RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Concerta 27 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé à libération prolongée contient 27 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

Excipients à effet notoire
Chaque comprimé contient 4,9 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée
Comprimé gris en forme de gélule portant sur une face l'inscription "alza 27" à l'encre noire.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH)

Concerta est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus et chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.
Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialisé dans le traitement du TDAH, tel qu'un spécialiste en pédiatrie, un psychiatre pour enfants et adolescents ou un psychiatre pour adultes.

Considérations diagnostiques particulières pour le TDAH chez l'enfant
Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD en vigueur et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Une corroboration par un tiers est souhaitable et le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical et psychologique, éducatif et social spécialisées.

Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure : des antécédents chroniques de troubles de l'attention (attention limitée), une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère,

des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent ou pas être altérées.

Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

Une prise en charge éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic.

Considérations diagnostiques particulières pour le TDAH chez l'adulte

Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD en vigueur et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Les adultes atteints de TDAH présentent des profils de symptômes caractérisés par agitation, impatience et inattention. Les symptômes tels que l'hyperactivité ont tendance à diminuer avec l'âge, possiblement en raison de l'adaptation, du neurodéveloppement et de l'automédication. Les symptômes d'inattention sont plus prédominants et ont un impact plus important sur les adultes atteints de TDAH. Le diagnostic chez l'adulte doit inclure un entretien structuré avec le patient afin de déterminer les symptômes actuels. La préexistence du TDAH pendant l'enfance est une condition préalable requise et doit être déterminée de manière rétrospective (par les dossiers médicaux du patient ou, à défaut s'ils ne sont pas disponibles, par des méthodes/entretiens appropriés et structurés). Une corroboration par un tiers est souhaitable et le traitement ne doit pas être instauré si les symptômes de TDAH au cours de l'enfance ne sont pas confirmés. Le diagnostic ne doit pas reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes. La décision de recourir à un stimulant chez l'adulte doit se fonder sur une évaluation très rigoureuse et le diagnostic doit inclure la présence d'une altération fonctionnelle modérée ou sévère dans au moins 2 situations (par exemple, au niveau social, scolaire et/ou professionnel), affectant plusieurs aspects de la vie d'une personne.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialisé dans le traitement du TDAH, tel qu'un spécialiste en pédiatrie, un psychiatre pour enfants et adolescents ou un psychiatre pour adultes.

Dépistage avant traitement

Lorsque Concerta est prescrit pour la première fois chez un adulte et si cela est requis par les pratiques nationales, l'avis d'un cardiologue est nécessaire avant l'initiation du traitement afin de vérifier l'absence de contre-indications cardiovasculaires. Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque est nécessaire. Une anamnèse complète devra documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué ; de plus, le poids et de la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Surveillance continue

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu (voir également rubrique 4.4).

- La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ;

- La taille, le poids et l'appétit chez les enfants doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;

- Le poids doit être enregistré régulièrement pour les adultes ;

- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné (distribution illicite), de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

Adaptation posologique

Une adaptation rigoureuse de la dose est nécessaire au début du traitement avec le méthylphénidate. L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible. Un dosage de 27 mg est disponible lorsqu'une prescription située entre les dosages de 18 mg et de 36 mg est souhaitée.

Il existe d'autres dosages de ce médicament ainsi que d'autres médicaments contenant du méthylphénidate.

La posologie peut être ajustée par paliers de 18 mg. En règle générale, l'ajustement posologique peut s'effectuer à des intervalles d'environ une semaine.

La posologie quotidienne maximale de Concerta est 54 mg chez l'enfant.
La posologie quotidienne maximale de Concerta est 72 mg chez l'adulte.

Posologie

Population pédiatrique
Enfants traités pour la première fois au méthylphénidate : Concerta ne peut pas être indiqué chez tous les enfants atteints d'un syndrome de TDAH. Des doses plus faibles de formulations de méthylphénidate à courte durée d'action peuvent être considérées comme suffisantes pour traiter des enfants non encore traités par le méthylphénidate. L'adaptation rigoureuse des doses par le médecin en charge est requise afin d'éviter l'utilisation inutile de doses élevées de méthylphénidate. Chez les enfants non encore traités par le méthylphénidate ou les enfants traités par des psychostimulants autres que le méthylphénidate, la dose initiale recommandée de Concerta est de 18 mg en une prise unique par jour.

Population adulte
Adultes traités pour la première fois au méthylphénidate : Concerta ne peut pas être indiqué chez tous les adultes atteints d'un syndrome de TDAH. Des doses plus faibles de formulations de méthylphénidate à courte durée d'action peuvent être considérées comme suffisantes pour traiter des adultes non encore traités par le méthylphénidate. L'adaptation rigoureuse des doses par le médecin en charge est requise afin d'éviter l'utilisation inutile de doses élevées de méthylphénidate. Chez les adultes non encore traités par le méthylphénidate

ou les adultes traités par des psychostimulants autres que le méthylphénidate, la dose initiale recommandée de Concerta est de 18 mg en une prise unique par jour.

Patients déjà traités par méthylphénidate : Les doses de Concerta recommandées chez les patients qui prennent déjà du méthylphénidate trois fois par jour à des doses comprises entre 15 et 60 mg/j, sont indiquées dans le Tableau 1. Les recommandations posologiques sont basées sur le schéma thérapeutique en cours et sur le jugement clinique.

TABLEAU 1
Conversion de dose recommandée d'un autre schéma de traitement par le chlorhydrate de méthylphénidate (si disponible) vers Concerta

Dose journalière précédente de chlorhydrate de méthylphénidate	**Dose recommandée de Concerta**
5 mg de méthylphénidate 3 fois par jour	18 mg une fois par jour
10 mg de méthylphénidate 3 fois par jour	36 mg une fois par jour
15 mg de méthylphénidate 3 fois par jour	54 mg une fois par jour
20 mg de méthylphénidate 3 fois par jour	72 mg une fois par jour

Si une amélioration n'est pas observée après adaptation posologique adéquate sur une période de 1 mois, le médicament doit être arrêté.

Utilisation prolongée (plus de 12 mois)

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement par méthylphénidate chez les enfants et les adolescents est généralement arrêté pendant ou après la puberté. Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez les patients atteint de TDAH devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état du patient (pour les enfants, de préférence pendant les vacances scolaires).Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du médicament qu'il soit temporaire ou définitif.

Diminution de posologie et arrêt du traitement

En l'absence d'amélioration des symptômes après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement devra être arrêté. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie sera réduite ou le traitement sera arrêté.

Populations particulières

Sujets âgés

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge. Concerta n'a pas été étudié chez les patients atteints de TDAH de plus de 65 ans.

Déficience hépatique

Le méthylphénidate n'a pas été étudié chez les patients atteints de déficience hépatique.

Atteinte de la fonction rénale

Le méthylphénidate n'a pas été étudié chez les patients atteints une atteinte de la fonction rénale.

Enfants de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Mode d'administration

Concerta doit être pris par voie orale une fois par jour, le matin.
Concerta peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).
Concerta doit être avalé en entier avec une boisson, et ne doit être ni mâché, ni cassé, ni écrasé (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au méthylphénidate ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Glaucome
- Phéochromocytome
- En cas de traitement par les inhibiteurs irréversibles non sélectifs de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant au minimum 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO, en raison du risque de survenue de poussée hypertensive (voir rubrique 4.5)
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale ou troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline)
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère (de type I) (et mal contrôlé)
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique; cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les patients atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation très minutieuse, de la gravité et de la chronicité des symptômes du patient. Lorsque le traitement des enfants est envisagé, une évaluation de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, doit être rapportée à l'âge de l'enfant (6 à 18 ans).

Utilisation à long terme (plus de 12 mois).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est pas nécessaire ni souhaitable, que la durée du traitement médicamenteux soit indéfinie. Chez l'enfant et l'adolescent le traitement par méthylphénidate est habituellement arrêté pendant ou après la puberté. Les patients traités par méthylphénidate à long terme (c'est-à-dire plus de 12 mois) devront être surveillés attentivement de manière continue conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance (enfants), le poids, l'appétit, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants. Les troubles psychiatriques devant faire l'objet d'une surveillance sont décrits ci-dessous et incluent de manière non limitative : tics moteurs ou verbaux, comportement agressif ou hostile, agitation, anxiété, dépression, psychose, manie, délire, irritabilité, manque de spontanéité, retrait et persévération excessive.

Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois), devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état du patient (pour les enfants, de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Utilisation chez le sujet âgé

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge. Concerta n'a pas été étudié chez les patients TDAH âgés de plus de 65 ans.

Utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Etat cardiovasculaire

Les patients chez lesquels un traitement par psychostimulants est envisagé devront être soigneusement interrogés quant à leurs antécédents (y compris des antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexpliquée ou d'arythmie maligne) et être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Un examen cardiaque spécialisé devra ensuite être réalisé si les résultats initiaux font suspecter une cardiopathie ou de tels antécédents. Un examen cardiaque par un spécialiste devra être rapidement réalisé chez les patients présentant, au cours du traitement par méthylphénidate, des symptômes tels que palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexpliquée, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque.

L'analyse des données issues des études cliniques du méthylphénidate chez l'enfant et l'adolescent atteint de TDAH, a montré que les patients traités par méthylphénidate peuvent

fréquemment présenter des modifications des pressions artérielles systolique et diastolique de plus de 10 mm Hg par comparaison au groupe contrôle. Des augmentations des valeurs des pressions artérielles diastolique et systolique ont également été observées dans des données d'essai clinique obtenues auprès de patients adultes atteints de TDAH. Les conséquences cliniques, à court et à long terme, de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues. La possibilité de complications cliniques ne peut être exclue, suite aux effets observés lors des données des études cliniques, particulièrement lorsque le traitement pris pendant l'enfance/l'adolescence se poursuit à l'âge adulte. **La prudence est indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.** Voir en rubrique 4.3 les contre-indications au traitement par méthylphénidate.

L'état cardiovasculaire devra être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls devront être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois.
Le méthylphénidate doit être arrêté chez les patients sous traitement présentant des enregistrements répétés de la tachycardie, de l'arythmie ou de la tension artérielle systolique élevée (>95ème percentile) et une consultation d'un cardiologue doit être envisagée.

L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans certains cas de troubles cardiovasculaires préexistants **sous réserve de l'obtention d'un avis d'un spécialiste en cardiologie (voir rubrique 4.3)**.

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles pré-existantes ou autres troubles cardiaques sévères

Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des patients, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères. Bien que certains problèmes cardiaques sévères puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne sont pas recommandés chez les patients présentant des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères qui pourraient les exposer à une vulnérabilité accrue vis-à-vis des effets sympathomimétiques des psychostimulants.

Adultes

Des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde ont été signalés chez des adultes prenant des médicaments stimulants aux doses habituelles pour le TDAH. Bien que le rôle des stimulants dans ces cas d'adultes soit inconnu, les adultes sont plus susceptibles que les enfants de présenter des anomalies cardiaques structurelles graves, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque, une maladie coronarienne ou d'autres problèmes cardiaques graves. Les adultes présentant de telles anomalies ne devraient généralement pas être traités par des stimulants.

Mésusage et événements cardiovasculaires

Le mésusage des psychostimulants du système nerveux central peut être associé à une mort subite et à d'autres événements indésirables cardiovasculaires sévères.

Troubles vasculaires cérébraux

Voir en rubrique 4.3 pour les troubles cérébrovasculaires pour lesquels un traitement par méthylphénidate est contre-indiqué. Les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (ex. antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle) devront être surveillés à chaque visite après l'initiation du traitement par méthylphénidate à la recherche de signes et symptômes neurologiques.

La vascularite cérébrale semble être une réaction idiosyncrasique très rare due à l'exposition au méthylphénidate. Il existe peu de preuves suggérant que les patients à risque accru puissent être identifiés et la survenue initiale des symptômes peut être la première manifestation d'un problème clinique sous-jacent. Un diagnostic précoce, fondé sur une forte suspicion, peut permettre l'arrêt rapide du méthylphénidate et l'instauration d'un traitement précoce. Le diagnostic devrait donc être envisagé chez tout patient développant de nouveaux symptômes neurologiques compatibles avec une ischémie cérébrale, au cours d'un traitement par méthylphénidate. Ces symptômes peuvent inclure : céphalée sévère, engourdissement, faiblesse, paralysie, et altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire.

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints d'hémiplégie cérébrale.

Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. Avant le début du traitement par méthylphénidate, le patient doit être examiné afin de détecter tout trouble psychiatrique existant ; de plus, les antécédents familiaux en termes de troubles psychiatriques doivent être renseignés (voir rubrique 4.2). En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, le méthylphénidate ne doit pas être administré à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques chez le patient.

La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doivent être surveillées à chaque ajustement de la posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut alors être envisagé.

Aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants

Les patients psychotiques traités par méthylphénidate peuvent présenter une aggravation des troubles du comportement et des troubles de la pensée.

Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques peuvent survenir après administrations de méthylphénidate aux doses usuelles chez des patients sans antécédents de maladie psychotique ou de manie (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, le rôle du méthylphénidate sera évalué et un arrêt du traitement pourra être envisagé.

Agressivité ou comportement hostile

L'administration de psychostimulants peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile. Des cas d'agressivité ont été rapportés chez les patients traités par méthylphénidate (voir rubrique 4.8). Les patients traités par méthylphénidate devront être surveillés étroitement au début du traitement, à chaque ajustement de doses puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite afin de déceler la survenue ou une aggravation d'un comportement agressif ou hostile. Le médecin devra

évaluer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique chez les patients présentant un changement dans leur comportement, en gardant à l'esprit qu'une augmentation ou une diminution progressive de la posologie peut être appropriée. L'interruption du traitement peut être envisagée.

Tendances suicidaires

Les patients ayant des idées ou un comportement suicidaire au cours du traitement d'un TDAH devront être immédiatement examinés par leur médecin. L'aggravation d'une affection psychiatrique sous-jacente devra être prise en considération et un possible lien de causalité avec le méthylphénidate devra être envisagé. Le traitement d'une affection psychiatrique sous-jacente pourra être nécessaire et il conviendra alors d'envisager l'arrêt du traitement par méthylphénidate.

Tics

Le méthylphénidate est associé à l'apparition ou une aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée (voir rubrique 4.8). Une évaluation des antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique à la recherche de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette devront être réalisées avant l'administration de méthylphénidate. L'apparition ou l'aggravation des tics devra être surveillée régulièrement au cours du traitement par méthylphénidate.
La surveillance devra être effectuée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.

Anxiété, agitation ou tension psychique

Des cas d'anxiété, d'agitation et de tension psychique ont été rapportés chez les patients traités par méthylphénidate (voir rubrique 4.8). Le méthylphénidate est également associé à une aggravation de symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique. L'anxiété a conduit à l'arrêt du traitement par méthylphénidate chez certains patients. Une évaluation clinique de l'anxiété, l'agitation ou de la tension psychique devra être réalisée avant l'administration de méthylphénidate. **Une surveillance régulière de la survenue ou de l'aggravation de ces symptômes au cours du traitement devra être réalisée en évaluant les patients à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.**

Formes de trouble bipolaire

Lors de l'utilisation de méthylphénidate pour le traitement d'un TDAH, une attention particulière devra être portée chez les patients présentant un trouble bipolaire associé (y compris un trouble bipolaire de type I non traité ou d'autres formes de troubles bipolaires), en raison de la survenue possible d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez ces patients. Avant d'initier un traitement par méthylphénidate, les patients présentant des symptômes dépressifs associés devront être dépistés correctement afin de déterminer s'ils présentent un risque accru de trouble bipolaire. Ce dépistage devra inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, comportant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.
Il est essentiel d'effectuer un suivi étroit et continu de ces patients (voir ci-dessus « Troubles psychiatriques » et rubrique 4.2). L'apparition de symptômes doit être surveillée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

<u>Croissance</u>

Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration sur une période prolongée de méthylphénidate chez l'enfant. Une diminution pondérale a été rapportée avec le traitement par méthylphénidate chez l'adulte (voir rubrique 4.8).

Les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs sont soumis à une évaluation continue.

Au cours du traitement par méthylphénidate, la croissance devra être surveillée : la taille, le poids et l'appétit de l'enfant doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et une courbe de croissance devra être tenue à jour. Il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids attendues. Chez l'adulte, le poids doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Convulsions

Le méthylphénidate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. Le méthylphénidate peut abaisser le seuil épileptogène chez les patients ayant des antécédents de convulsions, chez les patients ayant présenté des anomalies de l'EEG en l'absence de convulsions et rarement chez des patients sans antécédents de convulsions ni anomalies de l'EEG. En cas d'augmentation de la fréquence des convulsions ou d'apparition de convulsions, le traitement par méthylphénidate devra être arrêté.

Priapisme

Des érections prolongées et douloureuses ont été signalées avec des produits à base de méthylphénidate, principalement en association avec une modification du schéma du traitement par méthylphénidate. Les patients qui développent des érections anormalement prolongées ou fréquentes et douloureuses doivent immédiatement demander conseil à un médecin.

Utilisation avec des médicaments sérotoninergiques

Un syndrome sérotoninergique a été rapporté après l'administration concomitante de méthylphénidate avec des médicaments sérotoninergiques. Si l'utilisation concomitante de méthylphénidate avec un médicament sérotoninergique est justifiée, la reconnaissance rapide des symptômes du syndrome sérotoninergique est importante. Ces symptômes peuvent inclure des modifications de l'état mental (par exemple, agitation, hallucinations, coma), une instabilité autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, manque de coordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée). En cas de suspicion d'un syndrome sérotoninergique, le traitement par méthylphénidate doit être arrêté le plus rapidement possible.

Abus, mésusage et usage détourné

Le risque d'usage détourné (distribution illicite), de mésusage ou d'abus de méthylphénidate doit être étroitement surveillé.

Le methylphénidate doit être administré avec précaution chez les patients ayant une dépendance connue aux drogues ou à l'alcool en raison du risque d'abus, de mésusage, ou d'usage détourné.

Une utilisation chronique abusive de méthylphénidate peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable. Des épisodes psychotiques caractérisés peuvent survenir, en particulier lors d'une utilisation abusive par voie parentérale.

L'âge du patient, la présence de facteurs de risque de mésusage d'une substance (tels qu'un trouble oppositionnel avec provocation, un trouble de la conduite ou un trouble bipolaire) ainsi qu'un abus de substances antérieur ou actuel par le patient doivent être pris en compte avant de décider l'initiation d'un traitement d'un TDAH. Il est recommandé d'être prudent chez les patients présentant une instabilité émotionnelle, comme chez ceux ayant des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool, en raison d'une augmentation possible des doses par les patients.

Pour les patients présentant un risque élevé d'usage médicamenteux abusif, l'utilisation du méthylphénidate et d'autres psychostimulants peut ne pas être adaptée, un traitement par un médicament non stimulant devra alors être envisagé.

Sevrage

Il est indispensable de surveiller attentivement le patient à l' arrêt du traitement par méthylphénidate, car une dépression ou une hyperactivité chronique peuvent alors être révélées. En conséquence, un suivi prolongé pourra s'avérer nécessaire chez certains patients.

Une surveillance attentive du patient devra être effectuée au cours d'un sevrage pour utilisation abusive de méthylphénidate, en raison d'un risque d'apparition d'une dépression sévère.

Fatigue

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement d'états de fatigue normaux.

Excipients de Concerta

Ce produit contient du lactose : les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Chaque comprimé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, et est essentiellement « sans sodium ».

Choix de la formulation de méthylphénidate

Le choix de la formulation du médicament contenant du méthylphénidate, devra être effectué par le médecin spécialiste au cas par cas ; ce choix dépendra de la durée de l'effet souhaitée.

Contrôle anti-dopage

Le méthylphénidate peut donner des résultats faussement positifs lors de la recherche d'amphétamines, notamment avec les immunoessais. Les sportifs doivent avoir connaissance que ce médicament peut entraîner une réaction positive aux tests "anti-dopage".

Insuffisance rénale ou hépatique

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de méthylphénidate chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Surveillance hématologique

La sécurité d'emploi à long terme du méthylphénidate n'est pas totalement connue. Un arrêt du traitement devra être envisagé en cas de leucopénie, thrombocytopénie, anémie ou autres modifications incluant celles indiquant une insuffisance rénale ou hépatique sévère (voir rubrique 4.8).

Risque d'obstruction gastro-intestinale

Les comprimés de Concerta ne se déforment pas et ne changent pas significativement de forme au niveau du tractus gastro-intestinal (GI). En conséquence, les comprimés ne doivent généralement pas être administrés chez les patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal (pathologique ou iatrogène) sévère ou chez les patients présentant une dysphagie ou ayant d'importantes difficultés à avaler des comprimés. De rares cas de symptômes obstructifs ont été rapportés chez des patients ayant des sténoses connues lors de l'ingestion de médicaments présentés sous une formulation à libération prolongée ne se déformant pas.

Du fait de sa formulation à libération prolongée, Concerta ne doit être administré que chez des patients pouvant avaler le comprimé en entier. Les patients doivent être informés que le comprimé doit être avalé entier avec une boisson. Les comprimés ne doivent être ni mâchés, ni divisés, ni broyés. Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable destinée à libérer le principe actif de façon contrôlée. L'enveloppe du comprimé est éliminée de l'organisme; les patients ne doivent pas s'inquiéter de la présence, de temps à autre, de cette enveloppe dans les selles.

Augmentation de la pression intra-oculaire et glaucome

Des cas d'augmentation de la pression intra-oculaire (PIO) et de glaucome (incluant des glaucomes à angle ouvert et des glaucomes à angle fermé) associés à un traitement par méthylphénidate ont été signalés (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés qu'ils doivent contacter leur médecin dans le cas de la survenue de symptômes évocateurs d'une augmentation de la PIO ou d'un glaucome. Un ophtalmologue doit être consulté et l'interruption du méthylphénidate doit être envisagée si la PIO augmente (voir rubrique 4.3). Une surveillance ophtalmologique des patients avec des antécédents d'augmentation de la PIO est recommandée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interaction pharmacocinétique

L'effet du méthylphénidate sur les concentrations plasmatiques de médicaments administrés de façon concomitante n'est pas connu. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'association de méthylphénidate avec d'autres médicaments, notamment avec les médicaments à faible marge thérapeutique.

Le cytochrome P450 n'intervient pas de façon cliniquement significative dans le métabolisme du méthylphénidate.
Une modification significative de la pharmacocinétique du méthylphénidate par l'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 n'est pas attendue. Inversement, les énantiomères d- et l- du méthylphénidate n'inhibent pas de façon significative les cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.

Cependant, des cas d'inhibition possible du métabolisme des anticoagulants coumariniques, des antiépileptiques (ex. phénobarbital, phénytoïne, primidone) et de certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ont été rapportés. A l'initiation ou à l'arrêt du traitement par le méthylphénidate, il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments associés et de doser leurs concentrations plasmatiques (ou, dans le cas des anticoagulants coumariniques, le temps de coagulation).

Interactions pharmacodynamiques

Antihypertenseurs

Le méthylphénidate peut diminuer l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.

Utilisation concomitante de médicaments augmentant la tension artérielle

La prudence est recommandée chez les patients traités par méthylphénidate et recevant un autre médicament pouvant augmenter la pression artérielle (voir également les rubriques sur les affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales de la rubrique 4.4).

En raison de la possibilité de poussée hypertensive, le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients traités (traitement en cours ou au cours des 2 semaines précédentes) par des inhibiteurs irréversibles et non sélectifs de la MAO (voir rubrique 4.3).

Consommation d'alcool

L'alcool peut exacerber les effets indésirables centraux des médicaments psychotropes, y compris du méthylphénidate. Les données *in vitro* révèlent que des concentrations d'alcool supérieures à 10 % augmentent la libération cumulée de méthylphénidate des comprimés de Concerta. La pertinence clinique de ce résultat sur l'exposition au méthylphénidate après l'ingestion orale de Concerta en association avec de l'alcool est inconnue. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.

Utilisation avec des médicaments sérotoninergiques

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés après l'administration concomitante de méthylphénidate avec des médicaments sérotoninergiques. Si l'utilisation concomitante de méthylphénidate avec un médicament sérotoninergique est justifiée, la reconnaissance rapide des symptômes du syndrome sérotoninergique est importante (voir rubrique 4.4). En cas de suspicion d'un syndrome sérotoninergique, le traitement par méthylphénidate doit être arrêté le plus rapidement possible.

Utilisation d'agents anesthésiques halogénés

Il existe un risque de poussée hypertensive et d'augmentation du rythme cardiaque peropératoire. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne devra pas être administré le jour de l'intervention.

Utilisation d'agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (ex. clonidine)

Des effets indésirables graves, y compris la mort subite, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante avec la clonidine. La sécurité à long terme de l'emploi du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes alpha-2-adrénergiques centraux n'a pas été évaluée de manière systématique.

Utilisation en association avec des médicaments dopaminergiques

La prudence est recommandée lors de l'administration de méthylphénidate en association avec des médicaments dopaminergiques, y compris les antipsychotiques. Le méthylphénidate augmente principalement les taux extracellulaires de dopamine ; de ce fait, le méthylphénidate peut provoquer des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est administré avec des agonistes directs ou indirects de la dopamine (y compris la L-DOPA et les antidépresseurs tricycliques) ou avec les antagonistes de la dopamine (y compris les antipsychotiques).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les résultats d'une étude de cohorte portant sur une large population d'environ 3 400 femmes exposées au cours du premier trimestre de la grossesse ne montrent pas d'augmentation du risque global d'anomalies congénitales. Par rapport aux grossesses non exposées, une faible augmentation de la fréquence de malformations cardiaques a été observée (risque relatif ajusté combiné, 1,3 ; IC à 95 %, 1,0 - 1,6), correspondant à trois enfants supplémentaires nés avec des malformations cardiaques pour 1 000 femmes exposées au méthylphénidate pendant le premier trimestre de grossesse.

Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment des tachycardies et des détresses respiratoires fœtales, ont été rapportés dans le cadre des notifications spontanées.

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence qu'une toxicité du méthylphénidate sur la reproduction à doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3).

L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si le médecin considère que le retard de l'instauration du traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

Allaitement

Le méthylphénidate est excrété dans le lait maternel. Sur la base des rapports d'analyse d'échantillons de lait maternel de cinq mères, les concentrations de méthylphénidate dans le lait maternel ont conduit à des doses chez le nourrisson de 0,16 % à 0,7 % de la dose maternelle ajustée selon le poids et un rapport entre le lait et le plasma maternel compris entre 1,1 et 2,7.

Le cas d'un nourrisson dont le poids corporel a diminué (chiffre indéterminé) pendant la période d'exposition au méthylphénidate a été rapporté. Le nourrisson a retrouvé son poids puis en a repris après l'interruption du traitement de la mère par méthylphénidate. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu.

Il convient de décider d'arrêter l'allaitement ou s'abstenir/interrompre du traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée chez l'homme concernant l'effet du méthylphénidate sur la fertilité n'est disponible. Il n'y a pas eu d'effet pertinent observé au cours des études non-cliniques.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le méthylphénidate peut provoquer des sensations vertigineuses, de la somnolence et des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie et une vision floue. Il peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de ces effets possibles et avertis, qu'en cas de survenue, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques chez les enfants, adolescents et les adultes et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de Concerta ainsi que les effets indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des effets indésirables observée avec Concerta a été différente de la fréquence observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.

Estimation de la fréquence :
très fréquent (≥ 1/10)
fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
très rare (< 1/10 000)
fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	**Effet indésirable**					
	Fréquence					
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**Indéterminée**
Infections et infestations		rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures[#], sinusite[#]				
Affections hématologiques et du système lymphatique					anémie[†], leucopénie[†], thrombocyto-pénie, purpura thrombocyto-pénique	pancytopénie
Affections du système immunitaire			réactions d'hypersensibilité telles que: œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, oedème auriculaire,			

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
			réactions bulleuses, réactions exfoliatrices, urticaire, prurit,rash et éruption cutanée.			
Troubles du métabolisme et de la nutrition*		anorexie, diminution de l'appétit†, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant*				
Affections psychiatriques*	insomnie, nervosité	labilité émotionnelle, agressivité*, agitation*, anxiété*†, dépression*#, irritabilité, comportement anormal, mouvements d'humeur, tics*, insomnie initiale#, humeur dépressive#, diminution de la libido#, tension nerveuse#, bruxisme^, attaque de panique#	troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, agitation†, pleurs, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette* , logorrhée, hypervigilance, troubles du sommeil	manie*†, désorientation, trouble de la libido, état confusionnel†, troubles obsessionnels compulsifs (y compris trichotillomanie et dermatillomanie)	Comportement suicidaire (y compris suicide) *†, état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie†	délires*†, troubles de la pensée*, dépendance. Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate
Affections du système nerveux	céphalée	vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence, paresthésie#, céphalée de tension#	sédation, tremblements†, léthargie#		convulsion, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible. Syndrome malin des neuroleptiques	troubles cérébrovasculaires*† (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
					(*SMN* ; les cas étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair).	cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine†, dysphémie
Affections oculaires		troubles de l'accommodation#	vision floue†, sécheresse oculaire#	difficultés d'accommodation, déficience visuelle, diplopie		mydriase, augmentation de la pression intra-oculaire, glaucome
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		vertige#				
Affections cardiaques *		arythmie, tachycardie, palpitations	douleur thoracique	angine de poitrine	arrêt cardiaque, infarctus du myocarde	tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires†, extrasystoles†
Affections vasculaires *		hypertension	bouffées de chaleur#		artérite et/ou occlusion cérébrale, extrémités froides†, phénomène de Raynaud	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux, douleur oropharyngée	dyspnée†			épistaxis
Affections gastro-intestinales		douleurs abdominales hautes, diarrhée, nausée†, gêne	constipation†			

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
		abdominale, vomissements, sécheresse buccale†, dyspepsie#				
Affections hépato-biliaires		alanine amino-transférase augmentée#	enzyme hépatique augmentée		fonction hépatique anormale, y compris insuffisance hépatique aiguë et coma hépatique, phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubiné-mie augmentée†	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		alopécie, prurit, rash, urticaire, hyperhidrose†	œdème angioneuro-tique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices	éruption maculaire, érythème	érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe	
Affections musculo-squeletti-ques et systémiques		arthralgie, tension musculaire#, contractures musculaires#	myalgie†, secousses musculaires		crampes musculaires	trismus^
Affections du rein et des voies urinaires			hématurie, pollakiurie			incontinence
Affections des organes de reproduc-tion et du sein		dysfonction-nement érectile#		gynéco-mastie		priapisme*, érection augmentée* et érection prolongée*
Troubles généraux et anomalies au site d'admini-stration		pyrexie, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant*, fatigue†, irritabilité#, sensation de	douleur thoracique		mort subite d'origine cardiaque*	gêne thoracique†, hyperthermie

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
		nervosité[#], asthénie[#], soif[#]				
Investigations		modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation)*, perte de poids*	souffle cardiaque*		diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale	

* voir rubrique 4.4

[#] fréquence issue des essais cliniques menés chez l'adulte et non de données issues d'essais menés chez l'enfant et l'adolescent; peut également être applicable aux enfants et adolescents

[†] effets indésirables issus d'essais cliniques menés chez des patients adultes qui ont été rapportés à une fréquence plus élevée que chez les enfants et les adolescents.

^ D'après la fréquence calculée au cours des études consacrées au TDAH chez l'adulte (aucun cas n'a été rapporté au cours des études pédiatriques)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

La libération retardée du méthylphénidate des formulations à durée d'action prolongée devra être prise en compte lors du traitement d'un surdosage.

Signes et Symptômes

L'intoxication aiguë par le méthylphénidate est due principalement à l'hyperstimulation du système nerveux central et sympathique, et peut se traduire par : vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, transpiration, réactions vasomotrices, céphalée, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase et sécheresse des muqueuses.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage au méthylphénidate.

Le traitement consiste en la mise en œuvre de mesures symptomatiques appropriées.

Le patient devra être surveillé afin qu'il ne s'inflige pas de blessures et afin de le protéger contre les stimuli externes qui pourraient aggraver l'hyperstimulation déjà existante. L'efficacité du charbon activé n'a pas été établie.

Des soins intensifs devront être mis en œuvre pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires suffisants ; des moyens externes de refroidissement peuvent être nécessaires en cas d'hyperthermie.

L'efficacité de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse extracorporelle n'a pas été établie lors d'un surdosage en méthylphénidate.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: sympathicomimétiques à action centrale
Code ATC: N06BA04

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de méthylphénidate est un stimulant modéré du système nerveux central (SNC). La relation entre le mode d'action et l'effet thérapeutique dans les Troubles du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité n'est pas connue. Le méthylphénidate bloquerait la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau des neurones présynaptiques et augmenterait la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal. Le méthylphénidate est un mélange racémique des isomères-d- et -l. L'isomère-d est pharmacologiquement plus actif que l'isomère-l.

Efficacité et sécurité cliniques

Population pédiatrique
Dans les études cliniques pivot, Concerta a été évalué chez 321 patients pédiatriques déjà stabilisés par des préparations à libération immédiate (LI) de méthylphénidate et chez 95 patients pédiatriques qui n'avaient pas été antérieurement traités par des préparations LI de méthylphénidate.

Les études cliniques chez les patients pédiatriques ont montré que les effets de Concerta étaient maintenus jusqu'à 12 heures après administration lorsque le produit était administré une fois par jour le matin.

Population adulte
L'efficacité à court terme a été démontrée pour Concerta à des doses comprises entre 18 et 72 mg/jour. Mille cinq cent vingt-trois (1 523) adultes atteints de TDAH âgés de 18 à 65 ans ont été évalués dans cinq études en double aveugle versus placebo pendant 5 à 13 semaines. Concerta a été évalué dans 2 études à dose fixe et 3 études à dose flexible, utilisant les

instruments basés sur le DSM-IV pour l'évaluation de la sévérité des symptômes du TDAH chez l'adulte. Dans les deux études à dose fixe, les échelles Conner d'évaluation du TDAH chez l'adulte (*Conner's Adult ADHD Rating Scales, CAARS*) ont montré une diminution des scores totaux des symptômes de TDAH, indiquant une amélioration de la sévérité des symptômes de TDAH entre la référence et le critère principal d'évaluation en double aveugle. Dans une étude à dose fixe, tous les dosages de Concerta ont montré un contrôle plus important des symptômes cliniquement significatif ($p < 0,05$ pour tous les dosages), comparativement au placebo, mesurée par une diminution du score total de CAARS. Dans la deuxième étude à dose fixe, Concerta 72 mg/jour, contrairement à Concerta 54 mg/jour, a démontré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo, dans la baisse du score total de CAARS des symptômes de TDAH entre la référence et le critère principal d'évaluation en double aveugle chez les sujets adultes atteints de TDAH (valeur p de 0,0024).

Dans deux études à dose flexible, les variations de la moyenne MC (moindres carrés) du score total de l'échelle d'évaluation des symptômes de TDAH chez l'adulte par l'investigateur (*Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale, AISRS*) entre la référence et le critère d'évaluation étaient statistiquement significatives (étude 1 : $p = 0,012$; étude 2 : $p < 0,001$) à la dernière dose de Concerta comparativement au placebo (étude 1 : -10,6 pour Concerta contre -6,8 pour le placebo ; étude 2 : -16,9 pour Concerta contre -12,0 pour le placebo). Dans la troisième étude à dose flexible (étude 3), Concerta a montré une supériorité cliniquement significative du contrôle des symptômes ($p < 0,0001$) comparativement au placebo, mesurée par une diminution du score total de CAARS. La variation de la moyenne MC entre la référence et la visite finale (semaine 8) du score total de l'évaluation des symptômes de TDAH de *CAARS-O :SV* étaient -10,9 dans le groupe Concerta et -6,9 dans le groupe placebo (basé sur la population ITT).

Dans l'étude 2 à dose flexible, l'ampleur de l'amélioration des scores totaux d'AISRS a montré une superiorité statistiquement significative dans le groupe Concerta comparativement au groupe placebo ($p = 0,0037$). La différence de la moyenne MC (IC 95 %) par rapport au placebo était de -5,3 (-8,9, -1,7). Dans l'étude 3 à dose flexible, l'ampleur de l'amélioration des scores de CAARS-O :SV a montré une supériorité statistiquement significative dans le groupe Concerta comparativement au groupe placebo ($p = 0,0063$). La différence de la moyenne MC (IC 95 %) par rapport au placebo était de -3,9 (-6,6, -1,1).

Les adultes traités par Concerta dans quatre études à long terme en ouvert de 6 à 12 mois, ont montré une amélioration de tous les critères d'évaluation de l'efficacité évalués, indiquant des effets stables sur le long terme dans la réduction des symptômes de TDAH. Dans une étude en ouvert dans un contexte communautaire, le traitement par Concerta pendant une durée maximale de 9 mois a montré une amélioration, par rapport aux valeurs de référence, de l'évaluation globale moyenne des scores d'efficacité par le patient et par l'investigateur. Une deuxième étude, dans le cadre de laquelle des adultes atteints de TDAH ont reçu Concerta pendant une durée maximale d'un an à une dose finale moyenne de 67,4 mg/jour, a montré des améliorations cliniquement significatives par rapport à la référence des scores totaux d'AISRS avec une variation moyenne de -18,7 à la dernière visite. Dans une troisième étude à long terme de 48 semaines, des adultes atteints de TDAH ont reçu Concerta à une dernière dose moyenne de 46,6 mg/jour. Cette étude a montré une variation par rapport à la référence du score CAARS total moyen des symptômes de TDAH selon le DSM-IV de -17,2, au critère d'évaluation. Dans la quatrième étude, Concerta a été évalué dans une étude en ouvert de 52 semaines sur des sujets qui avaient précédemment terminé une étude à court terme contrôlé contre placebo ainsi qu'une étude d'extension en ouvert. Les adultes atteints de TDAH ont reçu Concerta à une dose finale moyenne de 53,8 mg/jour, et ont montré des effets stables à long terme sur les diminutions des symptômes de TDAH. Le score de CAARS noté par l'investigateur s'est amélioré sur l'ensemble de la phase en ouvert, et le

score était le plus bas au critère d'évaluation (baisse moyenne de 1,9 par rapport à la référence).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le méthylphénidate est facilement absorbé. Chez l'adulte, après administration orale de Concerta, l'enveloppe du médicament se dissout, donnant une concentration initiale maximale de la substance active en environ 1 à 2 heures. Le méthylphénidate contenu dans les 2 couches internes du médicament est progressivement libéré pendant les heures suivantes. Le pic des concentrations plasmatiques est atteint en 6 à 8 heures, les concentrations plasmatiques de méthylphénidate diminuent ensuite progressivement. L'administration de Concerta une fois par jour minimise les fluctuations entre les concentrations au pic et à la vallée associées au méthylphénidate à libération immédiate administré 3 fois par jour. L'importance de l'absorption de Concerta administré en une prise par jour est généralement comparable à celle des formulations conventionnelles à libération immédiate.

Après administration de Concerta à 18 mg une fois par jour chez 36 adultes, les paramètres pharmacocinétiques moyens ont été : C_{max} 3,7 ± 1,0 (ng/mL), T_{max} 6,8 ± 1,8 (h), AUC_{inf} 41,8 ± 13,9 (ng.h/mL), and $t_{½}$ 3,5 ± 0,4 (h).

Aucune différence n'a été notée dans la pharmacocinétique de Concerta après administration unique et après administration réitérée une fois par jour, indiquant une absence d'accumulation significative du produit.
Après administrations réitérées une fois par jour, l'AUC et la $t_{1/2}$ sont similaires à celles observées après la première dose de Concerta à 18 mg.

Après administration de Concerta à doses uniques de 18 à 72 mg/jour chez l'adulte, la C_{max} et l'AUC_{inf} du méthylphénidate sont proportionnelles à la dose.

Distribution

Chez l'adulte, les concentrations plasmatiques de méthylphénidate diminuent de façon biexponentielle après administration orale. Chez l'adulte, après administration orale de Concerta, la demi-vie du méthylphénidate est d'environ 3,5 h. Le taux de liaison aux protéines du méthylphénidate et de ses métabolites est de 15% environ. Le volume de distribution apparent du méthylphénidate est de 13 litres/kg environ.

Biotransformation

Chez l'être humain, le méthylphénidate est métabolisé principalement par dé-estérification en acide acétique alpha-phényl-pipéridine (APP, approximativement 50 fois le taux de la substance sous forme inchangée) qui a peu ou pas d'activité pharmacologique. Chez l'adulte, le métabolisme de Concerta administré une fois par jour, évalué par la formation du métabolite APP est similaire à celui du méthylphénidate administré 3 fois par jour. Le métabolisme de Concerta est similaire après administrations uniques et réitérées.

Elimination

La demi-vie d'élimination du méthylphénidate chez les adultes suivant une administration de Concerta a été d'environ 3,5 heures. Après une administration orale, environ 90% de la dose est excrétée dans l'urine et 1 à 3% dans les selles sous forme de métabolites, dans les 48 à 96

heures. De petites quantités de méthylphénidate sous forme inchangée sont retrouvées dans l'urine (moins de 1%). Le principal métabolite urinaire est l'acide acétique alpha-phényl-pipéridine (60-90%).

Chez l'être humain, après administration orale de méthylphénidate radiomarqué, environ 90 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine. Le principal métabolite urinaire a été l'APP, représentant environ 80% de la dose administrée.

Effets de la prise d'aliments

Chez les patients, aucune différence n'a été observée au plan pharmacocinétique ou pharmacodynamique lorsque Concerta a été administré avec un petit déjeuner riche en graisses ou à jeun.

Populations particulières

Sexe

Chez l'adulte sain, les valeurs de l'AUC_{inf} moyenne ajustée sur la dose de Concerta sont de 36,7 ng.h/ml chez l'homme et de 37,1 ng.h/ml chez la femme. Aucune différence n'a été notée entre les 2 groupes.

Race

Chez l'adulte sain traité par Concerta, l'AUC_{inf} ajustée sur la dose est similaire dans tous les groupes ethniques; toutefois, il est possible que la taille de l'échantillon ait été insuffisante pour détecter des variations ethniques pharmacocinétiques.

Age

La pharmacocinétique de Concerta n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 6 ans. Chez les enfants de 7 à 12 ans, la pharmacocinétique de Concerta après des doses de 18, 36 et 54 mg ont été respectivement de (moyenne ± ET) : C_{max} 6,0±1,3, 11,3±2,6 et 15,0±3,8 ng/ml, T_{max} 9,4±0,02, 8,1±1,1, 9,1±2,5 h et $AUC_{0-11,5}$ de 50,4±7,8, 87,7±18,2, 121,5±37,3 ng.h/ml.

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Concerta chez l'insuffisant rénal. Chez l'être humain, après administration orale de méthylphénidate radiomarqué, le méthylphénidate a été métabolisé de façon extensive et environ 80% de la radioactivité a été excrétée dans les urines sous formes d'APP. La voie rénale n'étant pas une voie importante d'excrétion du méthylphénidate, l'insuffisance rénale devrait avoir peu d'effet sur la pharmacocinétique de Concerta.

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation de Concerta chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité réalisée chez la souris et le rat pendant toute leur vie, ont montré une augmentation des tumeurs malignes hépatiques uniquement chez les souris mâles. L'extrapolation de ces résultats à l'espèce humaine n'est pas connue.

Le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction, ni la fertilité à des doses correspondant à de faibles multiples de la dose recommandée en clinique.

Grossesse – développement embryonnaire et fœtal

Le méthylphénidate n'est pas considéré comme étant tératogène chez le rat et le lapin. Une toxicité fœtale (c'est-à-dire perte totale de la portée) et maternelle a été rapportée chez le rat à doses maternotoxiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Butylhydroxytoluène (E321)
Acétate de cellulose
Hypromellose (E464)
Acide phosphorique concentré
Poloxamère 188
Oxydes de polyéthylène 200K et 7000K
Povidone K29-32
Chlorure de sodium
Acide stéarique
Acide succinique
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172).

Pelliculage

Oxyde de fer noir (E172)
Hypromellose (E464)
Lactose monohydraté
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine

Enrobage transparent

Cire de carnauba
Hypromellose (E464)
Macrogol 400

Encre d'impression

Oxyde de fer noir (E172)
Hypromellose (E464)
Propylène glycol

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de polyéthylène haute densité (PEHD) comprenant un bouchon en polypropylène à l'épreuve des enfants et un ou deux sachets de gel de silice comme agent dessiccatif.

28 ou 30 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE324913
LU : 2008120051

- 0499702 (emballage de 30 comprimés)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 octobre 2008
Date de dernier renouvellement :18 février 2012

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 02/2026
Date de l'approbation du texte : 03/2026