

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

12 décembre 2018

méthylphénidate

RITALINE 10 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 339 294 0 4)

RITALINE LP 10 mg, gélule à libération prolongée

B/28 (CIP : 34009 416 865 3 5)

RITALINE LP 20 mg, gélule à libération prolongée

B/28 (CIP : 34009 365 349 3 3)

RITALINE LP 30 mg, gélule à libération prolongée

B/28 (CIP : 34009 365 350 1 5)

RITALINE LP 40 mg, gélule à libération prolongée

B/28 (CIP : 34009 365 351 8 3)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

Code ATC	N06BA04 (psychostimulants)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ritaline 10 mg, comprimé sécable et Ritaline LP 10, 20, 30 et 40 mg, gélule à libération prolongée :</u> « 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 chez 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 [...] » • <u>Ritaline 10 mg, comprimé sécable :</u> « Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : RITALINE 10 mg, comprimé sécable : 31/07/1995 RITALINE LP 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule : 05/05/2003 RITALIN LP 10 mg, gélule : 01/08/2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Stupéfiant. Prescription limitée à 28 jours. Médicament soumis à prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie et aux centres du sommeil.
Classification ATC	2018 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06B Psychostimulants, agents utilisés dans le TDAH (hyperactivité) et nootropiques N06BA Sympathomimétiques d'action centrale N06BA04 Méthylphénidate

02 CONTEXTE

Examen des spécialités RITALINE 10 mg, comprimé et RITALINE LP 20 mg, LP 30 mg et LP 40 mg, gélule à libération prolongée réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 17 août 2012.
Renouvellement conjoint de la spécialité RITALINE LP 10 mg, gélule à libération prolongée inscrite à compter du 9 mai 2012 (JO du 8 mai 2012).

Pour rappel, suite à la saisine de la Direction Générale de la Santé du 22 mai 2012, la Commission a réévalué le service médical rendu (SMR) et les conditions d'utilisation des spécialités contenant du méthylphénidate dans l'indication du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation du 3 octobre 2012)¹. La Commission a considéré que le SMR de RITALINE et RITALINE LP restait important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante. La Commission a également rappelé que la prescription de méthylphénidate doit respecter strictement l'indication autorisée par l'AMM et ne concerner que les TDAH, à l'exclusion des autres troubles du comportement. Le diagnostic de TDAH 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 de l'enfant. La Commission a également pris acte des effets indésirables du méthylphénidate et est restée préoccupée par ses effets à long terme, liés à sa structure amphétaminique.

Par ailleurs, la Commission a également considéré que le SMR de RITALINE 10 mg, comprimé sécable restait important dans l'indication du traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

¹ Avis de la Commission du 3 octobre 2012. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12083_RITALINE_03102012_AVIS_CT12083.pdf accédé le 25/10/2018]

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- RITALINE 10 mg, comprimé et RITALINE LP 10, 20, 30 et 40 mg, gélule à libération prolongée :

« Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de six ans et plus.

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 chez 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. »

- RITALINE 10 mg, comprimé sécable :

« Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04.1 Efficacité

4.1.1 TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes

► Le laboratoire a fourni des données d'efficacité issues d'une revue Cochrane² précédemment évaluée par la Commission (avis de renouvellement d'inscription du 16 mars 2016 de la spécialité QUASYM à base de méthylphénidate³). Pour rappel, il s'agit d'une revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés et randomisés dont l'objectif a été d'évaluer les avantages et inconvénients du traitement par méthylphénidate chez les enfants et adolescents diagnostiqués avec un TDAH, majoritairement sans retard cognitif (QI>70). Les essais retrouvés ont été globalement de faible qualité méthodologique. Leur synthèse a permis de mettre en évidence un effet favorable du méthylphénidate en termes d'amélioration au-delà du seuil d'importance clinique moyen des symptômes du TDAH évalués par les enseignants, (9,6 points IC95% [-13,75 ; -6,39] dans l'échelle ADHD-RS). Le méthylphénidate serait également associé à une amélioration des symptômes évalués par un évaluateur indépendant et les parents, de la qualité de vie évaluée par les parents ainsi que du comportement général évalué par l'enseignant. La pertinence clinique de ces différences est néanmoins difficile à établir. Face à la paucité des données étayant l'efficacité du méthylphénidate, la Commission avait réitéré l'importance du respect strict de l'indication de l'AMM et de la réévaluation régulière de l'utilité du traitement au long cours par méthylphénidate².

► Le laboratoire a également fourni d'autres études non présentées en raison des réserves méthodologiques suivantes :

- une revue systématique⁴ des comparaisons directes disponibles relatives aux spécialités contenant du méthylphénidate à longue durée d'action ayant inclus un faible nombre d'études contrôlées randomisées (2/20 études);
- une étude⁵ de phase III, contrôlée, randomisée ouverte évaluant l'efficacité au long cours du méthylphénidate versus atomoxétine (comparateur non disponible en France) en termes d'amélioration de la qualité de vie et de l'atteinte fonctionnelle;
- une étude⁶ de suivi ouverte conduite 4,5 à 7,5 années après une étude randomisée initiale comparant l'efficacité d'une thérapie comportementale multimodale associée au méthylphénidate versus méthylphénidate seul ayant porté sur un faible nombre de patients (n=24);
- une étude⁷ monocentrique ouverte ayant comparé l'efficacité d'une formulation longue durée d'action de méthylphénidate versus deux doses à libération immédiate.

² Storebø OJ. et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Cochrane Database of Systematic Reviews (2015), Issue 11. Art. No.: CD009885.

³ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14615_QUASYM_LP_PIC_REEV_RI_Avis2_CT14615.pdf

⁴ Coghill D. et al. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. BMC Psychiatry. 2013 Sep 27;13:237.

⁵ Fuentes J. et al. Long-term quality-of-life and functioning comparison of atomoxetine versus other standard treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychopharmacol 2013 Dec;33(6):766-74.

⁶ Van der Oord S. et al. The adolescent outcome of children with attention deficit hyperactivity disorder treated with methylphenidate or methylphenidate combined with multimodal behaviour therapy: results of a naturalistic follow-up study. Clin Psychol Psychother. 2012 May-Jun;19(3):270-8.

⁷ Günther T. et al. Modulation of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms by short- and long-acting methylphenidate over the course of a day. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2012 Apr;22(2):131-8.

4.1.2 Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues de la revue Cochrane² précédemment évaluée par la Commission (avis de renouvellement d'inscription du 16 mars 2016 de la spécialité QUASYM à base de méthylphénidate³). Le risque de survenue d'un événement indésirable sévère (i.e. menaçant le pronostic vital) n'a pas été augmenté par le méthylphénidate RR=0,98 (IC_{95%} [0,44 ; 2,22]); 9 essais, 1532 participants. En revanche, le risque de survenue d'événements indésirables non graves a été statistiquement supérieur avec le méthylphénidate, bien que l'hétérogénéité retrouvée mette en cause la fiabilité de l'estimation RR=1,29 (IC_{95%} [1,10-1,51]); I²=73%; 21 essais, 3132 participants. Le méthylphénidate a été également statistiquement associé avec la survenue de troubles du sommeil, diminution de l'appétit, diminution de l'IMC et altérations de la fréquence cardiaque.

► Le laboratoire a également fourni d'autres études non présentées en raison de leurs limites méthodologiques :

- Mise à jour d'une revue de la littérature sur les effets cardiovasculaires du méthylphénidate, des amphétamines et de l'atomoxétine dans le traitement du TDAH⁸;
- Etude de cohorte basée sur un registre italien⁹ ayant porté sur un faible nombre de patients traités par méthylphénidate (n=34);
- Revue systématique sur l'exposition in utero au méthylphénidate¹⁰.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues des cinq PSUR couvrant la période du 1^{er} novembre 2010 au 31 octobre 2015. L'exposition cumulée à ces spécialités a été estimée à 8,74 millions de patients-année depuis son lancement commercial. Parmi les principales mesures prises pour raison de sécurité, la FDA américaine a ajouté une mise en garde de classe sur les vasculopathies périphériques dont le syndrome de Raynaud, et ajouté le priapisme et la rhabdomyolyse aux effets indésirables de RITALINE. Les Autorité de Santé Canadiennes ont ajouté des mises en garde relatives aux symptômes psychotiques ou maniaques, à la suicidalité, au priapisme et aux vasculopathies périphériques. En 2015, elles ont diffusés des informations aux prescripteurs sur le priapisme et le risque de suicide.

► Les risques importants mentionnés dans la version 7.2 du PGR sont :

Risques importants identifiés

- Hypertension
- Tachycardie
- Phénomène de Raynaud
- Psychose/manie
- Hallucinations
- Anorexie
- Retard de croissance chez les enfants*
- Agressivité

⁸ Awudu GA, Besag FM. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: an update. Drug Saf. 2014 Sep;37(9):661-76.

⁹ Didoni A, Sequi M, Panei P, Bonati M. One-year prospective follow-up of pharmacological treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur J Clin Pharmacol. 2011 Oct;67(10):1061-7.

¹⁰ Dideriksen D, Pottegård A, Hallas J, Aagaard L, Damkier P. First trimester in utero exposure to methylphenidate. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2013 Feb;112(2):73-6.

	<ul style="list-style-type: none"> • Dépression
Risques importants potentiels identifiés	<ul style="list-style-type: none"> • Allongement du QT • Arythmies • Evènements ischémiques cardiaques • Cyanose • Mort subite • Troubles cérébrovasculaires • Hostilité • Tendance suicidaire • Comportements répétitifs • Migraine • Tics/Syndrome de la Tourette/dystonie • Effet sur la taille finale* • Retard de maturation sexuelle* • Dépendance/abus • Syndrome de sevrage • Diversion • Utilisation Hors-AMM • Carcinogénicité • Leucémie lymphoïde • Toxicité néonatale cardio-respiratoire • Effets sur la croissance néonatale • Cardiomyopathies
Informations manquantes	Néant

*Risques spécifiquement applicables à la population pédiatrique

► Par ailleurs, l'ANSM a publié son rapport actualisé¹¹ en avril 2017 faisant un état de lieux de l'utilisation et de la sécurité d'emploi du méthylphénidate en France. Les conclusions restent globalement inchangées depuis le premier rapport¹² publié en 2013 : « La surveillance du méthylphénidate en pharmacovigilance confirme le profil de sécurité d'emploi connu de ce produit. » et « Les données collectées n'ont globalement pas identifié de nouveau risque ». Néanmoins les dernières données de pharmacovigilance et d'addictovigilance mettent en évidence des initiations de traitement chez des adultes atteints de TDAH, utilisations hors-AMM pouvant favorisant la survenue d'évènements cardiovasculaires ou cérébrales.

► Depuis l'avis de la Commission précédent, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 07/07/11, 01/08/11, 28/08/15, 29/06/16 (cf. Annexe) et les principales modifications ont été les suivantes :

4.2 Posologie et mode d'administration

- Ajout de la nécessité de documenter les antécédents familiaux d'arythmie ventriculaire avant l'instauration de traitement.
- Ajout de précisions sur les prises tardives en soirée et le risque de difficultés d'endormissement.
- Mention de l'absence d'étude et de recommandations posologiques chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques.

4.3 Contre-indications

- Mention de la contre-indication de la prise concomitante de méthylphénidate à toute la classe des sympathomimétiques indirects et alpha y compris ceux administrés par voie nasale.

¹¹ ANSM [Internet]. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. (2017). Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b2137a9c7ec0a6113a7b8cf9c504384c.pdf

¹² ANSM [Internet]. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. (2013). Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dd1277a3867155547b4dce58fc0db00.pdf

4.4 Mises en garde spéciales et précaution d'emploi

- Mention de la non indication du méthylphénidate chez les enfants présentant des symptômes liés à des facteurs environnementaux (notamment enfants victimes de mauvais traitements) et/ou des symptômes liés à des troubles d'origine psychiatrique.
- Mention de la nécessité d'un examen par un cardiologue en cas de symptômes évocateurs de troubles cardiaques au cours du traitement par méthylphénidate.
- Mention de la nécessité de contrôle des troubles psychotiques, maniaques ou comportement à tendance suicidaire avant tout traitement du TDAH par méthylphénidate
- Mention du risque d'obstruction gastro-intestinale pour la spécialité RITALINE 10 mg, comprimé sécable (en raison de son caractère non déformable) en cas de sténose digestive connue ou dysphagie.

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

- Ajout de l'association contre-indiquée du méthylphénidate et des sympathomimétiques indirects et sympathomimétiques alpha y compris ceux administrés par voie nasale.
- Ajout de l'association déconseillée du méthylphénidate et des alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques ou vasoconstricteurs, et IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

- Mention de l'absence de données permettant de soutenir une recommandation particulière chez la femme en âge de procréer.
- Mention de l'absence de données cliniques relatives à l'impact du méthylphénidate sur la fertilité.

4.8 Effets indésirables

- Ajout des effets indésirables suivants fréquents « sensation de nervosité » ; peu fréquents « mouvements d'humeur, impatience », fréquence indéterminée « dysfonction érectile, logorrhée ».

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Addictovigilance

Les données actualisées de l'enquête nationale d'addictovigilance, confiée au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Paris débutée en 2004 en raison de signalements d'usage détourné et de prescriptions hors AMM chez l'adulte ont été présentées lors de la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM en 2017^{13,14}. Les principaux points soulevés ont été les suivants :

- une augmentation croissante du volume des ventes de méthylphénidate en officine, toutes spécialités et tous dosages confondus, depuis 2005;
- le nombre de cas signalés d'abus/dépendance avérés ou suspectés était stable entre 2013 et 2014 (38 cas respectivement chaque année), mais a augmenté entre 2014 et 2015 (50 cas en 2015);
- ces cas concernent majoritairement des hommes (79,5 %);

¹³ ANSM, Retour sur la séance du 12 janvier 2017 de la Commission des stupéfiants et psychotropes. [https://www.an-sm_site/storage/original/application/1171f3b140daf314ba01aee88f811b05.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/1171f3b140daf314ba01aee88f811b05.pdf) [accédé le 13/11/2018]

¹⁴ ANSM. Compte-rendu de séance du Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 26 mai 2016. https://www.an-sm_site/storage/original/application/c8b7c8ad1eaec2eff470707e205a3e6d.pdf [accédé le 13/11/2018]

- des troubles cardiovasculaires avec tachycardie (infarctus du myocarde, malaise avec douleurs thoraciques...);
- des troubles neuropsychiatriques (cas d'agitation/agressivité et états délirants confusionnels ou psychotiques);
- des complications inflammatoires et infectieuses liées à l'injection pour 10 cas (principalement des abcès cutanés);
- le nombre d'ordonnances falsifiées en forte augmentation entre 2014 et 2015 (8 en 2014 et 21 en 2015);
- une proportion importante de prescriptions hors AMM (15 cas en 2014 et 18 cas en 2015).

Considérant les prescriptions du méthylphénidate hors AMM, l'augmentation du nombre de cas d'abus et de détournement, les risques cardiovasculaires, neuropsychiatriques, les risques inflammatoires et infectieux liés à l'injection du méthylphénidate, la Commission des stupéfiants et psychotropes est favorable à la diffusion d'un nouveau rappel des conditions de prescription et de délivrance, précisant les différents risques chez l'adulte liés à l'abus et au détournement du méthylphénidate. »

04.4 Données de prescription et d'utilisation

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), les spécialités RITALINE ont fait l'objet de 64 688 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Le rapport actualisé 2017 de l'ANSM¹¹ mentionne les données d'utilisation du méthylphénidate en France issues du système national interrégime de l'assurance maladie (SNIIRAM). A noter que ces estimations concernent les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie (soit environ 75 % de la population française) et que par conséquent, la généralisation de ces résultats à l'ensemble de la population française doit rester prudente.

La prévalence des patients sous méthylphénidate a augmenté d'environ 4 000 patients par an (de 40 876 en 2012 à 44 175 en 2013 et 48 895 en 2014), soit une augmentation de l'ordre de 20 % entre 2012 et 2014. Près de 75 % des utilisateurs sont de sexe masculin (37 486 garçons/hommes vs 11 409 filles/femmes en 2014) avec une évolution du nombre de patients entre 2012 et 2014 similaire entre les deux sexes. Les enfants de 6 à 11 ans et les adolescents de 12 à 17 ans ont constitué la majorité des patients prévalents (respectivement 40 % pour chaque groupe).

En termes d'incidence, parmi les 17 361 patients ayant initié un traitement en 2014, les enfants de 6 à 11 ans ont représenté environ la moitié des patients (47 %). Les pourcentages d'initiation de traitement dans les autres groupes ont été : adolescents (26 %), adultes de plus de 30 ans (19 %) et jeunes adultes de 18 à 29 ans (8 %).

La durée médiane des traitements initiés entre 2008 et 2014 a été de 1,6 an avec un taux de patients sous traitement à un an ayant tendance à diminuer avec l'âge (66 % des moins de 18 ans, 39 % des 18-29 ans et 28 % des plus de 30 ans).

Malgré le rappel des conditions de prescription et délivrance fait par l'ANSM¹⁵ aux prescripteurs et pharmaciens en septembre 2012, en particulier sur la prescription initiale et les renouvellements annuels réglementairement réservés aux spécialistes hospitaliers et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (et centres du sommeil pour RITALINE 10 mg); les primo-prescriptions effectuées en 2014 ont été réalisées dans deux tiers des cas (69 %) par des médecins hospitaliers conformément aux recommandations et dans un tiers des cas (31 %) par des médecins libéraux parmi lesquels 47 % de médecins généralistes et 53 % de spécialistes¹⁶.

¹⁵<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methylphenidate-Rappel-des-conditions-de-prescription-de-delivrance-et-de-surveillance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

¹⁶ Les spécialités médicales mentionnées sont : la psychiatrie (21%), la pédiatrie (14%), la neurologie (13%) et autres (5%).

04.5 Stratégie thérapeutique

4.5.1 TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes

Les données acquises de la science sur le TDAH chez les enfants et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{17,18}.

La prise en charge du TDAH est multimodale et comprend plusieurs types de thérapeutiques à combiner en fonction du patient et associant des approches éducatives, familiales, rééducatives, psychothérapeutiques et médicamenteuses.

Le méthylphénidate est une option thérapeutique de deuxième ligne dans la prise en charge du TDAH indiquée lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Les données sur son efficacité et sa sécurité d'emploi à long terme restent limitées. Lorsqu'un traitement par méthylphénidate est envisagé, il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie.

La Commission réitère l'importance du respect strict de l'indication de l'AMM. Il conviendra d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement au long cours par méthylphénidate en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci.

4.5.2 Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans (RITALINE comprimé)

Le méthylphénidate conserve une place en seconde intention dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans¹⁹.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 3 octobre 2012, la place de RITALINE et RITALINE LP dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹⁷ NICE (Internet). Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. (2013). Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg72/chapter/1-guidance>

¹⁸ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/tdah_argumentaire.pdf

¹⁹ Billiard M et al. Management of narcolepsy in adults. Chapter 38. European handbook of neurological management: Volume 1, 2nd edition. 2011.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 3 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes

- ▶ Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) peut entraîner une altération importante des relations interpersonnelles et de l'intégration scolaire et donc de la qualité de vie du patient et de son entourage.
- ▶ Les spécialités à base de méthylphénidate entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.
- ▶ Il existe plusieurs spécialités à base de méthylphénidate, à libération prolongée ou immédiate.
- ▶ La prise en charge du TDAH est globale. Elle comprend en premier lieu des mesures psychologiques, éducatives et sociales qui si elles s'avèrent réellement insuffisantes peuvent être associées, en deuxième intention, à du méthylphénidate.

Le service médical rendu par les spécialités RITALINE LP et RITALINE reste important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante.

La Commission réitère que la prescription de méthylphénidate doit respecter strictement l'indication autorisée par l'AMM et ne concerner que les TDAH, à l'exclusion des autres troubles du comportement. Le diagnostic de TDAH 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 de l'enfant.

La Commission prend acte des effets indésirables du méthylphénidate et reste préoccupée par ses effets à court et à long terme, particulièrement par ceux liés à sa structure amphétaminique.

5.1.2 Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans (RITALINE comprimé sécable)

- ▶ La narcolepsie avec ou sans cataplexie est une maladie chronique invalidante présentant des répercussions sur la vie personnelle et socio-professionnelle des patients.
- ▶ RITALINE comprimé entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de seconde intention en cas d'inefficacité du modafinil.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.

La Commission de la transparence considère que le service médical rendu par RITALINE comprimé sécable reste important dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription des spécialités RITALINE et RITALINE LP sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Le méthylphénidate relève de la réglementation des stupéfiants.

Les conditionnements de RITALINE (boîte de 30) et RITALINE LP (boîte de 28) ne sont pas adaptés :

- RITALINE 10 mg, comprimé sécable : une boîte contient 30 comprimés regroupés en 3 blisters. Le numéro de lot et la date de péremption de la boîte ne sont inscrits que sur une extrémité de chaque blister ce qui est problématique lorsque le pharmacien doit procéder au déconditionnement.
- RITALINE LP 20 mg, 30 mg, 40 mg gélule en boîte de 28 : les comprimés/gélules sont regroupés dans un flacon qui contient un ou deux dessiccants en contact direct avec le contenu et fermé par un bouchon « sécurité enfant ». Ce conditionnement en vrac ne permet pas de garantir la conservation, la sécurité et l'identification appropriée du médicament en cas de déconditionnement.

06 ANNEXE : TABLEAUX COMPARATIFS DES RCP DE RITALINE SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

Tableau 1. Modifications communes à toutes les formes de RITALINE (gélules LP et comprimés sécables)

	Ancienne version du RCP (Rectificatif du 07.07.11)	AMM en vigueur
Posologie et mode d'administration	<p>[...]</p> <p>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).</p> <p>[...]</p> <p><i>Posologie</i></p> <p>L'efficacité dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité a été prouvée à partir d'une posologie de 0,3 mg/kg/j.</p> <p>La posologie sera progressive et adaptée à chaque enfant :</p> <p>Le traitement sera initié avec la forme RITALINE 10 mg comprimé : commencer le traitement par de faibles doses : ½ comprimé à 10 mg, 1 à 2 fois par jour (par exemple au petit déjeuner et au repas de midi).</p> <ul style="list-style-type: none"> [...] 	<p>[...]</p> <p>Une anamnèse complète devra documenter :</p> <ul style="list-style-type: none"> les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés, médicaux et psychiatriques, antérieurs et actuels, les antécédents familiaux d'arythmie ventriculaire, de mort subite notamment d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué. <p>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).</p> <p>[...]</p> <p>L'efficacité dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité a été prouvée à partir d'une posologie de 0,3 mg/kg/j.</p> <p>La posologie sera progressive et adaptée à chaque enfant:</p> <ul style="list-style-type: none"> Le traitement sera instauré avec la forme RITALINE 10 mg, comprimé sécable : commencer le traitement par de faibles doses : 1/2 comprimé à 10 mg, 1 à 2 fois par jour (par exemple au petit déjeuner et au repas de midi). Il est préférable de ne pas administrer de méthylphénidate dans les 4 heures qui précèdent le coucher pour éviter les problèmes d'endormissement. Cependant, si les effets du médicament se dissipent trop tôt avant le coucher, il existe un risque de nervosité et d'insomnie. L'administration d'une faible dose dans la soirée peut permettre de résoudre ce problème. Les avantages et les inconvénients de l'administration de cette faible dose en soirée pour faciliter l'endormissement doivent être considérés. [...] <p>Une fois la posologie optimale de méthylphénidate atteinte (par exemple: 20 mg/jour), un passage de la forme RITALINE comprimé</p>

	<p>Une fois la posologie optimale de méthylphénidate atteinte (par exemple : 20 mg/jour), un passage de la forme RITALINE comprimé à la forme RITALINE L.P., gélule à libération prolongée est approprié (voir paragraphe « Mode d'administration »).</p> <p>RITALINE L.P., administré en une dose unique, possède une biodisponibilité (ASC) comparable à celle de la même dose totale de RITALINE comprimé administré bi quotidiennement (matin et midi).</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p>	<p>sécable à la forme RITALINE L.P., gélule à libération prolongée est approprié (voir paragraphe « Mode d'administration »).</p> <p>RITALINE L.P., administrée en une dose unique, possède une biodisponibilité (ASC) comparable à celle de la même dose totale de RITALINE comprimé sécable administré bi quotidiennement (matin et midi).</p> <p>[...]</p> <p>Insuffisants rénaux</p> <p>Aucune étude n'a été réalisée avec le méthylphénidate chez des patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).</p> <p>Insuffisants hépatiques</p> <p>Aucune étude n'a été réalisée avec le méthylphénidate chez des patients insuffisants hépatiques.</p> <p>[...]</p>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité connue au méthylphénidate ou à l'un des excipients. • Glaucome. • Phéochromocytome. • En cas de traitement par les inhibiteurs irréversibles non sélectifs de la mono-amine-oxydase (IMAO) et également 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).[...] 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant les 14 jours suivant leur arrêt, en raison du risque de survenue de poussées hypertensives (voir rubrique 4.5). • En cas de traitement par d'autres sympathomimétiques indirects ou des sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (voir rubrique 4.5). [...]
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>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</p> <p>[...]</p> <p><u>Etat cardiovasculaire</u></p> <p>Les patients chez lesquels un traitement par psychostimulants est</p>	<p>Le méthylphénidate n'est pas indiqué chez les enfants présentant des symptômes liés à des facteurs environnementaux (notamment enfants victimes de mauvais traitements) et/ou des symptômes liés à des troubles d'origine psychiatrique, y compris psychotiques.</p> <p>Le traitement par 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.</p> <p>[...]</p> <p><u>Etat cardiovasculaire</u></p> <p>Les patients chez lesquels un traitement par psychostimulants est</p>

envisagé devront être soigneusement interrogés quant à leur antécédents (y inclus 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. [...]

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

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

Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des 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 cardiovasculaires sévères.

[...]

Troubles psychiatriques

envisagé devront être soigneusement interrogés quant à leurs antécédents (y compris leurs antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexplicée ou d'arythmie maligne ou d'arythmie ventriculaire) et être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. [...]

Les patients qui développeraient des symptômes évocateurs de troubles cardiaques au cours du traitement par méthylphénidate devront être examinés rapidement par un cardiologue.

L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans l'hypertension sévère et 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, le méthylphénidate n'est pas recommandé 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 du méthylphénidate peut être associé à une mort subite ou à d'autres événements cardiovasculaires sévères.

[...]

Troubles psychiatriques

	<p>Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants.</p> <p>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. [...]</p> <p><u>Agressivité ou comportement hostile</u> L'administration de psychostimulants peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile.</p> <p>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. [...]</p> <p><u>Surveillance hématologique</u> 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.</p>	<p>Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. Les antécédents personnels et familiaux de troubles psychiatriques doivent être systématiquement recherchés avant de débiter un traitement par méthylphénidate (voir rubrique 4.2).</p> <p>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.</p> <p>En cas de psychose aiguë, manie aiguë ou tendance suicidaire aiguë, un traitement du TDAH par méthylphénidate, ne doit pas être mis en place avant que ces troubles ne soient contrôlés par un traitement approprié. [...]</p> <p>Agressivité ou comportement hostile L'administration de méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile. Néanmoins, l'agressivité peut être liée au TDAH et la relation de causalité au traitement est dans ce cas difficile à évaluer.</p> <p>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 baisse de dosage peut être appropriée. L'interruption du traitement pourra être envisagée. [...]</p> <p><u>Surveillance hématologique</u> 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. En cas de troubles hématologiques, des mesures appropriées devront être prises.</p>
<p>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes</p>	<p>[...]</p> <p><u>Interactions pharmacodynamiques</u> <i>Antihypertenseurs</i> Le méthylphénidate peut diminuer l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.</p>	<p>[...]</p> <p><u>Interactions pharmacodynamiques</u> <u>Associations contre-indiquées</u></p>

<p>d'interactions</p>	<p><u>Utilisation concomitante de médicaments augmentant la tension artérielle</u> 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).</p> <p><u>Consommation d'alcool</u> 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.</p> <p><u>Utilisation d'agents anesthésiques halogénés</u> 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.</p> <p><u>Utilisation d'agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (ex. clonidine)</u> 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. [...]</p>	<p>+ Autres sympathomimétiques indirects et sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p>+ IMAO irréversibles Hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.</p> <p>Associations déconseillées</p> <p>+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques ou vasoconstricteurs, et IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ Anesthésiques halogénés Il existe un risque de poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (ex. clonidine) La sécurité d'emploi à long terme du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes alpha-2-adrénergiques centraux n'a pas été évaluée de manière systématique.</p> <p>+ Antihypertenseurs Le méthylphénidate peut diminuer l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.</p> <p>+ Médicaments augmentant la pression 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). [...]</p>
-----------------------	---	---

Fertilité, grossesse et allaitement	[...]	<p>Femmes en âge d'avoir des enfants</p> <p>Il n'existe pas de données permettant de soutenir une recommandation particulière concernant les femmes en âge d'avoir des enfants. [...]</p> <p>Fertilité</p> <p>Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du méthylphénidate sur la fertilité chez l'Homme. Chez l'animal, le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction, ni la fertilité à des doses correspondantes à de faibles multiples de la dose recommandée en clinique (voir rubrique 5.3).</p>
Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>RITALINE a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p> <p>Le méthylphénidate peut provoquer des sensations vertigineuses, une somnolence ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou une vision floue, ainsi que des hallucinations et autres effets indésirables affectant le système nerveux central (voir rubrique 4.8).</p> <p>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.</p>
Effets indésirables	<p>La liste ci-dessous présente tous les événements indésirables (EI) rapportés au cours des études cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de RITALINE LP 30 mg ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec RITALINE LP 30 mg 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • très fréquent (≥ 1/10) • fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) • peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) • rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) 	<p>La liste ci-dessous présente tous les événements indésirables (EI) rapportés au cours des études cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de RITALINE L.P. 30 mg, gélule à libération prolongée ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec RITALINE L.P. 30 mg, gélule à libération prolongée 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.</p> <p>Les effets indésirables (tableau 1) sont présentés par classes de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont rangés par fréquence, du plus fréquent au moins fréquent. De plus, les catégories de fréquence sont déterminées selon la convention suivante :</p> <p>très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000,</p>

- très rare (< 1/10 000)
- inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

[...]

Troubles psychiatriques*

[...]

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 préexistant ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, hypervigilance, troubles du sommeil.

Rare : manie*, désorientation, troubles de la libido.

Très rare : comportement suicidaire (y compris suicide), état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie, comportement répétitifs, idées fixes.

Inconnu : délires*, troubles de la pensée*, état confusionnel, 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

[...]

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).

Inconnu : troubles cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine.

[...]

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, diarrhée, nausée, gêne épigastrique et vomissements, sécheresse buccale.

Peu fréquent : constipation.

[...]

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : gynécomastie.

< 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés avec RITALINE et issus des études cliniques, des notifications spontanées et de la littérature.

[...]

Affections psychiatriques*

[...]

Peu fréquent : troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, mouvements d'humeur, impatiences, pleurs, tics*, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, hypervigilance, troubles du sommeil.

Rare : manie*, désorientation, troubles de la libido.

Très rare : comportement suicidaire (y compris suicide) *, état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie, comportement répétitifs, idées fixes.

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.

Affections du système nerveux

[...]

Fréquence indéterminée : troubles cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine.

De très rares cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été rapportés ; les cas étaient mal documentés et dans la plupart de ces cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair.

[...]

	<p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Fréquent : pyrexie, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant*. Peu fréquent : douleur thoracique, fatigue. Très rare : mort subite d'origine cardiaque*. Inconnu : gêne thoracique, hyperthermie. [...]</p>	<p><u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : douleurs abdominales, diarrhée, nausée, gêne épigastrique et vomissements. Ces événements se manifestent généralement au début du traitement et peuvent être soulagés par la prise concomitante de nourriture. Sécheresse buccale. Peu fréquent : constipation. [...]</p> <p><u>Affections des organes de reproduction et du sein</u> Rare : gynécomastie. Fréquence indéterminée : dysfonction érectile.</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Fréquent : pyrexie, sensation de nervosité, 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. [...]</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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.ansm.sante.fr.</p>
<p>Surdosage</p>	<p>Le retard de libération de méthylphénidate à partir de la formulation devra être pris en compte lors du traitement d'un surdosage. [...] <u>Traitement</u> Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage au méthylphénidate.</p>	<p>Le retard de libération de méthylphénidate pour les formulations à libération prolongée devra être pris en compte lors du traitement d'un surdosage. [...] <u>Traitement</u> Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage au méthylphénidate. Le médecin qui prend en charge un tel surdosage doit garder à l'esprit</p>

[...]	qu'une seconde libération de méthylphénidate aura lieu environ 4 heures après l'administration de la forme à libération prolongée de RITALINE L.P.. [...]
-------	--

Tableau 2. Modifications spécifiques à RITALINE 10 mg, comprimés sécables :

	Ancienne version du RCP (Rectificatif du 07.07.11)	AMM en vigueur
Dénomination du médicament	RITALINE 10 mg, comprimé	RITALINE 10 mg, comprimé sécable
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi		<p>Risque d'obstruction gastro-intestinale</p> <p>En raison du caractère non déformable de RITALINE 10 mg, comprimé sécable, et puisque ce comprimé sécable ne subit pas de modification notable de sa forme dans le tube digestif, RITALINE 10 mg, comprimé sécable ne doit généralement pas être administré chez des patients qui présentent des sténoses digestives sévères préexistantes (de nature pathologique ou iatrogène) ou chez des patients atteints de dysphagie ou éprouvant une difficulté importante à avaler des comprimés. De rares cas de symptômes d'obstruction gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients présentant des sténoses digestives connues qui avaient pris des médicaments de formulation non déformable et à libération prolongée.</p>

Tableau 3. Modifications spécifiques aux formes LP de RITALINE (10, 20, 30, 40 mg gélule LP) :

	Ancienne version du RCP (Rectificatif du 07.07.11)	AMM en vigueur
Posologie et mode d'administration		<p>RITALINE L.P. ne doit pas être pris trop tard dans la matinée puisqu'il peut être à l'origine de trouble du sommeil.</p> <p>Si l'effet du médicament se dissipe trop tôt en fin d'après-midi ou dans la soirée, des troubles du comportement et des difficultés d'endormissement peuvent réapparaître. Le recours à une faible dose de RITALINE à libération immédiate en fin de journée peut permettre de résoudre ces troubles. Dans ce cas, l'administration de deux doses quotidiennes de la forme à libération immédiate de méthylphénidate devra être considérée. Les avantages et les inconvénients de l'administration d'une faible dose le soir doivent être considérés pour faciliter l'endormissement.</p> <p>Le traitement ne devrait pas être poursuivi avec RITALINE L.P. si une dose supplémentaire de méthylphénidate à libération immédiate devient nécessaire, sauf s'il est déjà connu que cette même dose supplémentaire était déjà nécessaire dans le cadre d'un traitement avec un comprimé à libération immédiate administré le matin et le midi.</p> <p>Le traitement permettant un contrôle satisfaisant des symptômes avec la plus petite dose quotidienne devrait être choisi.</p>
Propriétés pharmacodynamiques	<p>Classe pharmacothérapeutique : PSYCHOSTIMULANT, Sympathomimétiques d'Action Centrale, Code ATC : N06BA04 (N : système nerveux central).</p> <p>Le méthylphénidate est un racémique composé de 1:1 méthylphénidate (d-MPH) et l-méthylphénidate (l-MPH).</p> <p>Le l-énantiomère est probablement inactif pharmacologiquement. Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central. C'est un sympathomimétique indirect. Il augmenterait la concentration des monoamines (dopamine et noradrénaline) dans la fente synaptique.</p> <p>La relation entre ce mode d'action et l'effet clinique chez l'Homme n'est pas encore complètement élucidée, mais on suppose que l'effet est dû à l'activation de la formation réticulée du tronc cérébral, ainsi que du cortex.</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : PSYCHOANALEPTIQUES, Sympathomimétiques d'Action Centrale, Code ATC : N06BA04 (N : système nerveux central).</p> <p>Mécanisme d'action</p> <p>Le méthylphénidate est un racémique composé de 1:1 d-méthylphénidate (d-MPH) et l-méthylphénidate (l-MPH).</p> <p>Le l-énantiomère est probablement inactif pharmacologiquement.</p> <p>Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central. Son mode d'action chez l'Homme n'est pas complètement élucidé, mais ses effets stimulants pourraient s'expliquer par une inhibition de la recapture de la dopamine dans le striatum, sans déclencher la libération de dopamine. C'est un sympathomimétique indirect. Il augmenterait la concentration des monoamines (dopamine et noradrénaline) dans la fente synaptique.</p> <p>La relation entre ce mode d'action et l'effet clinique chez l'Homme n'est</p>

pas encore complètement élucidée, mais on suppose que l'effet est dû à l'activation de la formation réticulée du tronc cérébral, ainsi que du cortex.

Efficacité et sécurité clinique

Etudes cliniques

RITALINE L.P. a été évalué au cours d'un essai clinique en groupes parallèles, contrôlé *versus* placebo, en double aveugle et randomisé, mené chez 134 enfants âgés de 6 à 12 ans avec un diagnostic de Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) établi selon les critères de DSM-IV. Ces enfants ont reçu une dose unique quotidienne, le matin, comprise entre 10 et 40 mg/jour de RITALINE L.P. ou un placebo, pendant plus de 2 semaines. La dose optimale pour chaque patient a été déterminée dans la phase de titration de l'étude, avant la randomisation.

Le critère principal d'efficacité était la variation entre le score initial et le score final de la sous-échelle d'évaluation du TDAH-DSM-IV utilisé par les enseignants (CADS-T : Conner's ADHD DSM-IV –Teachers).

La sous-échelle CADS-T évalue les symptômes d'hyperactivité et d'inattention.

L'analyse du critère principal d'efficacité a montré une différence significative en faveur de RITALINE L.P. ($p < 0.0001$). Un effet thérapeutique statistiquement significatif de RITALINE L.P. versus placebo a également été obtenu lors de l'analyse de tous les critères secondaires d'efficacité, et lors de deux analyses post-hoc réalisées en fonction des sous-types de TDAH (type combiné et type inattentif).

Les résultats d'analyses du critère principal et des critères secondaires sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau I : Sous-échelles du TDAH-DSM-IV utilisés par les parents (CADS-P) et les enseignants (CADS-T) : variation par rapport à la valeur de base

(population ITT, analyse LOCF : Last Observation Carried Forward : dernière observation rapportée).

	RITALINE L.P.		Placebo		
	n	Différence moyenne ¹ (ET ²)	n	Différence moyenne ¹ (ET ²)	p-value

		<table border="1"> <tr> <td>Sous-Echelle CADS-T</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>62³</td> <td>10.7 (15.7)</td> <td>70³</td> <td>-2.8 (10.6)</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>Type Inattentif</td> <td>62</td> <td>5.3 (8.25)</td> <td>70</td> <td>-1.5 (5.67)</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>Type Hyperactif-Impulsif</td> <td>62</td> <td>5.4 (7.95)</td> <td>70</td> <td>-1.3 (5.93)</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>Sous-Echelle CADS-P</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>63</td> <td>6.3 (13.5)</td> <td>70</td> <td>0.5 (13.55)</td> <td>0.0043</td> </tr> <tr> <td>Type Inattentif</td> <td>63</td> <td>2.8 (7.28)</td> <td>70</td> <td>0.2 (6.4)</td> <td>0.0213</td> </tr> <tr> <td>Type Hyperactif-Impulsif</td> <td>63</td> <td>3.5 (6.87)</td> <td>70</td> <td>0.3 (7.66)</td> <td>0.0015</td> </tr> <tr> <td colspan="6"> ¹score à la fin de la période « placebo washout » moins le score final ²Ecart Type ³pour deux patients (un dans chaque groupe de traitement), les valeurs de CADS-T n'étaient pas disponibles au tout début de l'étude mais l'ont été après randomisation. Ces patients n'ont donc pas été inclus dans les statistiques descriptives. </td> </tr> </table>	Sous-Echelle CADS-T						Total	62 ³	10.7 (15.7)	70 ³	-2.8 (10.6)	< 0.0001	Type Inattentif	62	5.3 (8.25)	70	-1.5 (5.67)	< 0.0001	Type Hyperactif-Impulsif	62	5.4 (7.95)	70	-1.3 (5.93)	< 0.0001	Sous-Echelle CADS-P						Total	63	6.3 (13.5)	70	0.5 (13.55)	0.0043	Type Inattentif	63	2.8 (7.28)	70	0.2 (6.4)	0.0213	Type Hyperactif-Impulsif	63	3.5 (6.87)	70	0.3 (7.66)	0.0015	¹ score à la fin de la période « placebo washout » moins le score final ² Ecart Type ³ pour deux patients (un dans chaque groupe de traitement), les valeurs de CADS-T n'étaient pas disponibles au tout début de l'étude mais l'ont été après randomisation. Ces patients n'ont donc pas été inclus dans les statistiques descriptives.						
Sous-Echelle CADS-T																																																									
Total	62 ³	10.7 (15.7)	70 ³	-2.8 (10.6)	< 0.0001																																																				
Type Inattentif	62	5.3 (8.25)	70	-1.5 (5.67)	< 0.0001																																																				
Type Hyperactif-Impulsif	62	5.4 (7.95)	70	-1.3 (5.93)	< 0.0001																																																				
Sous-Echelle CADS-P																																																									
Total	63	6.3 (13.5)	70	0.5 (13.55)	0.0043																																																				
Type Inattentif	63	2.8 (7.28)	70	0.2 (6.4)	0.0213																																																				
Type Hyperactif-Impulsif	63	3.5 (6.87)	70	0.3 (7.66)	0.0015																																																				
¹ score à la fin de la période « placebo washout » moins le score final ² Ecart Type ³ pour deux patients (un dans chaque groupe de traitement), les valeurs de CADS-T n'étaient pas disponibles au tout début de l'étude mais l'ont été après randomisation. Ces patients n'ont donc pas été inclus dans les statistiques descriptives.																																																									
Propriétés pharmacocinétiques	<p>Absorption</p> <p>Après administration orale, le méthylphénidate est absorbé rapidement et presque complètement. Compte tenu d'un important effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité systémique n'atteint qu'environ 30% (11-51%) de la dose. La prise concomitante de nourriture n'a pas d'effet sur l'absorption.</p> <p>Des concentrations plasmatiques maximales d'environ 40 nmol/l (11 ng/ml) en moyenne sont atteintes 2 heures après l'administration de 0,30 mg/kg.</p> <p>Cependant les concentrations plasmatiques maximales varient notablement d'une personne à l'autre. Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) ainsi que les</p>	<p>Absorption</p> <p>La prise orale de RITALINE L.P., chez des enfants présentant des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité et chez des adultes, a montré que le méthylphénidate était rapidement absorbé. Une seconde absorption intervient environ 4 heures après la prise.</p> <p>Ainsi le profil de concentration plasmatique du méthylphénidate en fonction du temps, présente 2 pics distincts espacés par environ 4 heures d'intervalle.</p> <p>RITALINE L.P., administrée en une dose unique, possède une biodisponibilité comparable à celle de la même dose totale de RITALINE comprimé sécable administré bi-quotidiennement (matin et midi).</p>																																																							

	<p>concentrations plasmatiques maximales sont proportionnelles à la dose administrée.</p>	<p>Les fluctuations journalières des concentrations plasmatiques de méthylphénidate sont moindres pour RITALINE L.P. en une prise quotidienne que pour RITALINE comprimé sécable en 2 prises par jour.</p> <p>RITALINE L.P. peut être prise pendant ou en dehors du repas. Il n'y a pas de différence significative au niveau de la pharmacocinétique lors d'une prise de RITALINE L.P. avec un petit déjeuner riche en graisses que lors d'une prise de RITALINE L.P. à jeun.</p> <p>Aucune libération soudaine de la totalité du méthylphénidate contenu dans RITALINE L.P. n'a été mise en évidence lors d'une prise en présence ou en l'absence de nourriture.</p> <p>Pour les patients incapables d'avaler la gélule de RITALINE L.P., la gélule peut être ouverte afin d'en mélanger le contenu avec un peu de nourriture (voir rubrique 4.2).</p> <p>[...]</p> <p>Populations spéciales</p> <p>Effet de l'âge : La pharmacocinétique du méthylphénidate ne présente pas de différence apparente entre les enfants hyperactifs et les adultes sains.</p>
--	---	--