

TDAH : Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité

QUASYM[®] LP

Chlorhydrate de méthylphénidate
Gélules à libération modifiée

Le seul méthylphénidate LP
avec un ratio 30:70⁽¹⁾

Sa prescription
en pratique

Le RCP doit être consulté avant la prescription. Il est nécessaire de procéder à une évaluation avant la prescription et d'assurer un suivi de tous les patients traités par un méthylphénidate. 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.⁽²⁾

1/ Avis de la Commission de transparence sur Quasym[®] LP 10mg, 20mg, 30mg,
10 Mars 2010. Haute Autorité de Santé.

2/ RCP Quasym[®] LP

QUASYM[®] LP
Chlorhydrate de méthylphénidate
Gélules à libération modifiée

En pratique

Les bénéfices du ratio
30:70 en 1 seule prise

1 Prise
par jour ⁽²⁾

Pour améliorer l'observance
et éviter la stigmatisation
de l'enfant ⁽¹⁾



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 ⁽²⁾

Rapidité d'action

30%
de méthylphénidate
à libération immédiate

et

Activité prolongée

70%
de méthylphénidate
à libération prolongée

Le seul
méthylphénidate LP
avec un ratio 30:70 ⁽¹⁾

1/ Avis de la Commission de transparence sur Quasym[®] LP 10mg, 20mg, 30mg,
10 Mars 2010. Haute Autorité de Santé.

2/ RCP Quasym[®] LP

QUASYM[®] LP
Chlorhydrate de méthylphénidate
Gélules à libération modifiée

En pratique

Initiation
simple ⁽²⁾

Initiation avec
10 mg ⁽²⁾

**1^{ère} spécialité
de MPH LP
dosée à 10 mg
pour l'initiation** ^{*(1)}



* À la place de 5 mg de méthylphénidate, deux fois par jour, si le médecin considère qu'une administration deux fois par jour est impossible ⁽²⁾

Enfants non traités
par du méthylphénidate

- Quasym[®] LP 10 mg administré une fois par jour peut être utilisé dès le début du traitement*.
- Il est nécessaire d'ajuster soigneusement la posologie en début de traitement.

Enfants déjà traités
par du méthylphénidate LI

Ils peuvent être orientés vers Quasym[®] LP en conservant une dose journalière équivalente.

Le seul
méthylphénidate LP
avec un ratio 30:70 ⁽¹⁾

1/ Avis de la Commission de transparence sur Quasym[®] LP 10mg, 20mg, 30mg,
10 Mars 2010. Haute Autorité de Santé.
2/ RCP Quasym[®] LP



QUASYM[®] LP

 Chlorhydrate de méthylphénidate

 Gélules à libération modifiée

En pratique

Adaptation de la posologie⁽²⁾

de 10*
à 60 mg
/jour



Dose journalière minimale	A privilégier
Augmentation de la posologie	Par palier de 5 à 10 mg de méthylphénidate LI par semaine, si besoin, en fonction de la tolérance et de l'efficacité observées
Posologie maximale	60 mg/jour

10 mg



20 mg



30 mg



* À la place de 5 mg de méthylphénidate, deux fois par jour, si le médecin considère qu'une administration deux fois par jour est impossible⁽²⁾

Le seul
méthylphénidate LP
avec un ratio 30:70⁽¹⁾

1/ Avis de la Commission de transparence sur Quasym[®] LP 10mg, 20mg, 30mg, 10 Mars 2010. Haute Autorité de Santé.
2/ RCP Quasym[®] LP

QUASYM[®] LP
Chlorhydrate de méthylphénidate
Gélules à libération modifiée

En pratique

Administration **simple** ⁽²⁾

Les gélules de
Quasym[®] LP
peuvent être
ouvertes

Quasym[®] LP doit être pris le matin

2 options :

- Les gélules peuvent être avalées telles quelles avec une boisson
- La gélule peut également être ouverte et son contenu dispersé dans une cuillère de compote de pomme à absorber immédiatement, suivi d'un verre de liquide (eau).



À noter :
La gélule ou son contenu ne doivent pas être écrasés ou croqués

Le seul
méthylphénidate LP
avec un ratio 30:70 ⁽¹⁾

1/ Avis de la Commission de transparence sur Quasym[®] LP 10mg, 20mg, 30mg,
10 Mars 2010. Haute Autorité de Santé.
2/ RCP Quasym[®] LP

QUASYM[®] LP

Chlorhydrate de méthylphénidate
Gélules à libération modifiée

En pratique

Une **prescription** et une **délivrance** clairement définies ⁽³⁾

Règles de prescription ^(1,3)



- Prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie, et pédiatrie.
- Prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours.
- Prescription initiale hospitalière valide pour un an seulement.
- Renouvellement possible par tout médecin dans la période intermédiaire.
- Obtention en pharmacie sur présentation de la prescription hospitalière ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée d'une prescription hospitalière datant de moins de 1 an.
- Stupéfiant.

Le seul
méthylphénidate LP
avec un ratio 30:70 ⁽¹⁾

1/ Avis de la Commission de transparence sur
Quasym[®] LP 10mg, 20mg, 30mg, 10 Mars 2010.
Haute Autorité de Santé.
3/ www.meddispar.fr

Profil de tolérance ⁽²⁾

Dépistage avant traitement

Avant de prescrire le méthylphénidate, il est nécessaire d'effectuer une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire et psychiatrique du patient ainsi que de son poids et de sa taille.

Surveillance continue

La croissance, l'état psychiatrique et cardiovasculaire doivent être évalués au moins tous les 6 mois. Il convient aussi de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

Utilisation prolongée (plus de douze 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 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).

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.

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.

Effets indésirables

Très fréquent ($\geq 1/10$) : insomnie, nervosité, céphalée.

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : Rhinopharyngite, anorexie, diminution de l'appétit, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant, labilité émotionnelle, agressivité, agitation, anxiété, dépression, irritabilité, comportement anormal, bruxisme, vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence, arythmie, palpitations, tachycardie, hypertension, toux, douleur pharyngolaryngée, douleurs abdominales, diarrhée, nausée, gêne épigastrique et vomissements, sécheresse buccale, alopecie, prurit, rash, urticaire, arthralgie, pyrexie, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant, modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation), perte de poids.

Merci de vous référer au RCP pour les effets indésirables peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rares ($< 1/10000$), non connus (ne peuvent être estimés à partir des données disponibles).

Avant la prescription, se rapporter au RCP du produit pour les particularités relatives à **l'état cardiovasculaire, mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes, troubles vasculaires cérébraux, troubles psychiatriques, tendances suicidaires, tics, anxiété, agitation ou tension psychique, formes de trouble bipolaire, croissance, convulsions, abus, mésusage et usage détourné, et sevrage.**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : QUASYM L.P. 10 mg, 20 mg et 30 mg, gélules à libération modifiée. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** QUASYM L.P. 10 mg, gélule à libération modifiée : chaque gélule contient 10 mg de chlorhydrate de méthylphénidate correspondant à 8,65 mg de méthylphénidate. QUASYM L.P. 20 mg, gélule à libération modifiée : chaque gélule contient 20 mg de chlorhydrate de méthylphénidate correspondant à 17,30 mg de méthylphénidate. QUASYM L.P. 30 mg, gélule à libération modifiée : chaque gélule contient 30 mg de chlorhydrate de méthylphénidate correspondant à 25,94 mg de méthylphénidate. Excipient : QUASYM L.P. 10 mg, gélule à libération modifiée : 45 mg de saccharose par gélule. QUASYM L.P. 20 mg, gélule à libération modifiée : 90 mg de saccharose par gélule. QUASYM L.P. 30 mg, gélule à libération modifiée : 135 mg de saccharose par gélule. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE : Gélule à libération modifiée. QUASYM L.P. 10 mg, gélule à libération modifiée : la gélule est constituée d'une partie opaque de couleur vert foncé avec la mention « UCB 579 » en blanc et d'un corps de couleur blanche sur lequel est indiqué « 10 mg » en noir. QUASYM L.P. 20 mg, gélule à libération modifiée : la gélule est constituée d'une partie opaque de couleur bleue avec la mention « UCB 580 » en blanc et d'un corps de couleur blanche sur lequel est indiqué « 20 mg » en noir. QUASYM L.P. 30 mg, gélule à libération modifiée : la gélule est constituée d'une partie opaque de couleur brun-rouge avec la mention « UCB 581 » en blanc et d'un corps de couleur blanche sur lequel est indiqué « 30 mg » en noir.

4. DONNÉES 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. **Enfants (âgés de 6 ans et plus) 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 inexplicé ; de plus, le poids et la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance (voir rubrique 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 pré-existants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate. **Titrage :** 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 deux 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 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 (MAO) 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 vasculite 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 des 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 inexplicable 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 être ensuite 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 inexplicable, 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 du 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). 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 vasculite 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 des 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 de 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 de 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 chez 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 épiléptogène chez les patients ayant des antécédents de convulsions, chez les patients ayant présenté des anomalies de l'EEG en l'absence de convulsions et rarement chez des patients sans antécédents de convulsions ni anomalies de l'EEG. En cas d'augmentation de la fréquence des convulsions ou d'apparition de convulsions, le traitement par méthylphénidate devra être arrêté. **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, associés 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 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 l'utilisation abusive de méthylphénidate, en raison d'un risque d'apparition d'une dépression sévère. **Fatigue :** Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement d'états de fatigue normaux. **Excipients : intolérance au saccharose :** 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.

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 immunosais.

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 d'un 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 périopératoire. 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 est les antidépresseurs tricycliques) ou avec les antagonistes de la dopamine (y compris les antipsychotiques). **4.6. Grossesse et allaitement : Grossesse :** Les données sur l'utilisation du méthylphénidate chez la femme enceinte sont limitées. Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment de tachycardies et des détresses respiratoires fœtales, ont été rapportés dans le cadre des notifications spontanées. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence qu'une toxicité du méthylphénidate sur la reproduction à doses materno-toxiques (voir rubrique 5.3). L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si le médecin considère que le 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. Il convient de décider d'arrêter l'allaitement ou s'abstenir/interrompre le traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère. **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 la 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 (E) 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 E 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$), non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes / Fréquence	Réactions indésirables aux médicaments (*Voir rubrique 4.4)
Infections et infestations	
• Fréquent :	Rhinopharyngite.
Affections hématologiques et du système lymphatique	
• Très rare :	Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique.
• Fréquence indéterminée :	Pancytopenie.

Classe de systèmes d'organes / Fréquence	Réactions indésirables aux médicaments (*Voir rubrique 4.4)
Affections du système immunitaire • Peu fréquent :	Réactions d'hypersensibilité telles que : œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème 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 : • Fréquent : • Peu fréquent : • Rare : • Très rare : • Fréquence indéterminée :	Insomnie, nervosité. Anorexie, labilité émotionnelle, agressivité*, agitation*, anxiété*, dépression*, irritabilité, comportement anormal, bruxisme. Troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, mouvements d'humeur, agitation, pleurs, tics, aggravation des tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, hypervigilance, troubles du sommeil. Manie*, désorientation, trouble de la libido. Comportement suicidaire (y compris suicide), état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie, comportements répétitifs, idées fixes. Délires*, trouble 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 • Très fréquent : • Fréquent : • Peu fréquent : • Très rare : • Fréquence indéterminée :	Céphalée. Vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence. Sédation, tremblements. 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). Troubles cérébrovasculaires* (y compris vasculite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine.
Affections oculaires • Peu fréquent : • Rare :	Diplopie, vision floue. Difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel.
Affections cardiaques • Fréquent : • Peu fréquent : • Rare : • Très rare : • Fréquence indéterminée :	Arthmie, palpitations, tachycardie. Douleur thoracique. Angine de poitrine. Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde. Tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles.
Affections vasculaires* • Fréquent : • Très rare :	Hypertension. Artérite cérébrale et/ou occlusion, extrémités froides, phénomène de Raynaud.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales • Fréquent : • Peu fréquent :	Toux, douleur pharyngolaryngée. Dyspnée.
Affections gastro-intestinales • Fréquent : • Peu fréquent :	Douleurs abdominales, diarrhée, nausée, gêne épigastrique et vomissements, sécheresse buccale. Constipation.

Classe de systèmes d'organes / Fréquence	Réactions indésirables aux médicaments (*Voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires • Peu fréquent : • Très rare :	Élévation des enzymes hépatiques. Fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique.
Affections de la peau des tissus sous-cutanés • Fréquent : • Peu fréquent : • Rare : • Très rare :	Alopécie, prurit, rash, urticaire. Œdème angioneurotique, réactions bulleuses, réaction exfoliatrices. Hyperhidrose, éruption maculaire, érythème. Érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe.
Affections musculo-squelettiques et systémiques • Fréquent : • Peu fréquent : • Très rare :	Arthralgie. Myalgie, secousses musculaires. Crampes musculaires.
Affections du rein et des voies urinaires • Peu fréquent :	Hématurie.
Affection des organes de reproduction et du sein • Rare :	Gynécomastie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : • Fréquent : • Peu fréquent : • Très rare : • Fréquence indéterminée :	Pyrexie, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant*. Douleur thoracique, fatigue. Mort subite d'origine cardiaque*. Gêne thoracique, hyperthermie.
Investigations • Fréquent : • Peu fréquent : • Très rare :	Modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation)*, perte de poids*. Souffle cardiaque, augmentations des enzymes hépatiques. Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale.

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 aiguë par 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 de l'estomac à l'aide de manœuvres émétiques ou d'un lavage gastrique. Avant de procéder au 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : 5.1. Propriétés pharmacodynamiques :** **Classe pharmaco-thérapeutique : 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

nervex 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 Connors) évalué par les professeurs pendant la journée scolaire sont les suivants ; analyse en *per-protocole* (279 patients traités pendant 21 jours).

	Placebo (n = 39) ^a	Méthylphénidate à libération immédiate (MIR) (n = 120) ^b	QUASYM L.P. (n = 120)
Baseline moyenne (Déviation standard)	6.0 (3.64)	6.1 (3.74)	5.8 (3.59)
J21/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, 5.10
Différence versus Placebo	-	-3.4	-3.1
IC 95 % de la différence	-	-4.53, -2.26	-4.26, -2.00
Valeur de p ^c	-	< 0.001	< 0.001
Différence versus MIR	-	-	-0.3
Borne inférieure IC unilatéral 97.5%	-	-	-1.06

^a N=38 à J7, ^b N= 118 à J7, ^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 Connors 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 et 4.2). 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 excrétée 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 réalisées chez la souris et le rat pendant toute leur vie, ont montré une augmentation des tumeurs malignes hépatiques uniquement chez les souris mâles. L'extrapolation de ces résultats à l'espèce humaine n'est pas connue. Le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction, ni la fertilité à des doses correspondant à de faibles multiples de la dose recommandée en clinique.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES : 6.1. Liste des excipients : Sphères de sucre (saccharose, féculé de maïs), Povidone K29 à K32, Opadry Clear YS-1-7006 (hypromellose, macrogol 400 et macrogol 8000), Dispersion aqueuse d'éthylcellulose, Sebacate de dibutyle. **Enveloppe de la gélule :** gélatine, dioxyde de titane (E171), sel d'aluminium de carmin d'indigo (E132), oxyde de fer jaune (E172). **Encre d'impression blanche :** shellac, propylène glycol, hydroxyde de sodium, povidone K16, dioxyde de titane (E171). **Encre d'impression noire :** vernis (shellac), propylène glycol, hydroxyde d'ammonium, 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 :** 7 gélules sous plaquette thermoformée transparente ou opaque (PVC/Aclair), fermée par une feuille d'aluminium et un scellage vinyle. Boîte de 4 plaquettes. **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, IRLANDE.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : 3400949726165 – QUASYM L.P. 10 mg, gélule à libération modifiée – 28 gélules. 3400949726226 – QUASYM L.P. 20 mg, gélule à libération modifiée – 28 gélules. 3400949726745 – QUASYM L.P. 30 mg, gélule à libération modifiée – 28 gélules.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION : 27/12/2006.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : Avril 2012. **11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Stupéfiant. Prescription limitée à 28 jours. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie. Remboursement Séc. Soc. à 65% - Collectivités – Prix (1^{er} janvier 2012) : 19,52 € (QUASYM L.P. 10 mg, gélule à libération modifiée – 28 gélules), 25,97 € (QUASYM L.P. 20 mg, gélule à libération modifiée – 28 gélules), 32,66 € (QUASYM L.P. 30 mg, gélule à libération modifiée – 28 gélules). **12. EXPLOITANT :** SHIRE France, 88, rue du Dôme, 92514 Boulogne-Billancourt cedex.

Vous êtes informé que le traitement des données personnelles communiquées pour les besoins de ce document est déclaré par Shire France auprès de la CNIL. L'utilisation de ces données est limitée à l'usage interne de Shire France pour l'exercice de ses activités pharmaceutiques et elles ne feront en aucun cas l'objet de publication ou de commercialisation. En application de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978, modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations vous concernant, que vous pouvez exercer en vous adressant au Pharmacien Responsable, Shire France, 88, rue du Dôme, 92100 Boulogne Billancourt. Vous êtes également informé que vous pouvez, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

Pour toute question, demande d'information, ou observation relatives à la qualité de la visite médicale, vous pouvez contacter le 01 46 10 90 00.

TDAH : Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité

QUASYM[®] LP

Chlorhydrate de méthylphénidate
Gélules à libération modifiée

1 prise par jour ⁽²⁾

10 mg



20 mg



30 mg



- Un ratio unique 30:70 conçu pour couvrir la journée scolaire ⁽¹⁾
- La 1^{ère} spécialité de méthylphénidate LP dosée à 10 mg pour l'initiation du traitement**
- 3 dosages pour l'adaptation posologique ⁽²⁾

Pour une bonne journée

**** A la place de 5 mg de méthylphénidate, deux fois par jour, si le médecin traitant considère qu'une administration deux fois par jour est impossible ⁽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.

Document validé par le pharmacien responsable le 23/10/2012.

1/ Avis de la commission de Transparence sur Quasym[®] LP 10mg, 20mg, 30mg, 10 Mars 2010. Haute autorité de Santé.
2/ RCP Quasym[®] LP

Shire

QUA9112-01/2013 - 12/10/64588580/PM/014