

Mentions légales

**CONCERTA® LP 18 mg, comprimé à libération prolongée
(Chlorhydrate de méthylphénidate)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CONCERTA LP 18 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de méthylphénidate..... 18 mg

Pour un comprimé à libération prolongée.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 6,5 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé jaune en forme de gélule portant sur une face l'inscription « alza 18 » à l'encre noire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CONCERTA LP 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, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de 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. 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, éducatif, social et psychologique.

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 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 être altérées.

Un traitement par CONCERTA LP 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Dépistage avant traitement

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 inexplicé ; de plus, le poids et 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 doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants doit être suivie 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, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

Posologie

Adaptation posologique

L'augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par CONCERTA LP.

L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible.

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

La posologie doit être adaptée par paliers de 18 mg. En général, l'ajustement posologique se fait par paliers d'environ une semaine.

La posologie quotidienne maximale de CONCERTA LP est de 54 mg.

Patients naïfs au méthylphénidate : L'expérience clinique avec CONCERTA LP est limitée chez ces patients (voir rubrique 5.1). Le traitement par CONCERTA LP n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un syndrome de TDAH. L'administration de doses plus faibles de méthylphénidate à libération immédiate peut être suffisante pour traiter les patients naïfs au méthylphénidate. L'augmentation posologique sera réalisée avec prudence par le médecin traitant afin d'éviter l'administration inutile de doses élevées de méthylphénidate. Chez les patients non encore traités par le méthylphénidate ou chez les patients traités par d'autres psychostimulants, la dose initiale recommandée de CONCERTA LP est de 18 mg en une prise unique par jour.

Patients déjà traités par méthylphénidate : Les doses de CONCERTA LP recommandées chez les patients en cours de traitement par le méthylphénidate à des doses comprises entre 15 et 45 mg/j en 3 prises sont indiquées dans le Tableau 1. Les recommandations posologiques sont basées sur le schéma posologique en cours et le jugement clinique.

TABLEAU 1

Recommandations de transposition de doses d'autres formulations de chlorhydrate de méthylphénidate en CONCERTA LP

Dose journalière antérieure de chlorhydrate de	Dose recommandée de CONCERTA LP
--	---------------------------------

méthylphénidate	
Méthylphénidate 5 mg, 3 fois par jour	18 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 10 mg, 3 fois par jour	36 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 15 mg, 3 fois par jour	54 mg, une fois par jour

Lorsqu'une amélioration n'est pas observée après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement doit être arrêté.

Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi 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 est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du traitement 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 de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Diminution de posologie ou 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.

Adultes

Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte. Cependant, l'initiation d'un traitement par CONCERTA LP chez l'adulte n'est pas appropriée (voir les rubriques 4.4 et 5.1).

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.

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

Le comprimé de CONCERTA LP doit être avalé en entier avec une boisson et ne doit être ni mâché, ni divisé, ni écrasé (voir rubrique 4.4).

CONCERTA LP peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

CONCERTA LP doit être administré une fois par jour, le matin.

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 monoamine-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 enfants 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 de l'enfant en tenant compte de son âge.

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi 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. Le traitement est habituellement interrompu 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 façon continue conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants. 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) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du traitement 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 de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Utilisation chez l'adulte

La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies pour l'initiation du traitement chez l'adulte ou pour la poursuite systématique du traitement au-delà de 18 ans. En cas de réapparition des symptômes à l'arrêt du traitement chez un adolescent ayant atteint 18 ans, il peut être nécessaire de continuer ce traitement à l'âge adulte.

Le besoin d'un traitement ultérieur chez ces adultes doit être revu régulièrement et fait annuellement.

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.

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 ou 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. 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 résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue, notamment 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.

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 pédiatrique (voir rubrique 4.3).**

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes 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 enfants, 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 enfants ou les adolescents 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.

Mésusage et événements cardiovasculaires

Le mésusage des psychostimulants du système nerveux central peut être associé à une mort subite ou 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 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, 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 infantile.

Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. 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 doit être surveillée 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 administration de méthylphénidate aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie. 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 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 peut provoquer l'apparition ou une aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. 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 réalisés chez l'enfant 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, et cette 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 psychostimulants 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 trouble bipolaire), 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 le paragraphe 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.

Croissance

Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration sur une période prolongée de méthylphénidate chez l'enfant.

A ce jour, les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont inconnus et sont actuellement étudiés.

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 attendue.

Convulsions

Le méthylphénidate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. Le méthylphénidate peut abaisser le seuil épiléptogène 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 du système nerveux autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, mauvaise 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, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate doit être étroitement surveillé.

Le méthylphénidate 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 révélée. 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 LP :

Ce médicament 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, c'est-à-dire qu'il 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.

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 tolérance 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.

Risque d'obstruction gastro-intestinale

Les comprimés de CONCERTA LP 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 LP 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 écrasés. 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.

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 (par exemple, 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 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 paragraphes relatifs aux 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. 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 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)

La sécurité à long terme de l'utilisation 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 materno-toxiques (voir rubrique 5.3).

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

Allaitement

Chez l'Homme, 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 un traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

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 ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou 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 adultes et les cas rapportés spontanément après la

commercialisation de CONCERTA LP ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate.

Lorsque la fréquence des effets indésirables observée avec CONCERTA LP 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 ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée 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 [#] , sinusites [#]				
Affections hématologiques et du système lymphatique					Anémie [†] , leucopénie [†] , thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique	Pancytopénie
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité telles que : œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices, urticaire, prurit, rashes et éruptions cutanées.			
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,	Troubles psychotiques*, hallucination auditive, visuelle et tactile*,	Manie* [†] , désorientation, trouble de la libido, état confusionnel [†]	Comportement suicidaire (y compris suicide)* [†] , état dépressif transitoire*, pensées anormales,	Délires* [†] , troubles de la pensée*, dépendance. Des cas d'abus et de dépendance

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
		comportement anormal, sautes d'humeur, tics*, insomnie d'endormissement#, humeur dépressive#, diminution de la libido#, tension nerveuse#, bruxisme^, attaque de panique#	colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, impatience†, pleurs, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, logorrhée, hypervigilance, troubles du sommeil.		apathie†, comportements répétitifs, idées fixes.	ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate (fréquence inconnue).
Affections du système nerveux	Céphalée.	Sensation vertigineuse, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence, paresthésie#, céphalée de tension#	Sédation, tremblements †, léthargie#		Convulsion, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible. Syndrome malin des neuroleptiques (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).	Troubles cérébro-vasculaires* † (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsion de type grand mal*, migraine†, dysphémie
Affections oculaires		Troubles de l'accommodation#	Vision floue†, sécheresse oculaire#	Difficultés d'accommodation, altération visuelle, diplopie.		Mydriase
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		Vertige#				
Affections cardiaques *		Arythmie, tachycardie palpitations	Douleur thoracique	Angine de poitrine	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde	Tachycardie supra-ventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires†, extrasystoles†.
Affections vasculaires*		Hypertension.	Bouffées de chaleur#.		Artérite et/ou occlusion cérébrale, extrémités froides†, phénomène de Raynaud	
Affections		Toux, douleur	Dyspnée†.			

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
respiratoires, thoraciques et médiastinales		oropharyngée.				
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales hautes, diarrhées, nausées [†] , gêne abdominale, vomissements, sécheresse buccale [†] , dyspepsie [#]	Constipation [†]			
Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'alanine aminotransférase [#]	Augmentation des enzymes hépatiques		Fonction hépatique anormale, y compris insuffisance hépatique aiguë et coma hépatique, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine [†]	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, prurit, rash, urticaire.	Cedème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices.	Hyperhidrose [†] , éruption maculaire, érythème.	Erythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe.	
Affections musculo-squelettiques 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 reproduction et du sein		Dysfonctionnement érectile [#]		Gynécomastie.		Priapisme*, Erection augmentée*, Erection prolongée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant*, fatigue [†] , irritabilité [#] , sensation de nervosité [#] , asthénie [#] , soif [#]	Douleur thoracique.		Mort subite d'origine cardiaque*	Gêne thoracique [†] , hyperthermie.
Investigations		Modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement	Souffle cardiaque*		Diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale.	

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
		une augmentation) *, perte de poids*				

*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 ; peuvent également être appropriés aux enfants et adolescents.

† Fréquence issue des essais cliniques menés chez l'enfant et l'adolescent et rapportée à une fréquence plus élevée dans des essais cliniques chez les patients adultes.

^ 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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 du système 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 : sympathomimétiques 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 (TDAH) 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

Dans les études cliniques pivots, CONCERTA LP a été évalué chez 321 patients déjà stabilisés par des formes à libération immédiate de méthylphénidate et chez 95 patients non précédemment traités par des formes à libération immédiate de méthylphénidate.

Les études cliniques ont montré que les effets de CONCERTA LP étaient maintenus 12 heures après la prise lorsqu'il était administré une fois par jour le matin.

Huit cent quatre-vingt-dix-neuf (899) adultes atteints de TDAH âgés de 18 à 65 ans ont été évalués dans trois études en double aveugle, contrôlées versus placebo pendant 5 à 13 semaines. Une certaine efficacité à court terme a été démontrée pour CONCERTA LP à des doses allant de 18 à 72 mg/jour, mais cela n'a pas été démontré de manière constante au-delà de 5 semaines.

Dans une de ces études, la réponse a été définie comme une réduction d'au moins 30 % du score total des symptômes du TDAH sur l'échelle Conners d'évaluation du TDAH chez l'adulte (Conners'Adult ADHD Rating Scales - CAARS) entre le début de l'étude et la Semaine 5. En considérant dans l'analyse que les sujets avec des données manquantes à leur dernière visite étaient des non-répondeurs, cette étude a montré une proportion significativement plus élevée de patients ayant répondu au traitement par CONCERTA LP à des doses de 18, 36, ou 72 mg/jour par comparaison au placebo.

Dans les deux autres études, les sujets ayant des données manquantes à la dernière visite ont été considérés comme non répondeurs. Les résultats ont montré des valeurs en faveur de CONCERTA LP par comparaison au placebo, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre CONCERTA LP et le placebo pour les critères d'efficacité prédéfinis.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le méthylphénidate est rapidement absorbé. Chez l'adulte, après administration orale de CONCERTA LP, l'enveloppe externe du médicament se dissout, et la concentration initiale maximale est atteinte en environ 1 à 2 heures. Le méthylphénidate contenu dans les 2 couches internes du médicament est progressivement libéré au cours des 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 LP une fois par jour minimise les fluctuations entre les concentrations au pic et à la vallée associées à l'administration 3 fois par jour de méthylphénidate à libération immédiate. L'importance de l'absorption de CONCERTA LP administré en une prise par jour est généralement comparable à celle des formulations conventionnelles à libération immédiate.

Après administration de CONCERTA LP 18 mg une fois par jour chez 36 adultes, les paramètres pharmacocinétiques moyens ont été : C_{max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), T_{max} $6,8 \pm 1,8$ (h), ASC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng.h/ml), et $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (h).

Aucune différence n'a été observée dans la pharmacocinétique de CONCERTA LP après administration unique ou après administration répétée une fois par jour ; ceci montre qu'il n'y a pas d'accumulation significative du produit. Après administrations répétées une fois par jour, l'ASC et la $t_{1/2}$ sont similaires à celles observées après la première dose de CONCERTA LP 18 mg.

Après administration d'une dose unique de CONCERTA LP (18, 36, 54 mg/jour) chez l'adulte, la C_{max} et l' ASC_{inf} du méthylphénidate sont proportionnelles à la dose.

Distribution

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

Biotransformation

Chez l'homme, le méthylphénidate est métabolisé principalement par désestérification en acide alpha-phényl-pipéridine acétique (APP dont les taux plasmatiques sont environ 50 fois plus élevés que ceux du produit inchangé) qui possède peu ou pas d'activité pharmacologique. Chez l'adulte, le métabolisme de CONCERTA LP 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 LP est similaire après administrations unique et répétées.

Elimination

Chez l'adulte, la demi-vie d'élimination du méthylphénidate après administration de CONCERTA LP est d'environ 3,5 heures. Après administration orale, environ 90 % de la dose est excrétée dans les urines et 1 à 3 % dans les fèces sous forme de métabolites et ce, en 48 à 96 heures. On ne retrouve que de faibles quantités de méthylphénidate inchangé dans les urines (moins de 1 %). Le principal métabolite urinaire est l'acide alpha-phényl-pipéridine acétique (60 à 90 %).

Chez l'homme, après administration orale de méthylphénidate radiomarqué, environ 90 % de la radioactivité sont retrouvés dans l'urine. Le principal métabolite urinaire est l'APP, représentant environ 80 % de la dose administrée.

Effets de la nourriture

Chez les patients, aucune différence n'a été observée sur le plan pharmacocinétique ou pharmacodynamique après administration de CONCERTA LP avec un petit déjeuner riche en graisses ou à jeun.

Populations particulières

Sexe

Chez l'adulte sain, les valeurs de l'ASC_{inf} moyenne ajustée à la dose de CONCERTA LP 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 observée entre les 2 groupes.

Groupe ethnique

Chez l'adulte sain traité par CONCERTA LP, l'ASC_{inf} ajustée à la dose est similaire dans tous les groupes ethniques ; cependant, la taille de l'échantillon peut avoir été insuffisante pour mettre en évidence des variations pharmacocinétiques.

Age

La pharmacocinétique de CONCERTA LP 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 LP après administration de 18 mg, 36 mg et 54 mg est (moyenne ± ET) : C_{max} 6,0 ± 1,3, 11,3 ± 2,6 et 15,0 ± 3,8 ng/ml, respectivement ; T_{max} 9,4 ± 0,02, 8,1 ± 1,1 et 9,1 ± 2,5 h, respectivement et ASC_{0-11,5} 50,4 ± 7,8, 87,7 ± 18,2 et 121,5 ± 37,3 ng.h/ml, respectivement.

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de CONCERTA LP chez l'insuffisant rénal. Chez l'homme, après administration orale de méthylphénidate radiomarqué, le méthylphénidate est métabolisé de façon extensive et environ 80 % de la radioactivité sont excrétés dans les urines sous forme d'APP. La voie rénale n'étant pas une voie importante pour l'excrétion du méthylphénidate, une insuffisance rénale aura peu de conséquences sur la pharmacocinétique de CONCERTA LP.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de CONCERTA LP chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité réalisées 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) et oxyde de fer jaune (E172).

Pelliculage : oxyde de fer jaune (E172), hypromellose (E464), lactose monohydraté, acide stéarique, dioxyde de titane (E171) et triacétine.

Film transparent : cire de carnauba, hypromellose (E464) et macrogol 400.

Encre d'impression : oxyde de fer noir (E172), hypromellose (E464) et propylène glycol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) et bouchon sécurité-enfant en polypropylène contenant un ou deux sachets dessiccants de gel de silice.

28 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

JANSSEN-CILAG

1, RUE CAMILLE DESMOULINS
TSA 91003

92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 361 554 1 1 : 28 comprimés en flacon (PEHD)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 mars 2003

Date de dernier renouvellement : 18 février 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

13 septembre 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant.

Prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie.

Renouvellement non restreint.

CONCERTA® LP 36 mg, comprimé à libération prolongée (Chlorhydrate de méthylphénidate)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CONCERTA LP 36 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de méthylphénidate..... 36 mg

Pour un comprimé à libération prolongée.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 16,7 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé blanc en forme de gélule portant sur une face l'inscription « alza 36 » à l'encre noire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CONCERTA LP 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, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de 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. 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, éducatif, social et psychologique.

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 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 être altérées.

Un traitement par CONCERTA LP 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Dépistage avant traitement

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 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 doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants doit être suivie 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, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

Posologie

Adaptation posologique

L'augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par CONCERTA LP.

L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible.

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

La posologie doit être adaptée par paliers de 18 mg. En général, l'ajustement posologique se fait par paliers d'environ une semaine.

La posologie quotidienne maximale de CONCERTA LP est de 54 mg.

Patients naïfs au méthylphénidate : L'expérience clinique avec CONCERTA LP est limitée chez ces patients (voir rubrique 5.1). Le traitement par CONCERTA LP n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un syndrome de TDAH. L'administration de doses plus faibles de méthylphénidate à libération immédiate peut être suffisante pour traiter les patients naïfs au méthylphénidate. L'augmentation posologique sera réalisée avec prudence par le médecin traitant afin d'éviter l'administration inutile de doses élevées de méthylphénidate. Chez les patients non encore traités par le méthylphénidate ou chez les patients traités par d'autres psychostimulants, la dose initiale recommandée de CONCERTA LP est de 18 mg en une prise unique par jour.

Patients déjà traités par méthylphénidate : Les doses de CONCERTA LP recommandées chez les patients en cours de traitement par le méthylphénidate à des doses comprises entre 15 et 45 mg/j en 3 prises sont indiquées dans le Tableau 1. Les recommandations posologiques sont basées sur le schéma posologique en cours et le jugement clinique.

TABLEAU 1

Recommandations de transposition de doses d'autres formulations de chlorhydrate de méthylphénidate en CONCERTA LP

Dose journalière antérieure de chlorhydrate de méthylphénidate	Dose recommandée de CONCERTA LP
Méthylphénidate 5 mg, 3 fois par jour	18 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 10 mg, 3 fois par jour	36 mg, une fois par jour

Méthylphénidate 15 mg, 3 fois par jour	54 mg, une fois par jour
--	--------------------------

Lorsqu'une amélioration n'est pas observée après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement doit être arrêté.

Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi 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 est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du traitement 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 de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Diminution de posologie ou 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.

Adultes

Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte. Cependant, l'initiation d'un traitement par CONCERTA LP chez l'adulte n'est pas appropriée (voir les rubriques 4.4 et 5.1).

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.

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

Le comprimé de CONCERTA LP doit être avalé en entier avec une boisson et ne doit être ni mâché, ni divisé, ni écrasé (voir rubrique 4.4).

CONCERTA LP peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

CONCERTA LP doit être administré une fois par jour, le matin.

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 monoamine-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 enfants 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 de l'enfant en tenant compte de son âge.

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi 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. Le traitement est habituellement interrompu 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 façon continue conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants. 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) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du traitement 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 de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Utilisation chez l'adulte

La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies pour l'initiation du traitement chez l'adulte ou pour la poursuite systématique du traitement au-delà de 18 ans. En cas de réapparition des symptômes à l'arrêt du traitement chez un adolescent ayant atteint 18 ans, il peut être nécessaire de continuer ce traitement à l'âge adulte.

Le besoin d'un traitement ultérieur chez ces adultes doit être revu régulièrement et fait annuellement.

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.

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 inexplicée 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 ou 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. 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 résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue, notamment 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.

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 pédiatrique (voir rubrique 4.3).**

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes 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 enfants, 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 enfants ou les adolescents 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.

Mésusage et événements cardiovasculaires

Le mésusage des psychostimulants du système nerveux central peut être associé à une mort subite ou 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 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, 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 infantile.

Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. 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 doit être surveillée 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 administration de méthylphénidate aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie. 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 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 peut provoquer l'apparition ou une aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. 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 réalisés chez l'enfant 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, et cette 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 psychostimulants 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 trouble bipolaire), 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 le paragraphe 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.

Croissance

Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration sur une période prolongée de méthylphénidate chez l'enfant.

A ce jour, les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont inconnus et sont actuellement étudiés.

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 attendue.

Convulsions

Le méthylphénidate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. Le méthylphénidate peut abaisser le seuil épiléptogène 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 du système nerveux autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, mauvaise 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, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate doit être étroitement surveillé.

Le méthylphénidate 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 révélée. 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 LP :

Ce médicament 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, c'est-à-dire qu'il 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.

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 tolérance 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.

Risque d'obstruction gastro-intestinale

Les comprimés de CONCERTA LP 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 LP 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 écrasés. 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.

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 (par exemple, 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 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 paragraphes relatifs aux 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. 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 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)

La sécurité à long terme de l'utilisation 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 materno-toxiques (voir rubrique 5.3).

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

Allaitement

Chez l'Homme, 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 un traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

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 ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou 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 adultes et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de CONCERTA LP ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des effets indésirables observée avec CONCERTA LP 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 ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée 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 [#] , sinusites [#]				
Affections hématologiques et du système lymphatique					Anémie [†] , leucopénie [†] , thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique	Pancytopénie

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité telles que : œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices, urticaire, prurit, rashes et éruptions cutanées.			
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, sautes d'humeur, tics*, insomnie d'endormissement#, humeur dépressive#, diminution de la libido#, tension nerveuse#, bruxisme*, attaque de panique#	Troubles psychotiques*, hallucination auditive, visuelle et tactile*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, impatience†, 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†	Comportement suicidaire (y compris suicide)*†, état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie†, comportements répétitifs, idées fixes.	Délires*†, troubles de la pensée*, dépendance. Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate (fréquence inconnue).
Affections du système nerveux	Céphalée.	Sensation vertigineuse, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence, paresthésie#, céphalée de tension#	Sédation, tremblements†, léthargie#		Convulsion, mouvements choréoathétosiques, déficit neurologique ischémique réversible. Syndrome malin des neuroleptiques (SMN ; les cas étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par	Troubles cérébro-vasculaires* † (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsion de type grand

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
					conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair).	mal*, migraine†, dysphémie
Affections oculaires		Troubles de l'accommodation#	Vision floue†, sécheresse oculaire#	Difficultés d'accommodation, altération visuelle, diplopie.		Mydriase
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		Vertige#				
Affections cardiaques *		Arythmie, tachycardie palpitations	Douleur thoracique	Angine de poitrine	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde	Tachycardie supra-ventriculaire, 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†.			
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales hautes, diarrhées, nausées†, gêne abdominale, vomissements, sécheresse buccale†, dyspepsie#	Constipation†.			
Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'alanine aminotransférase#	Augmentation des enzymes hépatiques		Fonction hépatique anormale, y compris insuffisance hépatique aiguë et coma hépatique, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine†	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, prurit, rash, urticaire.	Cœdème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices.	Hyperhidrose†, éruption maculaire, érythème.	Erythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe.	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, tension musculaire#, contractures musculaires#	Myalgie†, secousses musculaires		Crampes musculaires.	Trismus^
Affections du rein et des voies			Hématurie, pollakiurie.			Incontinence

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
urinaires						
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonctionnement érectile [#]		Gynécomastie		Priapisme*, Erection augmentée*, Erection prolongée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant*, fatigue [†] , irritabilité [#] , sensation de nervosité [#] , asthénie [#] , soif [#]	Douleur thoracique.		Mort subite d'origine cardiaque*	Gêne thoracique [†] , hyperthermie.
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 ; peuvent également être appropriés aux enfants et adolescents.

[†] Fréquence issue des essais cliniques menés chez l'enfant et l'adolescent et rapportée à une fréquence plus élevée dans des essais cliniques chez les patients adultes.

[^] 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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 du système 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 : sympathomimétiques 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 (TDAH) 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

Dans les études cliniques pivots, CONCERTA LP a été évalué chez 321 patients déjà stabilisés par des formes à libération immédiate de méthylphénidate et chez 95 patients non précédemment traités par des formes à libération immédiate de méthylphénidate.

Les études cliniques ont montré que les effets de CONCERTA LP étaient maintenus 12 heures après la prise lorsqu'il était administré une fois par jour le matin.

Huit cent quatre-vingt-dix-neuf (899) adultes atteints de TDAH âgés de 18 à 65 ans ont été évalués dans trois études en double aveugle, contrôlées versus placebo pendant 5 à 13 semaines. Une certaine efficacité à court terme a été démontrée pour CONCERTA LP à des doses allant de 18 à 72 mg/jour, mais cela n'a pas été démontré de manière constante au-delà de 5 semaines.

Dans une de ces études, la réponse a été définie comme une réduction d'au moins 30 % du score total des symptômes du TDAH sur l'échelle Conners d'évaluation du TDAH chez l'adulte (Conners'Adult ADHD Rating Scales - CAARS) entre le début de l'étude et la Semaine 5.

En considérant dans l'analyse que les sujets avec des données manquantes à leur dernière visite étaient des non-répondeurs, cette étude a montré une proportion significativement plus élevée de patients ayant répondu au traitement par CONCERTA LP à des doses de 18, 36, ou 72 mg/jour par comparaison au placebo.

Dans les deux autres études, les sujets ayant des données manquantes à la dernière visite ont été considérés comme non répondeurs. Les résultats ont montré des valeurs en faveur de CONCERTA LP par comparaison au placebo, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre CONCERTA LP et le placebo pour les critères d'efficacité prédéfinis.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le méthylphénidate est rapidement absorbé. Chez l'adulte, après administration orale de CONCERTA LP, l'enveloppe externe du médicament se dissout, et la concentration initiale maximale est atteinte en environ 1 à 2 heures. Le méthylphénidate contenu dans les 2 couches internes du médicament est

progressivement libéré au cours des 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 LP une fois par jour minimise les fluctuations entre les concentrations au pic et à la vallée associées à l'administration 3 fois par jour de méthylphénidate à libération immédiate. L'importance de l'absorption de CONCERTA LP administré en une prise par jour est généralement comparable à celle des formulations conventionnelles à libération immédiate.

Après administration de CONCERTA LP 18 mg une fois par jour chez 36 adultes, les paramètres pharmacocinétiques moyens ont été : C_{max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), T_{max} $6,8 \pm 1,8$ (h), ASC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng.h/ml), et $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (h).

Aucune différence n'a été observée dans la pharmacocinétique de CONCERTA LP après administration unique ou après administration répétée une fois par jour ; ceci montre qu'il n'y a pas d'accumulation significative du produit. Après administrations répétées une fois par jour, l'ASC et la $t_{1/2}$ sont similaires à celles observées après la première dose de CONCERTA LP 18 mg.

Après administration d'une dose unique de CONCERTA LP (18, 36, 54 mg/jour) chez l'adulte, la C_{max} et l' ASC_{inf} du méthylphénidate sont proportionnelles à la dose.

Distribution

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

Biotransformation

Chez l'homme, le méthylphénidate est métabolisé principalement par désestérification en acide alpha-phényl-pipéridine acétique (APP dont les taux plasmatiques sont environ 50 fois plus élevés que ceux du produit inchangé) qui possède peu ou pas d'activité pharmacologique. Chez l'adulte, le métabolisme de CONCERTA LP 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 LP est similaire après administrations unique et répétées.

Elimination

Chez l'adulte, la demi-vie d'élimination du méthylphénidate après administration de CONCERTA LP est d'environ 3,5 heures. Après administration orale, environ 90 % de la dose est excrétée dans les urines et 1 à 3 % dans les fèces sous forme de métabolites et ce, en 48 à 96 heures. On ne retrouve que de faibles quantités de méthylphénidate inchangé dans les urines (moins de 1 %). Le principal métabolite urinaire est l'acide alpha-phényl-pipéridine acétique (60 à 90 %).

Chez l'homme, après administration orale de méthylphénidate radiomarqué, environ 90 % de la radioactivité sont retrouvés dans l'urine. Le principal métabolite urinaire est l'APP, représentant environ 80 % de la dose administrée.

Effets de la nourriture

Chez les patients, aucune différence n'a été observée sur le plan pharmacocinétique ou pharmacodynamique après administration de CONCERTA LP avec un petit déjeuner riche en graisses ou à jeun.

Populations particulières

Sexe

Chez l'adulte sain, les valeurs de l' ASC_{inf} moyenne ajustée à la dose de CONCERTA LP 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 observée entre les 2 groupes.

Groupe ethnique

Chez l'adulte sain traité par CONCERTA LP, l' ASC_{inf} ajustée à la dose est similaire dans tous les groupes ethniques ; cependant, la taille de l'échantillon peut avoir été insuffisante pour mettre en évidence des variations pharmacocinétiques.

Age

La pharmacocinétique de CONCERTA LP 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 LP après administration de 18 mg, 36 mg et 54 mg est (moyenne \pm ET) : C_{max} $6,0 \pm 1,3$, $11,3 \pm 2,6$ et $15,0 \pm 3,8$ ng/ml, respectivement ; T_{max} $9,4 \pm 0,02$, $8,1 \pm 1,1$ et $9,1 \pm 2,5$ h, respectivement et $ASC_{0-11,5}$ $50,4 \pm 7,8$, $87,7 \pm 18,2$ et $121,5 \pm 37,3$ ng.h/ml, respectivement.

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de CONCERTA LP chez l'insuffisant rénal. Chez l'homme, après administration orale de méthylphénidate radiomarqué, le méthylphénidate est métabolisé de façon extensive et environ 80 % de la radioactivité sont excrétés dans les urines sous forme d'APP. La voie rénale n'étant pas une voie importante pour l'excrétion du méthylphénidate, une insuffisance rénale aura peu de conséquences sur la pharmacocinétique de CONCERTA LP.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de CONCERTA LP chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité réalisées 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) et oxyde de fer jaune (E172).

Pelliculage : hypromellose (E464), lactose monohydraté, dioxyde de titane (E171) et triacétine.

Film transparent : cire de carnauba, hypromellose (E464) et macrogol 400.

Encre d'impression : oxyde de fer noir (E172), hypromellose (E464) et propylène glycol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) et bouchon sécurité-enfant en polypropylène contenant un ou deux sachets dessiccants de gel de silice.

28 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

JANSSEN-CILAG

1, RUE CAMILLE DESMOULINS

TSA 91003

92787 ISSY LES MOULINEAUX CEDEX 9

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 361 555 8 9 : 28 comprimés en flacon (PEHD)

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

Date de première autorisation : 28 mars 2003

Date de dernier renouvellement : 18 février 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

13 septembre 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant.

Prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie.

Renouvellement non restreint.

**CONCERTA® LP 54 mg, comprimé à libération prolongée
(Chlorhydrate de méthylphénidate)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CONCERTA LP 54 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de méthylphénidate..... 54 mg

Pour un comprimé à libération prolongée.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 7,6 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé brun rouge en forme de gélule portant sur une face l'inscription « alza 54 » à l'encre noire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CONCERTA LP 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, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de 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. 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, éducatif, social et psychologique.

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 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 être altérées.

Un traitement par CONCERTA LP 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Dépistage avant traitement

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 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 doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants doit être suivie 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, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

Posologie

Adaptation posologique

L'augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par CONCERTA LP.

L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible.

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

La posologie doit être adaptée par paliers de 18 mg. En général, l'ajustement posologique se fait par paliers d'environ une semaine.

La posologie quotidienne maximale de CONCERTA LP est de 54 mg.

Patients naïfs au méthylphénidate : L'expérience clinique avec CONCERTA LP est limitée chez ces patients (voir rubrique 5.1). Le traitement par CONCERTA LP n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un syndrome de TDAH. L'administration de doses plus faibles de méthylphénidate à libération immédiate peut être suffisante pour traiter les patients naïfs au méthylphénidate. L'augmentation posologique sera réalisée avec prudence par le médecin traitant afin d'éviter l'administration inutile de doses élevées de méthylphénidate. Chez les patients non encore traités par le méthylphénidate ou chez les patients traités par d'autres psychostimulants, la dose initiale recommandée de CONCERTA LP est de 18 mg en une prise unique par jour.

Patients déjà traités par méthylphénidate : Les doses de CONCERTA LP recommandées chez les patients en cours de traitement par le méthylphénidate à des doses comprises entre 15 et 45 mg/j en 3 prises sont indiquées dans le Tableau 1. Les recommandations posologiques sont basées sur le schéma posologique en cours et le jugement clinique.

TABLEAU 1

Recommandations de transposition de doses d'autres formulations de chlorhydrate de méthylphénidate en CONCERTA LP

Dose journalière antérieure de chlorhydrate de méthylphénidate	Dose recommandée de CONCERTA LP
Méthylphénidate 5 mg, 3 fois par jour	18 mg, une fois par jour
Méthylphénidate 10 mg, 3 fois par jour	36 mg, une fois par jour

Méthylphénidate 15 mg, 3 fois par jour	54 mg, une fois par jour
--	--------------------------

Lorsqu'une amélioration n'est pas observée après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement doit être arrêté.

Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi 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 est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du traitement 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 de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Diminution de posologie ou 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.

Adultes

Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte. Cependant, l'initiation d'un traitement par CONCERTA LP chez l'adulte n'est pas appropriée (voir les rubriques 4.4 et 5.1).

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.

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

Le comprimé de CONCERTA LP doit être avalé en entier avec une boisson et ne doit être ni mâché, ni divisé, ni écrasé (voir rubrique 4.4).

CONCERTA LP peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

CONCERTA LP doit être administré une fois par jour, le matin.

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 monoamine-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 enfants 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 de l'enfant en tenant compte de son âge.

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi 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. Le traitement est habituellement interrompu 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 façon continue conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants. 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) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du traitement 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 de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Utilisation chez l'adulte

La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies pour l'initiation du traitement chez l'adulte ou pour la poursuite systématique du traitement au-delà de 18 ans. En cas de réapparition des symptômes à l'arrêt du traitement chez un adolescent ayant atteint 18 ans, il peut être nécessaire de continuer ce traitement à l'âge adulte.

Le besoin d'un traitement ultérieur chez ces adultes doit être revu régulièrement et fait annuellement.

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.

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 inexplicée 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 ou 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. 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 résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue, notamment 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.

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 pédiatrique (voir rubrique 4.3).**

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes 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 enfants, 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 enfants ou les adolescents 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.

Mésusage et événements cardiovasculaires

Le mésusage des psychostimulants du système nerveux central peut être associé à une mort subite ou 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 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, 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 infantile.

Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. 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 doit être surveillée 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 administration de méthylphénidate aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie.

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 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 peut provoquer l'apparition ou une aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. 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 réalisés chez l'enfant 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, et cette 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 psychostimulants 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 trouble bipolaire), 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 le paragraphe 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.

Croissance

Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration sur une période prolongée de méthylphénidate chez l'enfant.

A ce jour, les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont inconnus et sont actuellement étudiés.

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 attendue.

Convulsions

Le méthylphénidate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. Le méthylphénidate peut abaisser le seuil épiléptogène 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 du système nerveux autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, mauvaise 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, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate doit être étroitement surveillé.

Le méthylphénidate 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 révélée. 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 LP :

Ce médicament 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, c'est-à-dire qu'il 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.

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 tolérance à long terme du méthylphénidate n'est pas totalement connue. Un arrêt du traitement devra être envisagé en cas de leucopénie, thrombocytopenie, anémie ou autres modifications incluant celles indiquant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Risque d'obstruction gastro-intestinale

Les comprimés de CONCERTA LP 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 LP 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 écrasés. 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.

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 (par exemple, 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 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 paragraphes relatifs aux 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. 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 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)

La sécurité à long terme de l'utilisation 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 materno-toxiques (voir rubrique 5.3).

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

Allaitement

Chez l'Homme, 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 un traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

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 ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou 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 adultes et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de CONCERTA LP ainsi que les événements indésirables rapportés après

administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des effets indésirables observée avec CONCERTA LP 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 ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée 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#, sinusites#				
Affections hématologiques et du système lymphatique					Anémie†, leucopénie†, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique	Pancytopénie

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité telles que : œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices, urticaire, prurit, rashes et éruptions cutanées.			
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, sautes d'humeur, tics*, insomnie d'endormissement [#] , humeur dépressive [#] , diminution de la libido [#] , tension nerveuse [#] , bruxisme [^] , attaque de panique [#]	Troubles psychotiques*, hallucination auditive, visuelle et tactile*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, impatience [†] , 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 [†]	Comportement suicidaire (y compris suicide)* [†] , état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie [†] , comportements répétitifs, idées fixes.	Délires* [†] , troubles de la pensée*, dépendance. Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate (fréquence inconnue).
Affections du système nerveux	Céphalée.	Sensation vertigineuse, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence, paresthésie [#] , céphalée de tension [#]	Sédation, tremblements [†] , léthargie [#]		Convulsion, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible. Syndrome malin des neuroleptiques (SMN ; les cas étaient mal documentés et	Troubles cérébro-vasculaires* [†] (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale),

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
					dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair).	convulsion de type grand mal*, migraine†, dysphémie.
Affections oculaires		Troubles de l'accommodation #	Vision floue†, sécheresse oculaire#	Difficultés d'accommodation, altération visuelle, diplopie.		Mydriase
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		Vertige#				
Affections cardiaques *		Arythmie, tachycardie palpitations	Douleur thoracique	Angine de poitrine	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde	Tachycardie supra-ventriculaire, 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†.			
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales hautes, diarrhées, nausées†, gêne abdominale, vomissements, sécheresse buccale†, dyspepsie#	Constipation†.			
Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'alanine aminotransférase#	Augmentation des enzymes hépatiques		Fonction hépatique anormale, y compris insuffisance hépatique aiguë et coma hépatique, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation	

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
					de la bilirubine sanguine [†]	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, prurit, rash, urticaire.	Œdème angio-neurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices.	Hyperhidrose [†] , éruption maculaire, érythème.	Erythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe.	
Affections musculo-squelettiques 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 reproduction et du sein		Dysfonctionnement érectile [#]		Gynécomastie		Priapisme*, Erection augmentée*, Erection prolongée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant*, fatigue [†] , irritabilité [#] , sensation de nervosité [#] , asthénie [#] , soif [#]	Douleur thoracique.		Mort subite d'origine cardiaque*	Gêne thoracique [†] , hyperthermie.
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 ; peuvent également être appropriés aux enfants et adolescents.

† Fréquence issue des essais cliniques menés chez l'enfant et l'adolescent et rapportée à une fréquence plus élevée dans des essais cliniques chez les patients adultes.

^ 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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 du système 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 : sympathomimétiques 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 (TDAH) 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

Dans les études cliniques pivots, CONCERTA LP a été évalué chez 321 patients déjà stabilisés par des formes à libération immédiate de méthylphénidate et chez 95 patients non précédemment traités par des formes à libération immédiate de méthylphénidate.

Les études cliniques ont montré que les effets de CONCERTA LP étaient maintenus 12 heures après la prise lorsqu'il était administré une fois par jour le matin.

Huit cent quatre-vingt-dix-neuf (899) adultes atteints de TDAH âgés de 18 à 65 ans ont été évalués dans trois études en double aveugle, contrôlées versus placebo pendant 5 à 13 semaines. Une certaine efficacité à court terme a été démontrée pour CONCERTA LP à des doses allant de 18 à 72 mg/jour, mais cela n'a pas été démontré de manière constante au-delà de 5 semaines.

Dans une de ces études, la réponse a été définie comme une réduction d'au moins 30 % du score total des symptômes du TDAH sur l'échelle Conners d'évaluation du TDAH chez l'adulte (Conners'Adult ADHD Rating Scales - CAARS) entre le début de l'étude et la Semaine 5.

En considérant dans l'analyse que les sujets avec des données manquantes à leur dernière visite étaient des non-répondeurs, cette étude a montré une proportion significativement plus élevée de patients ayant répondu au traitement par CONCERTA LP à des doses de 18, 36, ou 72 mg/jour par comparaison au placebo.

Dans les deux autres études, les sujets ayant des données manquantes à la dernière visite ont été considérés comme non répondeurs. Les résultats ont montré des valeurs en faveur de CONCERTA LP par comparaison au placebo, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre CONCERTA LP et le placebo pour les critères d'efficacité prédéfinis.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le méthylphénidate est rapidement absorbé. Chez l'adulte, après administration orale de CONCERTA LP, l'enveloppe externe du médicament se dissout, et la concentration initiale maximale est atteinte en environ 1 à 2 heures. Le méthylphénidate contenu dans les 2 couches internes du médicament est progressivement libéré au cours des 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 LP une fois par jour minimise les fluctuations entre les concentrations au pic et à la vallée associées à l'administration 3 fois par jour de méthylphénidate à libération immédiate. L'importance de l'absorption de CONCERTA LP administré en une prise par jour est généralement comparable à celle des formulations conventionnelles à libération immédiate.

Après administration de CONCERTA LP 18 mg une fois par jour chez 36 adultes, les paramètres pharmacocinétiques moyens ont été : C_{max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), T_{max} $6,8 \pm 1,8$ (h), ASC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng.h/ml), et $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (h).

Aucune différence n'a été observée dans la pharmacocinétique de CONCERTA LP après administration unique ou après administration répétée une fois par jour ; ceci montre qu'il n'y a pas d'accumulation significative du produit. Après administrations répétées une fois par jour, l'ASC et la $t_{1/2}$ sont similaires à celles observées après la première dose de CONCERTA LP 18 mg.

Après administration d'une dose unique de CONCERTA LP (18, 36, 54 mg/jour) chez l'adulte, la C_{max} et l' ASC_{inf} du méthylphénidate sont proportionnelles à la dose.

Distribution

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

Biotransformation

Chez l'homme, le méthylphénidate est métabolisé principalement par désestérification en acide alpha-phényl-pipéridine acétique (APP dont les taux plasmatiques sont environ 50 fois plus élevés que ceux du produit inchangé) qui possède peu ou pas d'activité pharmacologique. Chez l'adulte, le métabolisme de CONCERTA LP 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 LP est similaire après administrations unique et répétées.

Elimination

Chez l'adulte, la demi-vie d'élimination du méthylphénidate après administration de CONCERTA LP est d'environ 3,5 heures. Après administration orale, environ 90 % de la dose est excrétée dans les urines et 1 à 3 % dans les fèces sous forme de métabolites et ce, en 48 à 96 heures. On ne retrouve que de faibles quantités de méthylphénidate inchangé dans les urines (moins de 1 %). Le principal métabolite urinaire est l'acide alpha-phényl-pipéridine acétique (60 à 90 %).

Chez l'homme, après administration orale de méthylphénidate radiomarqué, environ 90 % de la radioactivité sont retrouvés dans l'urine. Le principal métabolite urinaire est l'APP, représentant environ 80 % de la dose administrée.

Effets de la nourriture

Chez les patients, aucune différence n'a été observée sur le plan pharmacocinétique ou pharmacodynamique après administration de CONCERTA LP avec un petit déjeuner riche en graisses ou à jeun.

Populations particulières

Sexe

Chez l'adulte sain, les valeurs de l'ASC_{inf} moyenne ajustée à la dose de CONCERTA LP 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 observée entre les 2 groupes.

Groupe ethnique

Chez l'adulte sain traité par CONCERTA LP, l'ASC_{inf} ajustée à la dose est similaire dans tous les groupes ethniques ; cependant, la taille de l'échantillon peut avoir été insuffisante pour mettre en évidence des variations pharmacocinétiques.

Age

La pharmacocinétique de CONCERTA LP 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 LP après administration de 18 mg, 36 mg et 54 mg est (moyenne ± ET) : C_{max} 6,0 ± 1,3, 11,3 ± 2,6 et 15,0 ± 3,8 ng/ml, respectivement ; T_{max} 9,4 ± 0,02, 8,1 ± 1,1 et 9,1 ± 2,5 h, respectivement et ASC_{0-11,5} 50,4 ± 7,8, 87,7 ± 18,2 et 121,5 ± 37,3 ng.h/ml, respectivement.

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de CONCERTA LP chez l'insuffisant rénal. Chez l'homme, après administration orale de méthylphénidate radiomarqué, le méthylphénidate est métabolisé de façon extensive et environ 80 % de la radioactivité sont excrétés dans les urines sous forme d'APP. La voie rénale n'étant pas une voie importante pour l'excrétion du méthylphénidate, une insuffisance rénale aura peu de conséquences sur la pharmacocinétique de CONCERTA LP.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de CONCERTA LP chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité réalisées 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 jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).

Pelliculage : oxyde de fer rouge et jaune (E172), hypromellose (E464), lactose monohydraté, dioxyde de titane (E171) et triacétine.

Film transparent : cire de carnauba, hypromellose (E464) et macrogol 400.

Encre d'impression : oxyde de fer noir (E172), hypromellose (E464) et propylène glycol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) et bouchon sécurité-enfant en polypropylène contenant un ou deux sachets dessiccants de gel de silice.

28 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

JANSSEN-CILAG

1, RUE CAMILLE DESMOULINS
TSA 91003
92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 361 556 4 0 : 28 comprimés en flacon (PEHD)

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

Date de première autorisation : 28 mars 2003

Date de dernier renouvellement : 18 février 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

13 septembre 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant.

Prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie.

Renouvellement non restreint.

PRIX ET REMBOURSEMENT

INDICATION :

CONCERTA LP 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, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de 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. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

CODE CIP/UCD	FORME PHARMACEUTIQUE ET DOSAGE	LISTE D'INSCRIPTION (SEC SOC / COLL / LISTE EN SUS / RETROCESSION)	TAUX DE REMBOURSEMENT	PFHT	PPTTC	CTJ (SI APPLICABLE)
34009 361 554 1 1	Concerta® LP 18 mg, comprimé à libération prolongée, boîte de 28 cp	Sec Soc/Coll	65%	22,90 €	25,75 €	0,92 €
34009 361 555 8 9	Concerta® LP 36 mg, comprimé à libération prolongée, boîte de 28 cp	Sec Soc/Coll	65%	30,06 €	34,92€	1,24 €
34009 361 556 4 0	Concerta® LP 54 mg, comprimé à libération prolongée, boîte de 28 cp	Sec Soc/Coll	65%	35,18 €	40,79 €	1,45 €

Janssen

Information médicale, Pharmacovigilance, Réclamations qualité,
Informations logistiques et commerciales, Approvisionnements d'urgence

0 800 25 50 75 Service & appel gratuits

Depuis les DROM-COM et l'étranger : +33 (0) 155 00 40 03
Accessible 24h/24 et 7j/7 pour les appels urgents

E-mail : medisource@its.jnj.com

Janssen Cilag traite vos données personnelles conformément au Règlement Général à la Protection des Données (RGPD) n°2016/679 et à la loi Informatique et Libertés modifiée à des fins de suivi de notre relation professionnelle et à la satisfaction de ses obligations légales. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données pour motif légitime ainsi que du droit à la portabilité de vos données. Vous disposez également d'un droit à la limitation du traitement des données vous concernant et du droit de retirer votre consentement. Pour l'exercer, vous pouvez vous adresser au service Information et Documentation Médicales de Janssen Cilag, 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9.

JANSSEN-CILAG, Société par Actions Simplifiée au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

JANSSEN-CILAG s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de sa Visite Médicale et met à votre disposition un numéro d'appel pour recueillir vos remarques/suggestions : Service client Janssen® / N° vert 0 800 25 50 75.

Ces remarques/suggestions seront recueillies dans un fichier déclaré à la CNIL ; en application des dispositions de la loi "Informatique et Libertés" modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire pour les données à caractère personnel vous concernant.