ANSM - Mis à jour le : 08/12/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

QUASYM L.P. 30 mg, gélule à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthylphénidate..... 25,94 mg

Sous forme de chlorhydrate de méthylphénidate..... 30,00 mg

Pour une gélule

Excipient(s) à effet notoire : 135 mg de saccharose par gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération modifiée.

La gélule est constituée d'une coiffe opaque de couleur vert foncé avec la mention 'S544' imprimée en blanc et d'un corps opaque de couleur blanche avec la mention « 30mg » imprimée en noir.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le méthylphénidate 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-IV ou les recommandations de l'ICD-10 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 méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

QUASYM L.P. associe une formulation à libération immédiate (30 % de la dose) et une formulation à libération prolongée (70 % de la dose). Par conséquent, QUASYM L.P. 10 mg libère de manière immédiate une dose de 3 mg et de manière prolongée une dose de 7 mg. La fraction libérée de manière prolongée est prévue pour maintenir l'effet du traitement pendant toute l'après-midi sans qu'il soit nécessaire d'administrer une prise en milieu de journée.

Cette libération prolongée permet d'atteindre des taux plasmatiques compatibles avec un effet thérapeutique pendant une période d'environ 8 heures, ce qui correspond à une journée scolaire mais pas à toute une journée (voir rubrique 5.2). Par exemple, 20 mg de QUASYM L.P. est destiné à remplacer la prise de 10 mg de méthylphénidate sous forme à libération immédiate du petit déjeuner et du déjeuner.

Population pédiatrique(Enfants(âgés de plus de 6 ans) et adolescents)

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 doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

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

Titration

L’augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par méthylphénidate. L’adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible. Cette titration est habituellement réalisée avec du méthylphénidate à libération immédiate, administré en plusieurs prises. La posologie initiale recommandée est de 5 mg, une à deux fois par jour (par exemple au petit déjeuner et au déjeuner) ; cette posologie pourra ensuite être augmentée, si besoin, par palier de 5 à 10 mg par semaine, en tenant compte de la tolérance et de l’efficacité observées. QUASYM L.P. 10 mg administré une fois par jour peut être utilisé, dès le début du traitement, à la place de 5 mg de méthylphénidate à libération immédiate, deux fois par jour, si le médecin traitant considère qu’une administration deux fois par jour est impossible.

La posologie journalière maximale de méthylphénidate est de 60 mg.

Pour l’administration de posologies non réalisables avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament ainsi que d'autres médicaments contenant du méthylphénidate sont disponibles.

Patients déjà traités par du méthylphénidate: les patients stabilisés par une formulation de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate peuvent être orientés vers QUASYM L.P. en conservant une dose journalière équivalente.

QUASYM L.P ne doit pas être pris trop tard dans la matinée car cela peut entraîner des troubles du sommeil. Si les effets du médicament s’estompent trop rapidement en fin d’après midi ou dans la soirée, des troubles du comportement et/ou des difficultés d’endormissement peuvent survenir. Une faible dose de méthylphénidate à libération immédiate administrée en fin de journée peut aider à résoudre ce problème. Dans ce cas, on considère qu’un contrôle satisfaisant des symptômes est obtenu par une administration biquotidienne de méthylphénidate à libération immédiate. Il convient de prendre en compte les avantages et inconvénients d’une faible dose de méthylphénidate à libération immédiate prise le soir par rapport aux difficultés d’endormissement.

Le traitement ne doit pas être poursuivi avec QUASYM L.P. lorsqu’une dose supplémentaire de méthylphénidate à libération immédiate est nécessaire en fin de journée, à moins que ce soit également le cas lors d’un traitement conventionnel par une formulation à libération immédiate administrée 2 fois par jour à dose équivalente (au petit déjeuner et au déjeuner). Le schéma posologique permettant un contrôle satisfaisant des symptômes avec une dose journalière minimale doit être utilisé.

QUASYM L.P. doit être pris le matin avant le petit déjeuner.

Les gélules peuvent être avalées telles quelles avec une boisson. La gélule peut également être ouverte et son contenu dispersé dans une cuillerée de compote de pomme à absorber immédiatement ; le mélange ne doit pas être conservé et administré ultérieurement. Il est nécessaire de boire un peu de liquide (eau) après avoir pris la compote. La gélule ou son contenu ne doivent pas être écrasés ou croqués.

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. En cas d’administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra de réévaluer régulièrement l’utilité du traitement prolongé 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

L'utilisation du méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

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.

4.3. Contre-indications

QUASYM L.P. est contre-indiqué dans les cas suivants:

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Glaucome
- Phéochromocytome
- En cas de traitement par les inhibiteurs irréversibles non sélectifs de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant au minimum 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO, en raison du risque de survenue de poussée hypertensive (voir rubrique 4.5)
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale ou troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline)
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère (de type I) (et mal contrôlé)
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec

retentissement hémodynamique; cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital

- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les 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 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 du traitement sur une période prolongée 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

L'utilisation de méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

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 au repos 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, mais la possibilité de complications cliniques résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue.

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 Contre-indications)**.

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 doivent être surveillées à chaque augmentation de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut alors être envisagé.

Aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants

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

Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques peuvent survenir après administrations de méthylphénidate aux doses usuelles chez des 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. 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'il peut être approprié d'augmenter ou diminuer la posologie. Une 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 réalisées 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

Le méthylphénidate est associé à une aggravation de symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique. 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 troubles bipolaires), en raison de la survenue possible d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez ces patients. Avant d'initier un traitement par méthylphénidate, les patients présentant des symptômes dépressifs associés devront être dépistés correctement afin de déterminer s'ils présentent un risque accru de trouble bipolaire. Ce dépistage devra inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, comportant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression. Il est essentiel d'effectuer un suivi étroit et continu de ces patients (voir ci-dessus « Troubles psychiatriques » et rubrique 4.2). L'apparition de symptômes doit être surveillée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

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 attendues.

Convulsions

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

Priapisme

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

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 révélées. En conséquence, un suivi prolongé pourra s'avérer nécessaire chez certains patients.

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

Augmentation de la pression intra-oculaire et glaucome

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

du méthylphénidate doit être envisagée si la PIO augmente (voir rubrique?4.3). Une surveillance ophtalmologique des patients avec des antécédents d'augmentation de la PIO est recommandée.

Fatigue

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

Excipients

Ce produit contient du saccharose : les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrose-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, 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.

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

Interaction pharmacocinétique

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

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

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

Interactions pharmacodynamiques

Antihypertenseurs

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

Utilisation concomitante de médicaments augmentant la tension artérielle

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

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

Consommation d'alcool

L'alcool peut exacerber les effets indésirables centraux des médicaments psychotropes, y compris du méthylphénidate. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.

Utilisation d'agents anesthésiques halogénés

Il existe un risque de poussée hypertensive per-opératoire. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne devra pas être administré le jour de l'intervention.

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

Des événements indésirables sévères, comprenant des cas de mort subite, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de clonidine. La sécurité d'emploi du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes alpha-2-adrénergiques centraux n'a pas été évaluée de manière systématique.

Utilisation en association avec des médicaments dopaminergiques

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

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

Allaitement

Le méthylphénidate a été retrouvé dans le lait maternel d’une mère traitée par méthylphénidate.

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.

Une décision doit être prise soit d’interrompre l’allaitement soit d’interrompre/de s’abstenir du traitement avec QUASYM L.P en prenant en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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 événements indésirables (EI) rapportés au cours des études cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de QUASYM L.P. ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d’autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec QUASYM L.P. a été différente de la fréquence observée avec d’autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.

Estimation de la fréquence : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10); peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000), non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d’organes/ **Fréquence**	**Réactions indésirables aux médicaments**
Infections et infestations	

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	**Réactions indésirables aux médicaments**
Fréquent	rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	anémie, leucopénie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique
Fréquence indéterminée	Pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	réactions d'hypersensibilité telles que: oedème angioneurotique, réactions anaphylactiques, oedème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices, urticaire, prurit rash et éruption cutanée
Troubles métaboliques et de la nutrition	
Fréquent	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*	
Très fréquent	insomnie, nervosité
Fréquent	anorexie, labilité émotionnelle, agressivité*, agitation*, anxiété*, dépression*, irritabilité, comportement anormal, bruxisme**
Peu fréquent	troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, mouvements d'humeur, agitation, pleurs, tics*, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, hypervigilance, troubles du sommeil
Rare	manie*, désorientation, trouble de la libido, trouble obsessionnel compulsif (y compris trichotillomanie et dermatillomanie)
Très rare	comportement suicidaire (y compris suicide), état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie
Fréquence indéterminée	délires*, troubles de la pensée*, état confusionnel, dépendance, logorrhée

Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate (fréquence inconnue).

Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Fréquent	vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence
Peu fréquent	sédation, tremblements

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	**Réactions indésirables aux médicaments**
Très rare	convulsions, 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)
Fréquence indéterminée	troubles cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine, dysphémie
Affections oculaires	
Peu fréquent	diplopie, vision floue, sécheresse oculaire***
Rare	difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel
Fréquence indéterminée	augmentation de la pression intra-oculaire, glaucome
Affections cardiaques	
Fréquent	arythmie, palpitations, tachycardie
Peu fréquent	douleur thoracique
Rare	angine de poitrine
Très rare	arrêt cardiaque, infarctus du myocarde
Fréquence indéterminée	tachycardie supra-ventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles
Affections vasculaires*	
Fréquent	Hypertension
Très rare	artérite cérébrale et/ou occlusion, extrémités froides, phénomène de Raynaud
Fréquence indéterminée	Contusion
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	toux, douleur pharyngolaryngée
Peu fréquent	Dyspnée
Fréquence indéterminée	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	douleurs abdominales, diarrhée, nausée, gêne épigastrique et vomissements, Sécheresse buccale
Peu fréquent	Constipation
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	élévations des enzymes hépatiques

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Réactions indésirables aux médicaments
Très rare	fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	alopécie, prurit, rash, urticaire
Peu fréquent	oedème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices
Rare	hyperhidrose, éruption maculaire, érythème
Très rare	érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie
Peu fréquent	myalgie, secousses musculaires
Très rare	crampes musculaires
Fréquence indéterminée	trismus**
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Hématurie
Fréquence indéterminée	incontinence
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Gynécomastie
Fréquence indéterminée	priapisme, érection augmentée et érection prolongée*, dysérection
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	pyrexie, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant*
Peu fréquent	douleur thoracique, fatigue
Très rare	mort subite d'origine cardiaque*
Fréquence indéterminée	gêne thoracique, hyperthermie
Investigations	
Fréquent	modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation) *, perte de poids*
Peu fréquent	souffle cardiaque, augmentations des enzymes hépatiques
Très rare	augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale

*Voir Rubrique 4.4

** 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)

*** Fréquence issue des essais cliniques menés chez l'adulte et non de données issues d'essais menés chez l'enfant et l'adolescent?; peut également être applicable aux enfants et adolescents

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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Le retard de libération du méthylphénidate à partir de formulations à durée d'action prolongée devra être pris en compte lors du traitement d'un surdosage.

Signes et symptômes

L'intoxication aigüe 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, hyper-réflexivité, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, psychose, 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. Si la symptomatologie n'est pas trop grave et que le patient est conscient, on pourra évacuer le contenu du l'estomac a l'aide de manœuvres émétiques ou d'un lavage gastrique. Avant de procéder a un lavage gastrique, il est nécessaire de contrôler l'agitation et les convulsions le cas échéant et de protéger les voies aériennes. Les autres mesures de détoxication intestinale consistent à administrer du charbon activé et un purgatif. En cas d'intoxication sévère, on administrera une benzodiazépine après en avoir évalué soigneusement le dosage, avant de procéder au lavage gastrique.

Des soins intensifs doivent 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 : Psycho-analeptiques, psychostimulants et agents utilisés pour les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité et nootropes,

sympathomimétiques d’action centrale, code ATC : N06BA04.

Mécanisme d’action

QUASYM L.P. est un stimulant modéré du système nerveux central (SNC) ; ses effets mentaux sont plus proéminents que ses effets sur les activités motrices. Son mode d’action chez l’homme n’est pas complètement élucidé ; ses effets seraient dus à une stimulation corticale, et probablement à une stimulation de la substance réticulée du tronc cérébral.

Dans une étude pivot, sur 327 patients randomisés, 318 patients âgés de 6 à 12 ans ont reçu au moins une dose du médicament. Les résultats sur le critère principal d’efficacité (score sur l’échelle IOWA Conners) évalué par les professeurs pendant la journée scolaire sont les suivants ; analyse en per-protocole (279 patients traités pendant 21 jours).

	Placebo	Méthylphénidate à libération immédiate (MIR)	QUASYM L.P.
	(n=39)a	(n=120)b	(N=120)
Baseline Moyenne (Déviation standard)	6.0 (3.64)	6.1 (3.74)	5.8 (3.59)
J 21/Arrêt			
LS Moyenne (SE)	7.7 (0.50)	4.3 (0.29)	4.5 (0.29)
IC 95%	6.69, 8.66	3.71, 4.84	3.98, 51.0
Différence versus Placebo	-	-3.4	-3.1
IC 95% de la différence	-	-4.53, -2.26	-4.26, -2.00
Valeur de pc	-	0.001	0.001
Différence versus MIR	-	-	- 0.3
Borne inférieure IC unilatéral 97.5%	-	-	- 1.06

a N=38 à J 7 ; b N=118 à J 7 ; c Les groupes traités ont été comparés par une analyse de covariance ANCOVA, incluant la valeur du critère à la baseline

Contrairement aux résultats obtenus sur le critère principal d'efficacité, les résultats sur le critère secondaire, (score IOWA Conners évalué par les parents), montrent des différences entre le groupe traité par QUASYM L.P. et le groupe traité par la formulation à libération immédiate de méthylphénidate. Ces différences proviennent d’évaluations réalisées plus tard dans la soirée, indiquant ainsi une perte d'efficacité de QUASYM L.P. en fin de journée par rapport à une formulation à libération immédiate de méthylphénidate administrée deux fois par jour (voir également les rubriques 5.2 Propriétés pharmacocinétiques et 4.2 Posologie et mode d’administration).

Le mécanisme par lequel QUASYM L.P. exerce ses effets comportementaux et mentaux chez l’enfant n’est pas clairement établi ; il n’y a également aucune donnée concluante montrant que ces effets sont reliés à l’état du SNC. Le méthylphénidate bloquerait la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau des neurones pré synaptiques et augmenterait la libération de ces monoamines dans l’espace extraneuronal. QUASYM L.P. est un mélange racémique des isomères *d*- et *l*-*threo* du méthylphénidate. L’isomère-*d* est pharmacologiquement plus actif que l’isomère-*l*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

QUASYM L.P. présente un profil plasmatique comportant deux phases de libération du principe actif avec une pente initiale ascendante abrupte comparable à celle obtenue avec un comprimé à libération immédiate de méthylphénidate, puis une seconde augmentation des concentrations plasmatiques environ trois heures plus tard, suivie par une diminution progressive des concentrations.

Un pic de concentrations plasmatiques d'environ 40 nmol/litre (11 ng/ml) est atteint, en moyenne, 1 à 2 heures après l'administration de 0,30 mg/kg. Cependant, les concentrations plasmatiques maximales présentent une importante variabilité interindividuelle.

Après 1,5 heure, les concentrations plasmatiques étaient comprises entre 3,2 et 13,3 ng/ml avec une moyenne de 7,7 ng/ml. La seconde phase de libération a donné un second pic observé chez la plupart des sujets 4,5 heures après l'administration, et le pic des concentrations plasmatiques était de 4,9 à 15,5 ng/ml (moyenne de 8,2 ng/ml). L'administration d'une formulation à libération prolongée au petit déjeuner à la place de 2 comprimés de méthylphénidate à libération immédiate (petit déjeuner et déjeuner) réduit les fluctuations entre les concentrations plasmatiques à la vallée (avant le déjeuner) et au pic (après le déjeuner) et les concentrations plasmatiques sont ainsi plus faibles en fin de journée scolaire. Les données cliniques suggèrent que le profil pharmacocinétique de QUASYM L.P. conduit, chez certains enfants, à des effets différents de ceux obtenus avec une formulation à libération immédiate sur le comportement et sur le contrôle des symptômes au cours de la journée. Notamment, une diminution du contrôle des symptômes de l'enfant peut être observée en fin d'après midi et en début de soirée (voir rubrique 5.1). Ces différences doivent être prises en compte au moment de l'évaluation des besoins individuels du patient.

L'aire sous la courbe (AUC) de la concentration plasmatique, ainsi que la concentration plasmatique maximale sont proportionnelles à la dose.

Effets de l'alimentation

La prise d'aliments riches en graisses retarde l'absorption (T_{max}) d'une heure environ, augmente la concentration maximale (C_{max}) d'environ 30 % et la quantité absorbée (AUC) d'environ 17 %.

Administration du contenu de la gélule

Les C_{max}, T_{max} et AUC du contenu de la gélule de QUASYM L.P. sont comparables (bioéquivalents) à ceux de la gélule intacte. QUASYM L.P. peut donc être administré soit sous forme de gélule intacte, soit après ouverture et son contenu avalé sans être mâché, immédiatement après dispersion dans de la compote de pommes ou dans tout autre aliment semi solide similaire.

Age

La pharmacocinétique de QUASYM L.P. n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 7 ans.

Biodisponibilité

En raison d'un métabolisme de premier passage important, sa biodisponibilité est d'environ 30 % (11-51 %) de la dose.

Distribution

Dans le sang, le méthylphénidate et ses métabolites se répartissent entre le plasma (57 %) et les érythrocytes (43 %). Le taux de liaison du méthylphénidate et ses métabolites aux protéines

plasmatiques est faible (10-33 %). Le volume de distribution apparent calculé est de 13,1 litres/kg.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du méthylphénidate est de 2 heures et la clairance systémique moyenne calculée est de 10 litres/h/kg.

78 à 97 % de la dose administrée est excrété dans les urines et 1 à 3 % dans les fèces sous forme de métabolites en 48 à 96 heures.

La majeure partie de la dose est excrétée dans l'urine sous forme d'acide 2-phényl-2-pipéridyl acétique (APPA, 60 – 86 %).

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

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

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

Grossesse – développement embryonnaire et fœtal

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la capsule : Sphères de sucre (saccharose, fécule de maïs), Povidone K29 à K32, Opadry Clear YS-1-7006 (hypromellose, macrogol 400 et macrogol 8000), Dispersion aqueuse d'éthylcellulose, Sebaçate de dibutyle.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), oxyde de fer rouge (E172).

Encre d'impression blanche: shellac, propylèneglycol, hydroxyde de sodium, povidone K16, dioxyde de titane (E171).

Encre d'impression noire: vernis (shellac 45%, 20% estérifié), propylèneglycol, hydroxyde d'ammonium 28%, oxyde de fer noir (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette transparente ou opaque (PVC/Aclar), fermée par une feuille d’aluminium et un scellage vinyle.

Présentations : 10 gélules à libération modifiée

28 gélules à libération modifiée

30 gélules à libération modifiée

60 gélules à libération modifiée

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TAKEDA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL AG IRELAND BRANCH
BLOCK 2 MIESIAN PLAZA
50-58 BAGGOT STREET LOWER
DUBLIN 2
D02 HW68
IRLANDE

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

- 34009 377 621 5 1: 10 gélules sous plaquette (PVC/Aclar/Aluminium)
- 34009 497 267 4 5: 28 gélules sous plaquette (PVC/Aclar/Aluminium)
- 34009 377 622 1 2: 30 gélules sous plaquettes (PVC/Aclar/Aluminium)
- 34009 378 314 9 9: 60 gélules sous plaquettes (PVC/Aclar/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant.

Prescription limitée à 28 jours.
Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie et pédiatrie.
Renouvellement non restreint.