l'ulcération digitale et/ou la décomposition des tissus mous. Les effets d'une vasculopathie périphérique, y compris le phénomène de Raynaud, ont été observés dans les rapports de postcommercialisation à différents moments et à des doses thérapeutiques variées dans tous les groupes d'âge durant le traitement. Les signes et symptômes s'estompent généralement après diminution de la dose ou arrêt du traitement. Il est nécessaire d'examiner minutieusement toute modification des doigts durant le traitement du TDAH par des stimulants. Une évaluation clinique plus poussée (p. ex. orientation en rhumatologie) pourrait être appropriée chez certains patients.

Populations particulières

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

Une étude de reproduction n'a pas indiqué d'effet néfaste sur les fœtus de rates qui recevaient des doses orales de méthylphénidate s'élevant jusqu'à 30 mg/kg/jour, ce qui représente environ 15 fois la dose maximale de CONCERTA[®] recommandée chez l'être humain calculée en mg/kg et trois fois la dose maximale de CONCERTA[®] recommandée chez l'être humain calculée en mg/m². L'exposition plasmatique approximative au méthylphénidate et à son principal métabolite, l'acide alpha-phényl-2-pipéridine-acétique (APPA) chez des rates gravides étaient, d'après l'ASC, deux fois plus élevées que celle observée chez des sujets volontaires et des patients recevant la dose maximale recommandée de CONCERTA[®].

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

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

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

Pédiatrie (< 6 ans) : L'innocuité et l'efficacité de CONCERTA[®] n'ayant pas été établies chez les enfants de moins de six ans, CONCERTA[®] ne devrait pas être prescrit à ces derniers. On n'a pas

établi avec certitude les effets à long terme du méthylphénidate chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Endocrinien/métabolisme**).

Surveillance et essais 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

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

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

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

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 CONCERTA® (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 portant sur des adolescents (étude 4), aucun des patients ayant reçu CONCERTA® (0 %; 0/87) n'a arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable et un patient ayant reçu un placebo (1,1 %; 1/90) a arrêté en raison d'un événement indésirable (irritabilité accrue).

Dans la phase contrôlée par placebo de cinq semaines d'un essai chez des adultes (étude 5), 0 % des patients (0/96) dans le groupe placebo, 1,0 % des patients (1/101) dans le groupe CONCERTA® à 18 mg, 2,9 % des patients (3/102) dans le groupe CONCERTA® à 36 mg et 7,8 % des patients (8/102) dans le groupe CONCERTA® 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 CONCERTA®, le traitement a été interrompu par 6,7 % (101/1 514) des sujets en raison d'événements indésirables. Les événements entraînant l'arrêt de CONCERTA® et ayant une incidence de > 0,5 % incluaient : insomnie (1,5 %), contractions musculaires (tics, 1,0 %), nervosité (0,7 %), labilité émotionnelle (0,7 %), douleur abdominale (0,7 %) et anorexie (0,7 %).

Événements indésirables chez des patients traités par CONCERTA®

Le Tableau 1.1 présente l'incidence des événements indésirables apparus sous 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 CONCERTA® une fois par jour. Le tableau inclut uniquement les événements survenus chez au moins 1 % des patients traités par CONCERTA® ou par le chlorhydrate de méthylphénidate, ou recevant le placebo.

Tableau 1.1 : Incidence (%) des événements apparus sous traitement¹ dans un essai clinique contrôlé par placebo de 4 semaines sur CONCERTA® chez des enfants

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

Aggravation d'une toux	4	8	2
Pharyngite	4	4	3
Sinusite	3	1	0

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

² Termes de COSTART

Le Tableau 1.2 présente l'incidence des événements indésirables apparus sous 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 CONCERTA® de 18, 36, 54 ou 72 mg/jour.

Tableau 1.2 Incidence (%) des événements apparus en cours de traitement¹ dans un essai clinique contrôlé par placebo de 2 semaines sur CONCERTA® chez des adolescents

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

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

² Termes de COSTART

Le Tableau 1.3 présente l'incidence 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 CONCERTA® de 18, 36 ou 72 mg/jour.

Tableau 1.3 : Incidence (%) des événements apparus en cours de traitement¹ dans un essai comparatif avec placebo de cinq semaines portant sur CONCERTA[®] chez des adultes.

Système organique	Terme préconisé ²	CONCERTA [®]			Placebo
		18 mg die (n = 101)	36 mg die (n = 102)	72 mg die (n = 102)	die (n = 96)
Troubles cardiaques	Palpitations	2	5	5	0
	Tachycardie	4	5	8	0
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	Vertige	2	3	2	0
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale supérieure	4	2	2	5
	Diarrhée	3	1	4	5
	Sécheresse buccale	8	7	21	2
	Hémorroïdes	0	0	4	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Nausées	8	16	15	4
	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 initiale	3	2	5	2
	Insomnie	12	12	17	7
	Migraine	0	1	3	3
	Paresthésie	3	1	1	0
	Tremblements	1	1	7	1
Troubles psychiatriques	Agressivité	2	3	2	1
	Agitation	0	1	3	1
	Anxiété	3	5	8	1
	Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité	0	0	4	0
	Humeur dépressive	6	3	5	1
	Dépression	0	3	4	1
	Irritabilité	4	4	9	1
	Nervosité	0	3	8	1
	Impatience	0	2	6	0
	Tension	0	3	0	0
	Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Douleur pharyngolaryngée	2	0	4
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	5	3	8	1
Trouble vasculaire	Hypertension	0	1	4	4

¹Événements, quel que soit le lien de causalité, dont l'incidence était d'au moins 2 %, pour les patients traités par CONCERTA[®]. L'incidence a été arrondie au chiffre entier le plus proche.

²Termes MedDRA

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

CONCERTA[®] a été évalué lors de deux études ouvertes à long terme (n = 1 514), dont l'une, d'une durée allant jusqu'à 27 mois, a été menée chez des enfants de 6 à 13 ans et l'autre, d'une durée allant jusqu'à 9 mois, a été réalisée chez des enfants, des adolescents et des adultes. Le

profil d'événements indésirables observé dans ces études est similaire à celui observé dans les essais à plus court terme. Une terminologie s'inspirant du système de codage COSTART est utilisée pour classer les événements indésirables signalés. Ces derniers sont classés par système organique et regroupés selon la fréquence.

Tableau 1.4 : Événements indésirables apparus lors d'essais d'innocuité à long terme

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

Tics

L'incidence globale des tics (secousses musculaires) signalés chez des enfants dans le cadre de deux études cliniques ouvertes à long terme a été de 4,3 % (48/1 109 sujets). Dans une des études, les tics ont augmenté d'une incidence de 3 % au départ à 5 % après un mois de traitement.

L'incidence est restée inchangée pendant la période restante de l'étude 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, l'incidence de tics a été de 0,4 % chez les adolescents (1/269) et de 0,7 % chez les adultes (1/136).

Études ouvertes menées chez des adultes

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

Tableau 1.5 : Événements indésirables signalés chez des sujets traités par CONCERTA® lors de 5 études cliniques ouvertes menées chez des adultes

Fréquence	Très fréquent	Fréquent	Moins fréquent
Systèmes et organes	> 10 % à < 50 %	5 à 10 %	< 1 %
Troubles sanguins et du système lymphatique			leucopénie
Troubles cardiaques		palpitations	
Troubles oculaires		vision trouble	troubles de l'accommodation, sécheresse oculaire
Troubles gastro-intestinaux	sécheresse de la bouche	douleur abdominale haute, gêne abdominale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		irritabilité, fatigue	soif
Infections et infestations		nasopharyngite	
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 du début de la 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 confusionnel
Troubles du système reproducteur et des seins	dysfonction érectile
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	douleur oropharyngée
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose
Trouble vasculaire	bouffées de chaleur

Tous les essais cliniques (y compris les essais ouverts menés auprès des adultes et des enfants)
Des cas de logorrhée ont été peu fréquents.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les événements indésirables signalés depuis la commercialisation de CONCERTA® sont présentés au Tableau 1.6.

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 1.6 : Événements indésirables signalés depuis la commercialisation de CONCERTA®

Troubles sanguins et du système lymphatique	
<i>Très rares</i>	Pancytopenie, thrombopénie, purpura thrombopénique, anémie aplasique
Troubles cardiaques	
<i>Très rares</i>	Arythmie
Troubles du système immunitaire	
<i>Rares</i>	Réactions d'hypersensibilité tels œdème de Quincke, réactions anaphylactiques, enflure auriculaire, affections bulleuses, affections exfoliatives, urticaire, prurit non par ailleurs classifié, éruptions cutanées, éruptions et exanthème non par ailleurs classifiés, maladie sérique
Troubles psychiatriques	
<i>Très rares</i>	Désorientation, hallucinations, hallucinations auditives, hallucinations visuelles, manie, suicide réussi, idée suicidaire, tentative de suicide, trouble psychotique, logorrhée, trouble de la libido
Troubles du système nerveux	
<i>Très rares</i>	Convulsions, convulsions tonico-cloniques, dyskinésie
<i>Très rares</i>	Troubles vasculaires cérébraux (y compris vascularite cérébrale, hémorragie cérébrale, artérite cérébrale et occlusion vasculaire cérébrale)
Troubles oculaires	
<i>Très rares</i>	Diplopie, mydriase, déficience visuelle
Troubles cardiaques	
<i>Très rares</i>	Angine de poitrine, bradycardie, extrasystoles, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires
Troubles vasculaires	
<i>Très rares</i>	Phénomène de Raynaud

Troubles hépatobiliaires

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

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très rares Arthralgie, myalgie, contractions musculaires

Troubles des organes de reproduction et du sein

Très rares Priapisme

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, arrêt cardiaque soudain

Investigations

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

Troubles gastro-intestinaux

Très rares Pancréatite

Troubles endocriniens

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

Comportement et idéation suicidaires

Des événements liés au suicide ont été signalés après commercialisation, y compris des cas 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Comportement et idéation suicidaires).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'alcool peut exacerber les effets indésirables des agents psychoactifs sur le SNC. On doit donc conseiller aux patients recevant CONCERTA® (chlorhydrate de méthylphénidate) d'éviter la prise d'alcool pendant le traitement.

Étant donné la possibilité d'élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, on doit utiliser CONCERTA® avec prudence en présence d'agents ayant des effets pharmacologiques semblables.

Interactions médicament-médicament

En raison de possibles augmentations de la tension artérielle, CONCERTA® doit être utilisé avec prudence avec les agents vasopresseurs (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**, Hypertension et autres affections cardiovasculaires).

Inhibition du métabolisme de certains médicaments par le méthylphénidate

Les études pharmacologiques réalisées chez l'être humain ont indiqué que le méthylphénidate peut inhiber le métabolisme des anticoagulants coumariniques (p. ex. warfarine), des anticonvulsivants (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, primidone) et de certains antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine). Il faut parfois réduire les doses de ces médicaments quand ils sont administrés de façon concomitante avec le méthylphénidate. Quand on instaure ou qu'on arrête le méthylphénidate en traitement concomitant, on doit parfois ajuster la posologie et surveiller les concentrations plasmatiques de ces médicaments (ou, dans le cas de la coumarine, les temps de coagulation).

Antipsychotiques

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

Médicaments sérotoninergiques

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

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Le méthylphénidate est contre-indiqué pendant un traitement avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, ainsi que pendant un minimum de 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la monoamine-oxydase (des crises d'hypertension pourraient en résulter). Les mêmes précautions s'imposent avec CONCERTA® (voir **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.

Interactions médicament-aliment

On ne connaît pas d'interactions de CONCERTA[®] avec des aliments.

Interactions médicament-plante médicinale

Des interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Des interactions avec des examens de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On devrait administrer CONCERTA[®] (chlorhydrate de méthylphénidate) en commençant par la dose la plus faible possible. La posologie devrait ensuite être individualisée en l'ajustant progressivement jusqu'à l'obtention de la dose efficace la plus faible, étant donné que la réponse à CONCERTA[®] varie largement d'un individu à l'autre.

CONCERTA[®] ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une affection cardiovasculaire symptomatique et, en général, ne doit pas être administré à des patients ayant une anomalie cardiaque structurelle connue (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **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 devrait obtenir une anamnèse personnelle et familiale du patient (comprenant une évaluation des antécédents familiaux de mort subite et d'arythmie ventriculaire) et procéder à un examen physique pour déterminer la présence de toute maladie cardiaque. Chez les patients qui présentent des facteurs de risque pertinents et au jugement du clinicien, une évaluation cardiovasculaire approfondie peut être envisagée (p. ex. électrocardiogramme et échocardiogramme). Les patients qui présentent des symptômes tels qu'une douleur thoracique d'effort, une syncope inexpliquée ou tout autre symptôme suggérant la présence d'un trouble cardiaque pendant le traitement du TDAH devraient subir rapidement une évaluation cardiaque. Les patients chez qui on considère que le traitement par CONCERTA[®] doit se poursuivre pendant une période prolongée devraient subir une évaluation périodique de leur état cardiaque (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Posologie recommandée et modification posologique

Généralités

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

Choix des doses

Patients n'ayant pas reçu de méthylphénidate

La dose initiale recommandée de CONCERTA® 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 1.7 : Dose initiale recommandée et dose maximale de CONCERTA® 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 CONCERTA® 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 de CONCERTA® 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 1.8 : Conversion posologique recommandée pour passer des autres schémas posologiques de chlorhydrate de méthylphénidate à CONCERTA®

Dose quotidienne antérieure de chlorhydrate de méthylphénidate	Dose recommandée de conversion à CONCERTA®
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/prolongé

On ne dispose pas de données probantes issues d'essais contrôlés pour déterminer la longueur du traitement par CONCERTA[®] 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 CONCERTA[®] 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.

Administration

Les comprimés CONCERTA[®] 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 CONCERTA[®] broyés a provoqué la mort (voir *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE, Toxicité aiguë*). Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable conçue pour le libérer à une vitesse contrôlée. L'enveloppe du comprimé et certains éléments insolubles du noyau du comprimé sont éliminés du corps et les patients ne doivent pas s'inquiéter s'ils notent de temps en temps quelque chose qui ressemble à un comprimé dans leurs selles.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, consulter le centre antipoison régional.

Signes et symptômes

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

Traitement recommandé

Le traitement 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 par CONCERTA[®]. La libération prolongée du méthylphénidate à partir des comprimés CONCERTA[®] 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Aperçu**). Comme dans tous les cas de surdosage, on doit envisager la possibilité d'ingestion d'agents multiples, y compris d'alcool.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central (SNC). On ne comprend pas 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.

Pharmacodynamie

Le méthylphénidate est un mélange racémique d'isomères dextrogyres et lévogyres. Le *d*-isomère est actif au point de vue pharmacologique, alors que le *l*-isomère a peu d'activité pharmacologique. Après l'administration de CONCERTA[®] (chlorhydrate de méthylphénidate), les concentrations plasmatiques du *l*-isomère correspondaient à environ 1/40^e des concentrations plasmatiques du *d*-isomère.

Pharmacocinétique

Absorption : Le méthylphénidate est facilement absorbé. Après administration orale de CONCERTA[®], 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 CONCERTA[®] s'est produite dans une période moyenne de six à dix heures. Lors d'une administration une fois par jour, CONCERTA[®] 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 1.1). La biodisponibilité relative de CONCERTA[®] une fois par jour (die) et du méthylphénidate à prendre trois fois par jour (t.i.d.) est comparable chez les adultes.

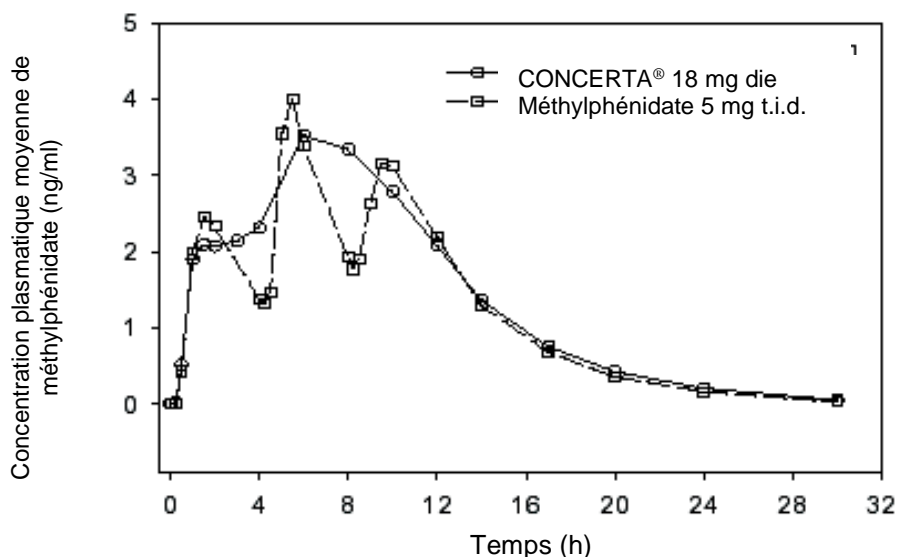


Figure 1.1. Concentrations plasmatiques moyennes de méthylphénidate chez 36 adultes à jeun, après la prise d'une dose unique de 18 mg (die) de CONCERTA® et de 5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate t.i.d. administré à des intervalles de 4 heures.

Enfants (dose unique)

Le Tableau 1.9 présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens observés chez 13 enfants âgés de 7 à 12 ans après administration de 18 mg, 36 mg ou 54 mg de CONCERTA®.

Tableau 1.9 : Paramètres pharmacocinétiques chez des enfants après l'administration d'une dose unique (moyenne ± ÉT)

Paramètres	CONCERTA® 18 mg (n = 3)	CONCERTA® 36 mg (n = 7)	CONCERTA® 54 mg (n = 3)
C _{max} (ng/ml)	6,0 ± 1,3	11,3 ± 2,6	15,0 ± 3,8
T _{max} (h)	9,4 ± 0,02	8,1 ± 1,1	9,1 ± 2,5
ASC _{0-11,5} (ng•h/ml) [#]	50,4 ± 7,8	87,7 ± 18,2	121,5 ± 37,3

[#] échantillon de sang limité

Adolescents (état d'équilibre)

Les paramètres pharmacocinétiques du méthylphénidate ont été évalués chez des adolescents atteints de TDAH âgés de 13 à 16 ans après l'obtention de l'état d'équilibre avec CONCERTA® à 36, 54 ou 72 mg. Les paramètres pharmacocinétiques moyens sont présentés au Tableau 1.10.

Tableau 1.10 : Paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre chez des adolescents (moyenne ± ÉT)

Paramètres	CONCERTA® 36 mg (n = 10)	CONCERTA® 54 mg (n = 8)	CONCERTA® 72 mg ^a (n = 6)
C _{max} (ng/ml)	9,9 ± 5,5	12,8 ± 3,4	17,8 ± 4,5
T _{max} (h)	7,0 ± 2,1	6,8 ± 1,7	7,0 ± 1,8
ASC _{inf} (ng•h/ml)	112 ± 55,9	141 ± 34,3	186 ± 33,9
t _{1/2} (h)	4,3 ± 2,0	3,6 ± 0,5	3,5 ± 0,5

^a Dose non recommandée. Dans le cadre de l'essai clinique, seuls 62 adolescents ont reçu CONCERTA® à cette dose.

Adultes

Les paramètres pharmacocinétiques moyens d'une dose unique chez 36 adultes sains après l'administration de 18 mg de CONCERTA® une fois par jour et de 5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate trois fois par jour sont présentés dans le Tableau 1.11.

Tableau 1.11 : Paramètres pharmacocinétiques chez les adultes après administration d'une dose unique (moyenne ± ÉT)

Paramètres	CONCERTA® (18 mg die) (n = 36)	Chlorhydrate de méthylphénidate (5 mg t.i.d.) (n = 35)
C _{max} (ng/ml)	3,7 ± 1,0	4,2 ± 1,0
T _{max} (h)	6,8 ± 1,8	6,5 ± 1,8
ASC _{inf} (ng•h/ml)	41,8 ± 13,9	38,0 ± 11,0
t _{1/2} (h)	3,5 ± 0,4	3,0 ± 0,5

Les paramètres pharmacocinétiques moyens à dose unique et à l'état d'équilibre chez 25 adultes sains après l'administration de CONCERTA® à 54 et 72 mg die sont présentés au Tableau 1.12.

Tableau 1.12 : Paramètres pharmacocinétiques chez des sujets adultes après une dose unique à l'état d'équilibre (moyenne ± ÉT)

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

^a Intervalle et moyenne sont présentés

^b n = 24

Distribution : Chez les adultes, les concentrations plasmatiques de méthylphénidate baissent de façon bi-exponentielle après administration orale. La demi-vie du méthylphénidate chez les

adultes après l'administration orale de CONCERTA® était d'environ 3,5 heures. Chez l'être humain, 15 ± 5 % du méthylphénidate présent dans le sang est lié aux protéines plasmatiques.

Métabolisme et excrétion : Chez l'être humain, le méthylphénidate est métabolisé essentiellement par déstérisation en APPA, métabolite sans grande activité pharmacologique. Chez les adultes, le métabolisme de CONCERTA® administré une fois par jour, d'après son métabolisme en APPA, est similaire à celui du méthylphénidate t.i.d. Le métabolisme de doses uniques et de plusieurs doses univoitidiennes de CONCERTA® est similaire. Après administration par voie orale de méthylphénidate radiomarké 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

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

Dans une étude multidoses chez des patients adolescents atteints de TDAH, âgés de 13 à 16 ans, chez qui la dose prescrite (18 à 72 mg/jour) de CONCERTA® a été administrée, la C_{max} moyenne et l' ASC moyenne pendant un intervalle de doses de l'isomère *d*-méthylphénidate et du méthylphénidate total ont augmenté proportionnellement à la dose.

Effets des aliments : Chez les patients, on n'a pas noté de différence dans la pharmacocinétique ou le rendement pharmacodynamique de CONCERTA® 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 états pathologiques particuliers

Sexe : Chez les adultes en bonne santé, les ASC_{inf} moyennes ajustées selon la dose pour CONCERTA® 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.

Race : Chez les adultes recevant les comprimés CONCERTA®, l' ASC_{inf} ajustée selon la dose était similaire pour divers groupes ethniques; il est toutefois possible que la taille de l'échantillon ait été trop limitée pour permettre de détecter une variation pharmacocinétique entre ces groupes.

Âge : La pharmacocinétique de CONCERTA® n'ayant pas été étudiée chez les enfants de moins de six ans, ce produit ne doit pas être utilisé dans cette population de patients. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation de CONCERTA® chez des patients de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique : On n'a pas étudié l'utilisation de CONCERTA® 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 (80 %) éliminé dans l'urine.

Femmes qui allaitent : Une étude menée chez le rat a indiqué que les profils de distribution du méthylphénidate sont semblables dans le lait et dans le plasma. Le méthylphénidate a été détecté dans le lait humain. D'après des échantillons de lait maternel provenant de cinq mères, les concentrations de méthylphénidate dans le lait humain ont mené à des doses chez les nourrissons 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.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés CONCERTA® (chlorhydrate de méthylphénidate) doivent être conservés à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C) à l'abri de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques et conditionnement

Les comprimés à libération prolongée CONCERTA® (chlorhydrate de méthylphénidate) renferment du chlorhydrate de méthylphénidate comme principe actif et sont disponibles en concentrations de 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg. Les comprimés à 18 mg sont en forme de capsule, sont jaunes et portent l'inscription « alza 18 ». Les comprimés à 27 mg sont en forme de capsule, sont gris et portent l'inscription « alza 27 ». Les comprimés à 36 mg sont en forme de capsule, sont blancs et portent l'inscription « alza 36 ». Les comprimés à 54 mg sont en forme de capsule, sont rouge-brun et portent l'inscription « alza 54 ». Toutes les concentrations sont vendues en flacons de 100 comprimés. Lors d'essais cliniques, on a obtenu une dose de 72 mg en administrant deux comprimés à 36 mg. Il n'existe pas de comprimés à 72 mg.

Les dimensions des comprimés CONCERTA® sont présentées dans le Tableau 1.13 ci-dessous :

Tableau 1.13 : Dimensions des comprimés

	Comprimé à 18 mg	Comprimé à 27 mg	Comprimé à 36 mg	Comprimé à 54 mg
Diamètre	5,3 mm	5,3 mm	6,8 mm	6,8 mm
Longueur	12,0 mm	12,2 mm	15,0 mm	15,4 mm

Composition

CONCERTA® renferme les ingrédients inertes suivants : butylhydroxytoluène, cire de carnauba, acétate de cellulose, hypromellose, lactose, acide phosphorique, poloxamère, polyéthylène glycol, oxydes de polyéthylène, povidone, propylène glycol, chlorure de sodium, acide stéarique, acide succinique, oxydes de fer synthétiques, dioxyde de titane et triacétine.

Éléments et mode d'action du système

Les comprimés CONCERTA® utilisent la pression osmotique pour libérer le chlorhydrate de méthylphénidate à une vitesse contrôlée. Le système d'administration orale à libération contrôlée

par osmose OROS[®] (*Osmotic Controlled-Release Oral Delivery System*), qui ressemble à un comprimé traditionnel, comprend un noyau en trois couches à activité osmotique, entouré d'une membrane semi-perméable et d'une couche extérieure de médicament à libération immédiate.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

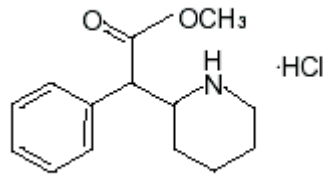
Substance médicamenteuse

Nom commun : chlorhydrate de méthylphénidate USP

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$, 269,77

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

le chlorhydrate de méthylphénidate USP est une poudre blanche ou presque blanche

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

pKa : 8,9

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

Point de fusion : 224 °C à 226 °C

ESSAIS CLINIQUES

CONCERTA[®] (chlorhydrate de méthylphénidate) s'est révélé efficace dans le traitement du TDAH dans cinq études randomisées contrôlées par placebo, à double insu et réalisées auprès d'enfants, d'adolescents et d'adultes qui répondaient aux critères pour le TDAH de la 4^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV).

Données démographiques et méthodologie des études

Tableau 2.1 : Données démographiques et méthodologie pour les essais cliniques contrôlés chez les patients avec TDAH					
Étude	Méthodologie	CONCERTA[®] Dose/Durée du traitement	Nombre de patients	Âge moyen (ans) [Intervalle]	Variables d'efficacité principales
Études contrôlées chez les enfants					
Étude 1	Randomisée et contrôlée par placebo à double insu, de comparaison croisée à 6 séquences administrées en 3 phases vs méthylphénidate à libération immédiate	18, 36 ou 54 mg une fois par jour	64	9,2 [6-12]	Échelle d'évaluation IOWA Conners pour l'inattention/hyperactivité
Étude 2	Randomisée et contrôlée par placebo et témoin actif à double insu, de comparaison croisée vs méthylphénidate à libération immédiate	18, 36 ou 54 mg une fois par jour	70	9,1 [6-12]	Échelle d'évaluation IOWA Conners pour l'inattention/hyperactivité
Étude 3	Randomisée et contrôlée par placebo et témoin actif à double insu, en groupes parallèles vs méthylphénidate à libération immédiate	18, 36 ou 54 mg une fois par jour	282	8,7 [6-12]	Échelle d'évaluation IOWA Conners pour l'inattention/hyperactivité
Études contrôlées chez les adolescents					
Étude 4	Randomisée et contrôlée par placebo à double insu	Ajustement jusqu'à 72 mg une fois par jour	220	14,7 [13-18]	Échelle d'évaluation du TDAH par l'investigateur
Études contrôlées chez les adultes					
Étude 5	Étude dose-effet, randomisée et contrôlée par placebo à double insu, en groupes parallèles	Doses fixes de 18, 36 ou 72 mg une fois par jour	401	34,0 [18-63]	Score total attribué par l'investigateur d'après l'échelle CAARS (Connors Adult ADHD Rating Scale)

Enfants

Trois études contrôlées à double insu par témoin actif et par placebo ont porté sur 416 enfants de 6 à 12 ans. Ces études contrôlées comparaient CONCERTA[®] 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 CONCERTA[®] 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 CONCERTA® administré une fois par jour et le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. ($p < 0,001$). Les scores obtenus dans l'étude parallèle contrôlée par placebo pour les trois groupes de traitement sont présentés à la Figure 2.1.

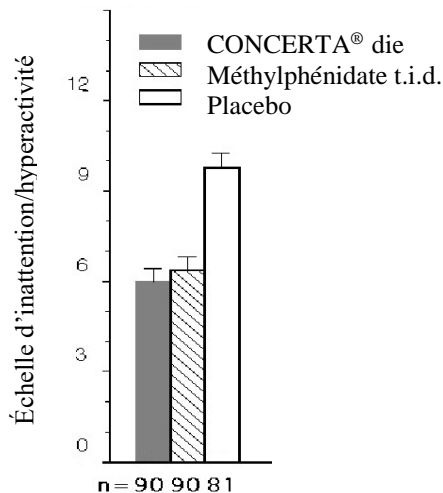


Figure 2.1 : Scores moyens obtenus par des enseignants d'écoles de quartier sur la sous-échelle de l'inattention/hyperactivité de l'échelle Connors IOWA avec CONCERTA® une fois par jour (18 mg, 36 mg ou 54 mg), le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. sur 12 heures (dose quotidienne totale de 15 mg, 30 mg ou 45 mg) et le placebo. L'étude consistait en quatre semaines de traitement en groupes parallèles, avec analyse de la dernière observation (LOCF) pour les semaines 2 à 4. Les données observées à la semaine 4 sont présentées. Les barres d'erreur représentent la moyenne plus l'erreur type de la moyenne.

Études 1 et 2

Dans les deux études croisées contrôlées par placebo (études 1 et 2), les symptômes de TDAH ont été évalués par des enseignants d'écoles-laboratoires à l'aide de l'échelle d'évaluation pour écoles-laboratoires SKAMP (Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn et Pelham). Les deux études ont révélé une amélioration significative et concordante de l'attention et du comportement par comparaison avec la situation dans le groupe recevant le placebo ($p < 0,005$). L'efficacité des traitements a été maintenue tout au long des 12 heures suivant l'administration, et la durée des effets bénéfiques de CONCERTA® 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 2.2 présente les scores obtenus dans l'étude 1 par les enseignants d'école-laboratoire avec l'échelle SKAMP pour CONCERTA® une fois par jour, le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. et le placebo. Les résultats ont été similaires dans l'étude 2.

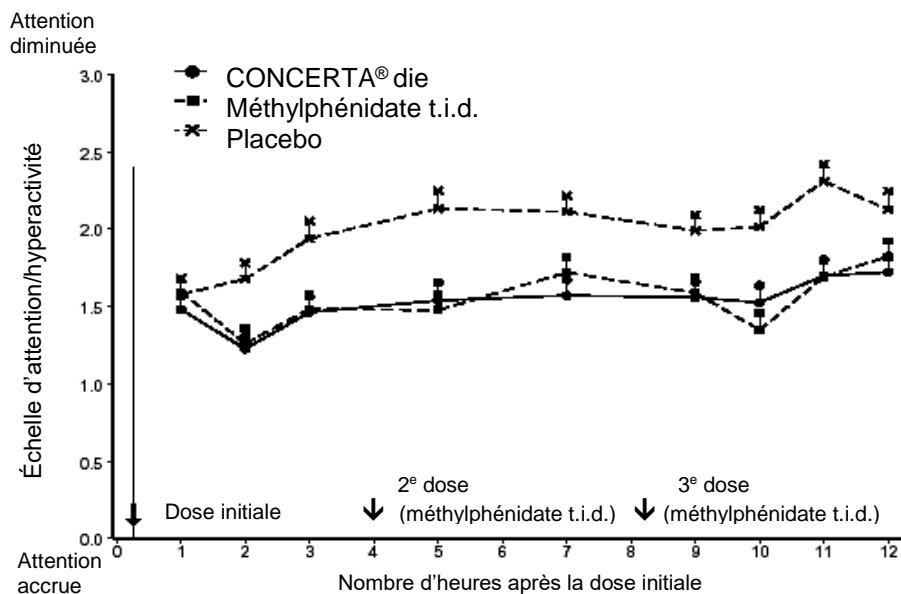


Figure 2.2 : Scores moyens obtenus par des enseignants d'écoles-laboratoires avec l'échelle d'attention combinée SKAMP (étude 1) pour CONCERTA® une fois par jour (18 mg, 36 mg ou 54 mg), le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. administré sur une période de 12 heures (dose quotidienne totale de 15 mg, 30 mg ou 45 mg) et le placebo. Les barres d'erreur représentent la moyenne plus l'erreur type de la moyenne. Les échantillons pour CONCERTA®, le chlorhydrate de méthylphénidate t.i.d. et le placebo étaient composés de 60, 62 et 60 sujets, respectivement.

Adolescents (Étude 4)

CONCERTA® s'est avéré efficace dans le traitement du TDAH et a été bien toléré par des adolescents âgés de 13 à 18 ans à des doses allant jusqu'à 72 mg/jour (1,4 mg/kg/jour) dans une étude multicentrique, randomisée et contrôlée à double insu par placebo (étude 4) réalisée auprès de 177 patients. Sur un total de 220 sujets qui ont participé à une phase ouverte d'ajustement posologique d'une durée de quatre semaines, 177 ont reçu une dose graduellement individualisée (maximum 72 mg/jour) qui était basée sur des critères spécifiques d'amélioration sur l'échelle d'évaluation du TDAH et d'évaluation globale de l'efficacité, avec une tolérabilité acceptable. On a ensuite randomisé les patients satisfaisant à ces critères dans deux groupes, soit pour recevoir leur dose individualisée de CONCERTA® (18 à 72 mg/jour, n = 87) soit un placebo (n = 90) pendant une phase à double insu de deux semaines. À la fin de cette phase, les scores moyens, d'après les observations de l'investigateur les évaluant sur l'échelle d'évaluation du TDAH, se sont améliorés significativement avec CONCERTA® 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 CONCERTA® et pour le placebo étaient de 16,62 et 21,40, respectivement, par rapport à 31,55 et 30,99 observés au départ.

Adultes (Étude 5)

Il s'agit d'un essai multicentrique de cinq semaines sur la relation dose-effet, randomisé, contrôlé par placebo à double insu (étude 5) et mené sur 401 adultes atteints de TDAH âgés de 18 à 65 ans avec des doses fixes de 18 mg, 36 mg et de 72 mg de CONCERTA® une fois par jour. L'efficacité a été déterminée par le changement moyen depuis le départ jusqu'à la fin du double insu, du score total attribué par l'investigateur d'après l'échelle CAARS (*Connors Adult ADHD Rating Scale*).

Toutes les doses de CONCERTA® (18 mg, 36 mg et 72 mg/jour) ont été d'une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo en ce qui concerne l'amélioration des scores totaux à l'échelle CAARS jusqu'à la fin du double insu par rapport au départ (changement moyen de -7,6 sous placebo, -10,6 (p = 0,1146) sous CONCERTA® à 18 mg, -11,5 (p = 0,0131) sous CONCERTA® à 36 mg et -13,7 (p < 0,0001) sous CONCERTA® à 72 mg). Des différences statistiquement significatives par rapport au placebo ont été observées pour la première fois à la fin de la première semaine. Les critères secondaires comprenaient les évaluations à l'échelle CGI-S (Clinical Global Impressions-Severity) attribuées par l'investigateur et l'échelle CAARS-S:S établie par le patient. Les résultats obtenus pour les critères de jugement secondaires concordaient avec ceux du critère principal.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie

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

Le méthylphénidate est un mélange racémique des stéréo-isomères *d*-thréo et *l*-thréo.

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

Pharmacologie liée à l'innocuité

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

Pharmacocinétique

Les études réalisées surtout chez l'être humain et chez le rat, ainsi que les renseignements limités dont on dispose sur les souris, les chiens, les singes et autres espèces animales, montrent que le méthylphénidate est facilement absorbé, distribué, métabolisé et éliminé, quelle que soit la voie d'administration. Bien que les taux cinétiques de ces processus soient similaires pour les diverses

espèces, on a noté des différences dans les profils métaboliques. La distribution des métabolites est ainsi différente de la distribution du matériel mère inchangé et la plus grande partie du produit atteignant le cerveau y parvient sous forme de composé mère inchangé. La biotransformation dans l'intestin ou au premier passage hépatique, ou les deux, est fréquente dans les espèces étudiées. L'acide α -phényl- α -pipéridine-2 acétique (APPA, également appelé acide ritalinique) est le principal métabolite chez l'être humain et un métabolite majeur chez les autres espèces. Les données pharmacocinétiques ont indiqué une exposition au méthylphénidate et à l'APPA proportionnelle à la dose chez l'animal adulte; chez le jeune rat l'exposition a été plus que proportionnelle à la dose. En présence d'alcool, un métabolite intermédiaire se forme, l'éthylphénidate. La production d'éthylphénidate est proportionnelle à la concentration d'alcool dans le sang. L'excrétion de radioactivité dans le lait maternel a été observée après une administration unique de chlorhydrate de méthylphénidate 14 C par voie orale chez la rate allaitante.

TOXICOLOGIE

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

Toxicité aiguë

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

Une étude a été réalisée sur des chiens afin d'étudier le potentiel d'abus de CONCERTA[®] (chlorhydrate de méthylphénidate) (n = 8) et du méthylphénidate à libération immédiate (n = 8). Les chiens ont reçu par voie intraveineuse des comprimés CONCERTA[®] ou des comprimés de méthylphénidate broyés et mélangés avec un liquide. La mort est survenue après une seule dose de CONCERTA[®] 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 CONCERTA[®] broyés.

Toxicité à long terme

Le traitement avec des doses élevées et répétées de chlorhydrate de méthylphénidate a entraîné des effets passagers sur le poids corporel de rats et de souris. Le foie était le principal organe cible des effets toxiques chez les souris et les rats; les souris mâles étaient les sujets les plus sensibles et présentaient une dégénérescence hépatocellulaire. Chez les rates nouveau-nées, le chlorhydrate de méthylphénidate a entraîné certains effets sur la maturation et le cycle de l'œstrus; chez les rates plus âgées, les cycles œstraux étaient modifiés de façon réversible. Les investigateurs ont noté des effets réversibles sur la croissance du squelette chez les rats nouveau-nés, effets non observés chez les rats plus âgés. Les effets du chlorhydrate de méthylphénidate sur le système endocrinien n'étaient de façon générale ni concordants ni proportionnels à la dose. Le risque d'effets 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 systémiques de CONCERTA[®] après une administration quotidienne (0, 72, 144 ou 216 mg/jour) pendant quatre semaines. Les femelles dans tous les groupes recevant CONCERTA[®] 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 CONCERTA[®] (144 et 216 mg/jour). Cependant, à l'exception de la moyenne de gain de poids corporel chez les femelles recevant la dose de 216 mg/jour, les changements causés par CONCERTA[®] se sont résolus pendant la phase de rétablissement.

Carcinogénèse et mutagénèse

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 CONCERTA[®] 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 auprès de rats F344. La dose la plus élevée utilisée dans cette étude était d'environ 45 mg/kg/jour, ce qui représente environ 22 fois la dose maximale de CONCERTA[®] recommandée chez l'être humain calculée en mg/kg et cinq fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en mg/m².

Dans une étude de 24 semaines sur l'action cancérogène réalisée auprès de souris transgéniques de souche p53 ± sensibles aux carcinogènes génotoxiques, les investigateurs n'ont pas noté d'effet 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 60-74 mg/kg/jour de chlorhydrate de méthylphénidate.

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.

Reproduction et développement

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

L'effet toxique sur la reproduction a été étudié à l'aide d'un protocole d'évaluation de la reproduction par lignée continue ou des résultats d'évaluations de la morphologie des spermatozoïdes et de la cytologie vaginale pour évaluer les fonctions reproductrices des animaux mâles et femelles. Le chlorhydrate de méthylphénidate n'a pas altéré la fécondité des souris mâles et femelles qui recevaient le médicament dans leurs aliments dans le cadre d'une étude de lignée continue de 18 semaines. L'étude utilisait des doses s'élevant jusqu'à 160 mg/kg/jour, soit environ 80 fois la dose maximale de CONCERTA® recommandée chez l'être humain calculée en mg/kg et huit fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en mg/m². Une étude de développement périnatal et postnatal avec évaluations neurocomportementales réalisée chez des rats a indiqué un léger retard du développement et des altérations marginales du rendement neuromoteur chez la progéniture des femelles recevant des doses élevées de 30 mg/kg/jour de chlorhydrate de méthylphénidate (environ 15 fois la dose maximale de comprimés CONCERTA® recommandée chez l'être humain calculée en mg/kg [54 mg] et trois fois la dose maximale recommandée chez l'être humain calculée en mg/m²). Aucun effet sur l'apprentissage et la mémoire et aucun effet indésirable n'ont été observés chez les petits de femelles traitées avec des doses de chlorhydrate de méthylphénidate de 12,5 mg/kg/jour ou moins.

Une étude de tératologie réalisée chez des rats appuie la conclusion que le chlorhydrate de méthylphénidate n'a pas d'effets délétères sur le développement aux niveaux posologiques évalués qui s'élevaient jusqu'à 30 mg/kg/jour. Le niveau sans effet nocif observé (NOAEL) 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. Le niveau 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 CONCERTA® 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 indésirable observé (NOAEL) pour la toxicité juvénile F₀ a été considérée comme étant de 12,5 mg/kg/jour pour les mâles et de 30 mg/kg/jour pour les femelles. Pour la toxicité de croissance F₁, la NOAEL a été considérée comme étant de 12,5 mg/kg/jour.

Autres études de toxicité spéciale

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.

RÉFÉRENCES

Préclinique

1. Aoyama T, Kotaki H, Iga T. Dose-dependent kinetics of methylphenidate enantiomers after oral administration of racemic methylphenidate to rats. *J Pharmacobio-Dyn* 1990; 13:647-652.
2. Bhattacharyya AK, Ghosh B, Aulakh CS, Pradhan SN. Correlation of behavioral and neurochemical effects of acute administration of methylphenidate in rats. *Prog Neuro-Psychopharmacol* 1980; 4:129-136.
3. Chapin RE, Sloane RA. Reproductive assessment by continuous breeding: Evolving study design and summaries of 90 studies. *Environ Health Perspect* 1997; 105(Suppl. 1):199-395.
4. Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genetics* 1995; 56:993-998.
5. Costall B, Naylor RJ. The involvement of dopaminergic systems with the stereotyped behavior patterns induced by methylphenidate. *J Pharm Pharmacol* 1974; 26:30-33.
6. Dunnick JK, Hailey JR. Experimental studies on the long-term effects of methylphenidate hydrochloride. *Toxicol* 1995; 103:77-84.
7. Egger H, Bartlett F, Dreyfuss R, Karliner J. Metabolism of methylphenidate in dog and rat. *Drug Metab Dispos* 1981; 9:415-423.
8. Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, Jenkins ML, Holtzman SG, Cucinell SA, Dayton PG. Metabolism and disposition of methylphenidate-¹⁴C: Studies in man and animals. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 191:535-547.
9. Gerlach J, Bjørndal N, Christensson E. Methylphenidate, apomorphine, THIP, and diazepam in monkeys: Dopamine-GABA behavior related to psychoses and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1984; 82:131-134.
10. Hendley ED, Snyder SH, Fauley JJ, Lapidus JB. Stereoselectivity of catecholamine uptake by brain synaptosomes: Studies with ephedrine, methylphenidate, and phenyl-2-piperidyl carbinol. *J Pharmacol Exper Ther* 1972; 183:103-116.
11. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. Dans Hardman JG, Limbird LL, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman AG, réd., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9^e éd. New York: McGraw-Hill 1996; 199-248.
12. Meier R, Gross F, Tripod J. Ritalin, eine neuartige synthetische verbindung mit spezifischer zentralerregender wirkungskomponente. *Klin Wochenscr* 1954; 32:445-450.

13. Morrissey RE, Schwetz BA, Lamb JC, Ross MD, Teague JL, Morris RW. Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week studies. *Fundam Appl Toxicol* 1988; 11:343-358.
14. National Toxicology Program (NTP). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methylphenidate Hydrochloride (CAS No. 298-59-9) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). NTP TR No. 439, NIH Publication No. 95-3355. US Dept of Health & Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, 1995.
15. National Toxicology Program (NTP). Methylphenidate•HCl: Reproduction and Fertility Assessment in Swiss CD-1 Mice When Administered via Feed. Study No. NTP-87-FACB-055. US Dept of Health & Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, 1989.
16. Shih TM, Khachaturian ZS, Hanin I. Involvement of both cholinergic and catecholaminergic pathways in the central action of methylphenidate: A study utilizing lead-exposed rats. *Psychopharmacology* 1977; 55:187-193.
17. Sipes IG, Carter DE. The disposition and metabolism of methylphenidate hydrochloride (MPH HCl) in rats and mice. National Institute of Environmental Health Sciences Contract No. NO1-ES-3-5031. Final Draft Report, 13 August 1990.
18. Szporny L, Görög P. Investigations into the correlations between monoamine oxidase inhibition and other effects due to methylphenidate and its stereoisomers. *Biochem Pharmacol* 1961; 8:263-268.
19. Thai DL, Sapko MT, Reiter CT, Bierer DE, Perel JM. Asymmetric synthesis and pharmacology of methylphenidate and its para-substituted derivatives. *J Med Chem* 1998; 41(4):591-601.
20. Usdin E, Efron DH. Psychotropic Drugs and Related Compounds, 2^e éd. Rockville, MD: National Institute of Mental Health, Department of Health, Education, and Welfare 1972; DHEW Publication No. (HSM) 72-9074; 263-264.
21. Warawa EJ, Mueller NJ. Quinuclidine Chemistry. 3.-cis-2-(4'-chlorobenzhydryl)-3-quinuclidinol, a new central nervous system stimulant. Importance of the benzhydryl configuration. *J Med Chem* 1975; 18:71-74.
22. Wargin W, Patrick K, Kilts C, Gualtieri CT, Ellington K, Mueller RA, Kraemer G, Breese GR. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226:382-386.
23. Woods SK, Meyer JS. Exogenous tyrosine potentiates the methylphenidate-induced increase in extracellular dopamine in the nucleus accumbens: A microdialysis study. *Brain Res* 1991; 560:97-105.

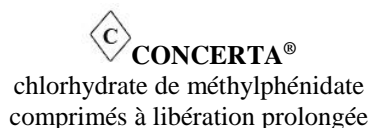
Clinique

24. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4e édition) Washington, DC: 1994; 78-85.
25. Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleardi M, Spencer T. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59:829-835.
26. Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleardi M, Spencer T. An open-label trial of OROS methylphenidate in adults with late-onset ADHD. *CNS Spectr* 2006; 11(5): 390-396.
27. CPS Position Statement. The use of stimulant medication in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Child Health* 2002; vol 7, n° 10:693-696.
28. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. ADHD Rating Scale – IV: Checklists, Norms and Clinical Interpretation. New York, Guilford Press; 1998.
29. Fallu A, Richard C, Prinzo R, Binder C. Does OROS*-methylphenidate improve core symptoms and deficits in executive function? Results of an open-label trial in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(12): 2557-2566.
30. Hardman J, Goodman Gilman A, Limbird LE. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9e éd. McGraw-Hill Inc. 1996; 219-221.
31. Loney J, Milich R. Hyperactivity, inattention, and aggression in clinical practice. Dans : Wolraich M et Routh DK réd., *Advances in Developmental and Behavioral Pediatrics*, 3e éd. Greenwich, CT: JAI Press 1982; 113-147.
32. Medori R, Ramos-Quiroga A, Casas M, Kooij JJS, Niemela A, Trott G-E, Lee E, Buitelaar JK. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63:981-989.
33. Modi NB, Wang B, Noveck RJ, Gupta SK. Dose-proportional and stereospecific pharmacokinetics of methylphenidate delivered using an osmotic, controlled-release oral delivery system. *J Clin Pharmacol* 2000; Vol. 40 No. 10:1141-1149.
34. Modi NB, Wang B, Hu WT, Gupta SK. Effect of food on the pharmacokinetics of osmotic controlled-release methylphenidate HCl in healthy subjects. *Biopharm Drug Dispos* 2000; 21:23-31.
35. Modi NB, Lindemulder B, Gupta SK. Single and multiple-dose pharmacokinetics of an oral once-a-day osmotic controlled-release OROS[®] (methylphenidate HCl) formulation. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:379-388.

36. Markowitz JS, Devane CL, Boulton DW, Nahas Z, Risch C, Diamond F, Patrick KS. Ethylphenidate formation in human subjects after the administration of a single dose of methylphenidate and ethanol. *Drug Metab Dispos* 2000;28(6):620-4.
37. Olson KR. *Poisoning and Drug Overdose*, 4e éd. McGraw-Hill 2004; 72-74.
38. Palumbo D, Spencer T, Lynch J, Co-Chien G, Faraone SV. Emergence of tics in children with ADHD: Impact of once-daily OROS methylphenidate therapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(2):185-94.
39. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrisey SM, Chronis AM, Forehand GL, Nguyen CA, Hoffman MT, Lock TM, Fiebelkorn K, Coles EK, Panahon CJ, Steiner RL, Meichenbaum DL, Onyango AN, Morse GD. Once-a-day CONCERTA[®] methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *PEDIA* 2001; Vol. 107 No. 6:1-15.
40. Pelham WE, Jr., Milich R, Murphy DA, and Murphy HA. Normative data on the IOWA Conners teacher rating scale. *J Clin Child Psychol* 1989; 18:259-262.
41. Swanson J, Gupta S, Lam A, *et al.* Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:204-211.
42. Swanson JM, Gupta S, Williams L, *et al.* Efficacy of a new pattern of delivery of methylphenidate for the treatment of ADHD: effects on activity level in the classroom and on the playground. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(11):1306-1314.
43. Swanson J, Gupta S, Guinta D, Flynn D, Agler D, Lerner M, Williams L, Shoulson I, Wigal S. Acute tolerance of methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(3):295-305.
44. Swanson J, Greenhill L, Pelham W, Wilens T, Wolraich M, Abikoff H, Atkins M, August G, Biederman J, Bukstein O, Conners CK, Efron L, Fiebelkorn K, Fried J, Hoffman M, Lambrecht L, Lerner M, Leventhal B, McBurnett K, Morse E, Palumbo D, Pfiffner L, Stein M, Wigal S, Winans E. Initiating CONCERTA[™] (OROS[®] methylphenidate HCl) qd in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Research* 2000; 3:59-76.
45. Swanson JM. The SKAMP Rating Scale. Dans : Swanson J réd., *School-based Assessments and Interventions for ADD Students*. Irvine, CA: KC Publishing 1992; 65-69.
46. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, *et al.* Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(2):168-179.
47. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-1086.

48. Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine, 2e éd. Lipincott Williams and Williams 2002; 874.
49. Wilens T, Pelham W, Stein M, *et al.* ADHD treatment with once-daily OROS[®] methylphenidate: interim 12-month results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(4):424-433.
50. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, *et al.* Randomized, controlled trial of OROS[®] methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108(4):883-892.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR



Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de CONCERTA® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de CONCERTA®. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament.

Ces renseignements sont destinés aux patients qui prennent les comprimés à libération prolongée CONCERTA® pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, ou à leurs parents ou aidants.

Veillez lire ce qui suit avant que vous/votre enfant ne preniez les comprimés CONCERTA®. N'oubliez pas que ces renseignements ne remplacent pas les directives de votre médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

CONCERTA® est un traitement administré une fois par jour pour le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, ou TDAH, chez les enfants (âgés de 6 ans ou plus), les adolescents et les adultes. CONCERTA® est un stimulant du système nerveux central. CONCERTA® contient un ingrédient médicamenteux utilisé pour traiter le TDAH depuis plus de 30 ans.

Le TDAH entraîne trois principaux types de symptômes : l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Les sujets inattentifs ne font pas attention, font des fautes d'étourderie, n'écoutent pas quand on leur parle, ne vont pas jusqu'au bout des choses, ne suivent pas les directives et sont facilement distraits. Les sujets hyperactifs et impulsifs ont la « bougeotte », parlent excessivement, ne peuvent pas rester en place quand il le faut et interrompent souvent les autres. Certains patients présentent surtout des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité, alors que d'autres présentent plus de symptômes d'inattention. Certains patients présentent les trois types de symptômes. Beaucoup de gens présentent des symptômes de ce genre de temps en temps, mais ces symptômes se manifestent plus souvent chez les patients atteints de TDAH que chez les autres personnes du même âge. Les symptômes doivent être présents depuis au moins six mois pour justifier le diagnostic de TDAH.

Les symptômes du TDAH chez les adultes peuvent inclure un manque d'organisation, des problèmes à se mettre au travail, des actions impulsives, des rêveries, de la lenteur à assimiler des

informations, des difficultés d'acquisition de nouvelles connaissances, de l'irritabilité, un manque d'estime de soi et un effort excessif pour maintenir une organisation.

Les effets de ce médicament :

Grâce au système d'administration orale à libération contrôlée par osmose OROS®, le comprimé CONCERTA® libère le médicament d'une manière contrôlée tout au long de la journée. Une partie du comprimé CONCERTA® 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. CONCERTA® aide à augmenter l'attention et à réduire l'impulsivité et l'hyperactivité chez les patients atteints de TDAH.

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

Vous/votre enfant ne devriez PAS prendre CONCERTA® si vous/votre enfant :

- êtes allergique au chlorhydrate de méthylphénidate ou à n'importe lequel des ingrédients de CONCERTA®;
- souffrez de glaucome, une maladie des yeux;
- êtes atteint d'une maladie cardiovasculaire symptomatique;
- présentez une hypertension modérée à sévère;
- souffrez d'artériosclérose (durcissement des artères) en phase avancée;
- avez une hyperthyroïdie (hyperactivité de la glande thyroïde); ou
- prenez actuellement des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (un type de médicament, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) ou en avez pris au cours des 14 derniers jours.

Si vous pensez que vous/votre enfant souffrez de l'un de ces problèmes, parlez-en à votre médecin.

L'ingrédient médicamenteux est :

le chlorhydrate de méthylphénidate.

Les ingrédients non médicinaux sont :

butylhydroxytoluène, cire de carnauba, acétate de cellulose, hypromellose, lactose, acide phosphorique, poloxamère, polyéthylène glycol, oxydes de polyéthylène, povidone, propylène glycol, chlorure de sodium, acide stéarique, acide succinique, oxydes de fer synthétiques, dioxyde de titane et triacétine.

Les formes posologiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Pharmacodépendance**

L'usage abusif de CONCERTA® peut entraîner une dépendance. Signalez au médecin toute toxicomanie ou tout alcoolisme, passé ou présent.

Les troubles suivants ont été signalés avec l'utilisation de CONCERTA® et d'autres médicaments utilisés pour traiter le TDAH.

1. Troubles cardiaques :

- **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 structurelle. En général, CONCERTA® ne devrait pas être utilisé chez des enfants, des adolescents ou des adultes présentant une anomalie cardiaque structurelle connue.

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

Avant d'instaurer un traitement par CONCERTA®, il est possible que votre médecin veuille évaluer attentivement si vous/votre enfant présentez un trouble cardiaque.

Durant le traitement par CONCERTA®, il est possible que votre médecin veuille vérifier régulièrement votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque, ou ceux de votre enfant.

Appelez votre médecin immédiatement si vous/votre enfant présentez des signes de troubles cardiaques tels qu'une douleur dans la poitrine, un essoufflement ou une perte de connaissance durant le traitement par CONCERTA®.

2. Troubles mentaux (psychiatriques) :

- **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 d'un trouble bipolaire, caractérisé par des changements d'humeur extrêmes, avec périodes de manie (inhabituellement excité, hyperactif ou non inhibé) entrecoupées de périodes de dépression (sentiments de tristesse, d'inutilité ou de désespoir)**
- **apparition ou aggravation de comportements agressifs**

ou hostiles

- **nouveaux symptômes psychotiques (tels qu'entendre des voix, être convaincu de choses qui ne sont pas vraies, avoir des pensées méfiantes) ou nouveaux symptômes maniaques**

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 vous/votre enfant pouvez présenter, et de tout antécédent personnel ou familial de suicide, de maladie bipolaire ou de dépression.

Un petit nombre de patients qui prennent des médicaments pour traiter le TDAH peuvent ressentir des sensations inhabituelles d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété, ou avoir des pensées impulsives ou perturbantes, telles que penser à se suicider, à se faire du mal ou à faire du mal à autrui. Ces pensées ou comportements suicidaires peuvent survenir à n'importe quel moment durant le traitement, surtout au début ou lors de changements de la dose, et aussi après l'arrêt du traitement par CONCERTA®. **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.**

Appelez votre médecin immédiatement en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes ou de troubles mentaux chez vous ou chez votre enfant pendant le traitement par CONCERTA®, en particulier le fait d'entendre ou de voir des choses qui ne sont pas réelles, d'être convaincu de choses qui ne sont pas vraies ou d'avoir des pensées méfiantes.

AVANT de commencer (vous /votre enfant) un traitement par CONCERTA®, informez votre médecin ou pharmacien si vous/votre enfant :

- présentez une anomalie cardiaque structurelle;
- 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;
- avez des problèmes aux yeux, tels que :
 - o augmentation de la pression dans les yeux
 - o difficulté à voir les objets de près (hypermétropie)
- présentez des troubles mentaux ou des antécédents familiaux de troubles mentaux, y compris une psychose, un trouble maniaque, un trouble bipolaire, une dépression ou un suicide;
- devenez agressif, anxieux ou agité, ou vous sentez plus agressif, anxieux ou agité que d'habitude;
- souffrez d'hypertension légère;
- prenez des médicaments pour la tension artérielle;
- prenez des médicaments pour le rhume, les allergies, ou tout autre médicament qui peut modifier la tension artérielle;
- présentez un rétrécissement ou une obstruction des

- voies digestives (œsophage, estomac, intestins);
- avez des antécédents familiaux de mort subite ou de mort liée à 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);
- présentez des problèmes de circulation dans les doigts et les orteils, y compris engourdissement, sensation de froid ou douleur (cela s'appelle aussi phénomène de Raynaud).

Communiquez avec votre médecin **immédiatement** si vous/votre enfant présentez l'un des troubles ou symptômes mentionnés ci-dessus pendant le traitement par CONCERTA®. Votre médecin décidera si vous/votre enfant pouvez commencer/continuer à prendre CONCERTA®.

AVANT de prendre CONCERTA®, ne manquez pas de mentionner au médecin si vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte.

Informez votre médecin si vous allaitez un enfant. Le méthylphénidate passe dans le lait maternel. Si vous prenez CONCERTA®, il peut se retrouver dans votre lait. Vous devez consulter votre médecin pour déterminer si vous devez cesser d'allaiter ou de prendre CONCERTA®.

Votre médecin surveillera le progrès obtenu avec CONCERTA® et il est possible qu'il vous demande de vous soumettre à des tests occasionnels pour garantir votre santé et votre sécurité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mentionnez à votre médecin **tous** les médicaments que vous/votre enfant prenez. Votre médecin décidera si vous/votre enfant pouvez prendre CONCERTA® avec d'autres médicaments. Il peut s'agir :

- de types de médicaments pour traiter la dépression ou l'anxiété appelés « inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) » ou « inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) »;
- de clonidine;
- d'un type de médicament appelé un « antipsychotique »;
- d'autres médicaments prescrits par un médecin;
- de médicaments offerts en vente libre;
- de tout remède à base de plantes que vous/votre enfant pourriez prendre.

On ne doit pas prendre CONCERTA® en association avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO).

Pendant le traitement par CONCERTA®, on ne doit pas commencer à prendre un nouveau médicament ou remède à base de plantes sans en parler d'abord avec son médecin.

L'alcool est à éviter pendant le traitement par CONCERTA®.

CONCERTA® peut modifier la façon dont l'organisme réagit

à certains médicaments, comme ceux utilisés pour traiter la dépression (p. ex. amitriptyline, imipramine et fluoxétine), pour prévenir les convulsions (p. ex. phénobarbitone, phénytoïne, carbamazépine et primidone) ou pour prévenir la formation de caillots sanguins (anticoagulants, p. ex. warfarine). Dans certains cas, le médecin doit modifier la dose de ces médicaments s'ils sont pris en association avec CONCERTA®.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

On ne doit pas croquer, broyer ou diviser les comprimés CONCERTA®. Avalez les comprimés entiers avec de l'eau ou un autre liquide, comme du lait ou du jus.

Prenez CONCERTA® une fois par jour le matin avec ou sans nourriture.

CONCERTA® n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez les enfants de moins de six ans et ne doit donc pas être utilisé chez cette population de patients. CONCERTA® n'a pas été étudié chez les adultes de plus de 65 ans.

Les comprimés CONCERTA® ne se dissolvent pas complètement une fois que tout le médicament a été libéré, et on peut donc parfois observer une partie du comprimé dans les selles. Cela est normal.

CONCERTA® peut ne représenter qu'un aspect du traitement du TDAH. Votre médecin peut également recommander que vous/votre enfant receviez du counselling ou d'autres formes de thérapie.

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, ne partagez jamais CONCERTA® avec qui que ce soit.

Dose habituelle :

Vous/votre enfant prendrez la dose prescrite par votre médecin. Ce dernier peut ajuster la quantité de médicament jusqu'à ce qu'elle convienne à votre situation. De temps en temps, le médecin peut vous demander d'interrompre le traitement pour évaluer les symptômes que vous/votre enfant présentez quand vous ne prenez pas ce médicament.

Surdose :

En cas de surdose du médicament, rendez-vous immédiatement au service d'urgence le plus proche, même si vous ne vous sentez pas mal. Assurez-vous de prendre avec vous votre flacon de médicament pour le montrer au médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

Lors des études cliniques réalisées auprès de patients utilisant CONCERTA®, les effets secondaires très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) ont été les maux de tête, les maux d'estomac, l'insomnie, la bouche sèche, les nausées et une baisse de l'appétit. Les autres effets secondaires fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) observés avec CONCERTA® incluent les vomissements, l'accélération de la fréquence cardiaque, la perte de poids, l'anxiété, l'irritabilité, la transpiration accrue, les étourdissements, la nervosité, les tics, la hausse de la tension artérielle. Mentionnez au médecin si vous/votre enfant développez une vue brouillée pendant le traitement par CONCERTA®.

Un ralentissement de la croissance (poids et/ou taille) a été signalé dans des cas d'utilisation à long terme du chlorhydrate de méthylphénidate chez les enfants. Votre médecin surveillera de près la taille et le poids de votre enfant. Si vous/votre enfant ne grandissez pas ou ne prenez pas de poids comme votre médecin le prévoit, il pourrait mettre fin au traitement par CONCERTA®.

Les stimulants peuvent altérer votre capacité, ou celle de votre enfant, à conduire des véhicules ou à utiliser des machines susceptibles de présenter un danger. Vous devez être prudent, jusqu'à ce que vous soyez raisonnablement convaincu que CONCERTA® n'altère pas votre capacité à entreprendre de telles activités.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptômes/effets	Communiquez immédiatement avec votre médecin		Arrêtez de prendre le médicament et cherchez immédiatement une assistance médicale d'urgence
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Très rares			
Signes de problèmes du cœur, tels que : douleur dans la poitrine, essoufflement ou évanouissement		✓	
Convulsions (crises convulsives)			✓
Érections persistantes (de plus de 4 heures) et douloureuses (priapisme)			✓
Apparition ou aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques : - paranoïa, idées délirantes - hallucinations : voir, sentir ou entendre des choses qui n'existent pas - manie : se sentir inhabituellement excité, hyperactif ou non inhibé (voir Mises en garde et précautions)		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Comportement suicidaire : pensées ou actions visant à se faire du mal ou à se tuer (voir Mises en garde et précautions)			✓
Lésions au foie ou insuffisance hépatique soudaine. Les symptômes peuvent comprendre : jaunissement du blanc des yeux, ou de la peau, urine foncée, saignements, sentiment d'être dans le brouillard, confusion.		✓	
Problème touchant des vaisseaux sanguins dans le cerveau (tels qu'inflammation de vaisseaux sanguins, accident vasculaire cérébral dû à l'éclatement d'un vaisseau sanguin ou à un blocage de l'apport de sang au cerveau). Les symptômes peuvent comprendre : maux de tête intenses, faiblesse ou paralysie dans n'importe quelle partie du corps, problèmes de coordination, de vision ou de mémoire ou difficultés à parler ou à trouver les mots.			✓
Rares			
Symptômes de réaction allergique, tels que : démangeaisons, éruption cutanée, enflure de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, ou essoufflement			✓
Fréquents			
Comportement agressif ou hostile		✓	
Inconnus			
Phénomène de Raynaud : décoloration des doigts et des orteils, douleur, sensation de froid et/ou engourdissement		✓	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

CONCERTA® doit être conservé dans un endroit sûr, à température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

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

- En ligne à www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet® Canada à www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour toute question ou préoccupation, ou pour obtenir la monographie complète du produit, consulter le site : www.janssen.com/canada ou contacter le fabricant, Janssen Inc., au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Ce dépliant a été préparé par
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Lieu de distribution :
Markham (Ontario) L3R 0T5

Dernière révision : avril 2019