

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 20 mg
Comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 30 mg
Comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 40 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 20 mg

Chaque comprimé contient 20 mg de chlorhydrate de méthylphénidate équivalent à 17,30 mg de méthylphénidate.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 6,1 mg d'aspartame (E 951).

Comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 30 mg

Chaque comprimé contient 30 mg de chlorhydrate de méthylphénidate équivalent à 25,95 mg de méthylphénidate.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 9,15 mg d'aspartame (E 951).

Comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 40 mg

Chaque comprimé contient 40 mg de chlorhydrate de méthylphénidate équivalent à 34,59 mg de méthylphénidate.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 12,2 mg d'aspartame (E 951).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer à libération prolongée.

Les comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 20 mg sont des comprimés enrobés en forme de capsule mouchetés, blanc cassé, de 6,8 x 14,7 mm, gravés « N2 » « N2 » sur une face et séparés sur l'autre face.

Le comprimé à croquer peut être divisé en doses égales.

Les comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 30 mg sont des comprimés enrobés en forme de capsule mouchetés, blanc cassé, de 7,7 x 16,8 mm, gravés « N3 » « N3 » sur une face et séparés sur l'autre face.

Le comprimé à croquer peut être divisé en doses égales.

Les comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 40 mg sont des comprimés enrobés en forme de capsule mouchetés, blanc cassé, de 8,5 x 18,5 mm, gravés « NP14 » sur une face et lisses sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tuzulby est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

Le traitement doit être sous la surveillance d'un spécialiste des troubles du comportement chez les enfants. Le diagnostic doit être établi selon les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième édition (DSM-IV) ou selon les lignes directrices de la Classification internationale des maladies, dixième révision (CIM-10) et doit être basé sur une anamnèse et une évaluation complètes du patient. Le diagnostic ne peut pas être établi uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un spécialiste des troubles du comportement chez les enfants et les adolescents.

Posologie

Les comprimés à croquer à libération prolongée de Tuzulby sont constitués d'un composant à libération immédiate (30 % de la dose, qui assure un début d'action rapide) et d'un composant à libération prolongée (70 % de la dose, qui est conçu pour maintenir les concentrations plasmatiques thérapeutiques sur une période prolongée). Ce médicament est conçu pour délivrer des concentrations plasmatiques thérapeutiques pendant une période d'environ 8 heures après l'administration (voir également la rubrique 5.2).

Ajustement posologique

Un ajustement posologique prudent est nécessaire au début du traitement par méthylphénidate. L'ajustement posologique doit être commencé à la dose la plus faible possible.

D'autres spécialités à base de méthylphénidate avec différents dosages peuvent être disponibles. Le passage d'une spécialité à base de méthylphénidate à libération immédiate à des comprimés à croquer Tuzulby à libération prolongée, administré en une seule dose, fournit une exposition globale comparable au méthylphénidate par rapport à la même dose totale de la formulation à libération immédiate administrée deux fois par jour.

La dose recommandée de Tuzulby doit être égale à la dose quotidienne totale de la formulation à libération immédiate contenant du méthylphénidate, sans dépasser une dose totale de 60 mg. Des exemples sont fournis dans le tableau ci-dessous.

Dose de méthylphénidate à libération immédiate	Dose de Tuzulby
10 mg de méthylphénidate deux fois par jour	20 mg une fois par jour
15 mg de méthylphénidate deux fois par jour	30 mg une fois par jour
20 mg de méthylphénidate deux fois par jour	40 mg une fois par jour
30 mg de méthylphénidate deux fois par jour	60 mg une fois par jour

Traitement des troubles hyperkinétiques/TDAH chez les enfants et les adolescents (de 6 ans à moins de 18 ans)

Pour les patients de 6 ans à moins de 18 ans, la dose initiale recommandée est de 20 mg administrée par voie orale une fois par jour le matin. La dose peut être augmentée ou diminuée chaque semaine par incréments de 10 mg, 15 mg ou 20 mg. Les doses de 10 mg et 15 mg peuvent chacune être obtenues en coupant en deux les comprimés fonctionnellement sécables de 20 mg et 30 mg, respectivement. La dose doit être individualisée en fonction des besoins de traitement et des réponses du patient.

La dose quotidienne maximale de méthylphénidate est de 60 mg pour le traitement des enfants et des adolescents (de 6 ans à moins de 18 ans) atteints de TDAH.

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez les enfants et les adolescents (de 6 ans à moins de 18 ans)

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 (de 6 ans à moins de 18 ans) 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.

Réduction de la dose et arrêt du traitement

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

Populations particulières

Adultes

Le méthylphénidate n'est pas indiqué pour une utilisation chez les adultes atteints de TDAH. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

Personnes âgées

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez les personnes âgées. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

Insuffisance hépatique

Le méthylphénidate n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence est de mise chez ces patients.

Insuffisance rénale

Le méthylphénidate n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence est de mise chez ces patients.

Population pédiatrique

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans. La sécurité et l'efficacité de méthylphénidate dans cette tranche d'âge n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Tuzulby est destiné à un usage oral.

Tuzulby doit être administré par voie orale une fois par jour le matin avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Tuzulby doit être mâché et non avalé entier ou écrasé.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Glaucome
- Phéchromocytome

- En cas de traitement par inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant au minimum 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO, en raison du risque de survenue de poussée hypertensive (voir rubrique 4.5)
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale ou troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline)
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère (de type I) (et mal contrôlé)
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique; cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4)
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral ou facteurs de risque connus de troubles cérébrovasculaires.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La décision d'utiliser le médicament doit être basée sur une évaluation très approfondie de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant/adolescent par rapport à son âge.

Dépistage avant traitement

Avant de prescrire, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la pression 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, de décès inexpliqué ou d'arythmie maligne ; 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).

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez les enfants et les adolescents

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Le traitement par méthylphénidate ne doit pas et n'a pas besoin d'être indéfini. Le traitement par méthylphénidate est généralement interrompu pendant ou après la puberté. Les patients sous traitement à long terme (c'est-à-dire plus de 12 mois) doivent faire l'objet d'une surveillance continue attentive conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4 relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, l'apparition de nouvelles affections psychiatriques ou l'aggravation d'affections psychiatriques préexistantes. Les affections psychiatriques devant faire l'objet d'une surveillance sont décrites ci-dessous et comprennent (sans s'y limiter) les tics moteurs ou vocaux, le comportement agressif ou hostile, l'agitation, l'anxiété, la dépression, la psychose, la manie, les idées délirantes, l'irritabilité, le manque de spontanéité, le retrait et la persévération excessive.

Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH devra réévaluer régulièrement l'utilité à long terme du traitement pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant/adolescent (de préférence pendant les vacances scolaires). L'amélioration peut être maintenue lorsque le médicament est arrêté temporairement ou définitivement.

État cardiovasculaire

Les patients chez lesquels un traitement par psychostimulant est envisagé doivent être soigneusement interrogés quant à leurs antécédents (y compris leurs antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexpliquée ou d'arythmie maligne) et être soumis à un examen physique pour évaluer la présence d'une maladie cardiaque, et doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque spécialisée plus approfondie si les résultats initiaux suggèrent de tels antécédents ou une telle maladie. Les patients qui développent des symptômes tels que des palpitations, des douleurs thoraciques à l'effort, une syncope inexpliquée, une dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque pendant le traitement par méthylphénidate doivent subir rapidement une évaluation cardiaque spécialisée.

L'analyse des données issues des études cliniques du méthylphénidate chez l'enfant et l'adolescent atteint de TDAH, a montré que les patients traités par méthylphénidate peuvent fréquemment présenter des modifications des pressions artérielles diastolique et systolique de plus de 10 mmHg par comparaison au groupe contrôle. Les conséquences cliniques à court et à long terme de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues, mais la possibilité de complications cliniques résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue. La prudence est indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente. Voir la rubrique 4.3 pour les affections dans lesquelles le traitement par méthylphénidate est contre-indiqué.

L'état cardiovasculaire doit être surveillé attentivement. La pression artérielle ainsi que le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois.

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres troubles cardiaques graves

Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central (SNC) aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques graves. Bien que certains problèmes cardiaques graves puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, les produits stimulants 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 graves qui peuvent les rendre plus vulnérables aux effets sympathomimétiques d'un médicament stimulant.

Mésusage et événements cardiovasculaires

Le mésusage de stimulants du SNC peut être associé à une mort subite et à d'autres événements indésirables cardiovasculaires graves.

Troubles cérébrovasculaires

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 (par ex. antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle) doivent être surveillés à chaque visite après l'initiation du traitement à la recherche de signes et de symptômes neurologiques.

La vascularite cérébrale semble être une réaction idiosyncratique 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 de graves céphalées, un engourdissement, une faiblesse, une paralysie et une altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire.

Affections psychiatriques

Les affections psychiatriques concomitantes sont fréquentes dans le TDAH et doivent être prises en compte lors de la prescription de produits stimulants. En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation d'affections psychiatriques préexistantes, 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 d'affections psychiatriques préexistantes doivent être surveillées à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois, et à chaque visite ; l'arrêt du traitement peut être approprié.

Exacerbation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants

Chez les patients psychotiques, l'administration de méthylphénidate peut exacerber les symptômes de troubles du comportement et de troubles de la pensée.

Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Des symptômes psychotiques (hallucinations visuelles/tactiles/auditives et idées délirantes) ou maniaques peuvent survenir après administration de méthylphénidate aux doses usuelles chez les enfants et les adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de symptômes maniaques ou psychotiques, il convient d'envisager un éventuel rôle causal du méthylphénidate et l'arrêt du traitement peut être approprié.

Comportement agressif ou hostile

L'apparition ou l'aggravation d'un comportement agressif ou hostile peut être provoquée par un traitement par des stimulants. Les patients traités par méthylphénidate doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition ou l'aggravation d'un comportement agressif ou hostile au début du traitement, à chaque ajustement de dose, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. Les médecins doivent évaluer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique chez les patients présentant un changement dans leur comportement, en gardant à l'esprit qu'une augmentation ou une diminution de la dose peut être appropriée.

Tendance suicidaire

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

Tics

Le méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou l'exacerbation de tics moteurs et verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. Les antécédents familiaux doivent être évalués et une évaluation clinique des tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette chez les enfants doit précéder l'utilisation du méthylphénidate. Les patients doivent être régulièrement surveillés pour détecter l'apparition ou l'aggravation de tics pendant le traitement par méthylphénidate. La surveillance doit être effectuée à chaque ajustement de dose, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.

Anxiété, agitation ou tension psychique

Le méthylphénidate est associé à une aggravation des symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique. Une évaluation clinique de l'anxiété, de l'agitation ou de la tension psychique doit précéder l'utilisation du méthylphénidate et les patients doivent être régulièrement surveillés pour l'apparition ou l'aggravation de ces symptômes pendant le traitement, à chaque ajustement de dose, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.

Trouble bipolaire

Des précautions particulières doivent être prises lors de l'utilisation du méthylphénidate pour traiter le TDAH chez les patients atteints de trouble bipolaire associé (y compris le trouble bipolaire de type 1 non traité ou d'autres formes de trouble bipolaire) en raison de la survenue possible d'un épisode mixte/maniaque chez ces patients. Avant d'initier un traitement par méthylphénidate, les patients présentant des symptômes dépressifs associés doivent être correctement examinés afin de déterminer s'ils présentent un risque de trouble bipolaire. L'examen doit inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, comportant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression. Une surveillance étroite et continue est essentielle chez ces patients (voir ci-dessus « Affections psychiatriques » et la rubrique 4.2). Les patients doivent être surveillés pour détecter les symptômes à chaque ajustement de dose, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Croissance

Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration prolongée de méthylphénidate chez les enfants (voir rubrique 4.8).

Les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs sont actuellement inconnus et étudiés.

La croissance doit être surveillée pendant le traitement par méthylphénidate : la taille, le poids et l'appétit doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et une courbe de croissance doit être tenue à jour. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids attendues.

Convulsions

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

Abus, mésusage et usage détourné

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout risque de détournement, de mésusage et d'abus du méthylphénidate.

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 de détournement.

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

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

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

Sevrage

Une surveillance attentive est nécessaire lors de l'arrêt du traitement, 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 doit être effectuée au cours d'un sevrage pour utilisation abusive, en raison d'un risque d'apparition d'une dépression sévère.

Choix de la formulation du méthylphénidate

Le choix de la formulation du produit contenant du méthylphénidate devra être décidé par le spécialiste traitant sur une base individuelle et dépend de la durée d'effet souhaitée.

Dépistage de drogues

Ce produit contient du méthylphénidate qui peut induire un résultat faussement positif au test de laboratoire pour les amphétamines, en particulier lors d'un test de dépistage par immuno-essai.

Insuffisance rénale ou hépatique

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

Effets hématologiques

La sécurité à long terme du traitement par méthylphénidate n'est pas entièrement connue. En cas de leucopénie, de thrombocytopénie, d'anémie ou d'autres altérations, y compris celles évocatrices de troubles rénaux ou hépatiques graves, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Priapisme

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

Excipients à effet notoire

Aspartame (E 951)

Les comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 20 mg contiennent 6,1 mg d'aspartame (E 951) dans chaque comprimé.

Les comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 30 mg contiennent 9,15 mg d'aspartame (E 951) dans chaque comprimé.

Les comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 40 mg contiennent 12,2 mg d'aspartame (E 951) dans chaque comprimé.

L'aspartame est une source de phénylalanine. Cela peut être nocif si vous souffrez de phénylcétonurie, une maladie génétique rare dans laquelle la phénylalanine s'accumule parce que le corps ne peut pas l'éliminer correctement.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé à croquer à libération prolongée, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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. À l'initiation ou à l'arrêt du traitement par le méthylphénidate, il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments associés et de doser leurs concentrations plasmatiques (ou, dans le cas des anticoagulants coumariniques, le temps de coagulation).

Interactions pharmacodynamiques

Antihypertenseurs

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

Utilisation concomitante de médicaments augmentant la tension artérielle

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

En raison de la possibilité de poussée hypertensive, le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients traités (traitement en cours ou au cours des 2 semaines précédentes) par des inhibiteurs 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 et d'augmentation du rythme cardiaque peropératoire. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne devra pas être administré le jour de l'intervention.

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

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

Utilisation en association avec des médicaments dopaminergiques

La prudence est recommandée lors de l'administration de méthylphénidate en association avec des médicaments dopaminergiques, y compris les antipsychotiques. Le méthylphénidate augmente principalement les taux extracellulaires de dopamine ; de ce fait, le méthylphénidate peut provoquer

des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est administré avec des agonistes directs ou indirects de la dopamine (y compris la L-DOPA et les antidépresseurs tricycliques) ou avec les antagonistes de la dopamine (y compris les antipsychotiques).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données d'une étude de cohorte portant sur un total d'environ 3 400 grossesses exposées au cours du premier trimestre ne suggèrent pas de risque global accru de malformations congénitales. Une légère augmentation de la fréquence des malformations cardiaques a été observée (risque relatif ajusté groupé, 1,3 ; IC à 95 %, 1,0-1,6) correspondant à 3 nourrissons supplémentaires nés avec des malformations cardiaques congénitales pour 1 000 femmes ayant reçu du méthylphénidate au cours du premier trimestre de grossesse, par rapport aux grossesses non exposées. Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment de tachycardie fœtale et de détresse respiratoire, ont été rapportés dans des notifications spontanées.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3).

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si une décision clinique est prise selon laquelle le report du traitement peut présenter un risque plus élevé pour la grossesse.

Allaitement

Le méthylphénidate a été détecté dans le lait maternel de femmes traitées par méthylphénidate.

Il existe un cas d'un nourrisson qui a présenté une perte de poids non spécifiée pendant la période d'exposition, mais qui s'est rétabli et a repris du poids après que la mère ait arrêté le traitement par méthylphénidate.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise concernant l'opportunité d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre/s'abstenir du traitement par méthylphénidate, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement maternel et des bienfaits du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée humaine sur l'effet du méthylphénidate sur la fertilité n'est disponible.

Le méthylphénidate n'a pas altéré la fertilité chez les souris mâles ou femelles.

Aucun effet cliniquement pertinent sur la fertilité n'a été observé dans les études animales.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

En général, les effets indésirables les plus courants associés au traitement par méthylphénidate qui ont été rapportés avec une fréquence très courante sont une diminution de l'appétit, de l'insomnie, de la nervosité, des maux de tête, des nausées et une bouche sèche.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 ci-dessous présente tous les effets indésirables observés au cours des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation avec le méthylphénidate, ainsi que les effets indésirables qui ont été signalés avec d'autres formulations de chlorhydrate de méthylphénidate. Si les fréquences des effets indésirables signalées avec le méthylphénidate et d'autres formulations de chlorhydrate de méthylphénidate étaient différentes, la fréquence la plus élevée des bases de données de sécurité a été utilisée.

Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes du dictionnaire MedDRA et par catégorie de fréquence selon la convention standard comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, thrombocytopénie, anémie, purpura thrombocytopénique	Très rare
	Pancytopenie	Indéterminé
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatives, urticaire, prurit*, rash et éruption cutanée*	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition*	Diminution de l'appétit**	Très fréquent
	Anorexie, perte de poids modérée, gain de taille ralenti*	Fréquent
Affections psychiatriques*	Insomnie, nervosité	Très fréquent
	Anomalie du comportement, agressivité*, labilité émotionnelle, agitation*, anorexie, anxiété*, dépression*, irritabilité, impatience** trouble du sommeil**, diminution de la libido**, attaque de panique, stress, bruxisme	Fréquent
	Hypervigilance, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, altération de l'humeur, sautes d'humeur, colère, idées suicidaires*, pleurs, troubles psychotiques*, tics*, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, tension nerveuse, pauvreté émotionnelle	Peu fréquent
	Manie*, désorientation, trouble de la libido	Rare
	Tentative de suicide, suicide*, état dépressif transitoire*, pensées	Très rare

	anormales, apathie, comportements répétitifs, concentration excessive	
	Idées délirantes*, troubles de la pensée*, état confusionnel, dépendance, logorrhée*****	Indéterminé
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	Tremblement**, somnolence, vertiges, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice	Fréquent
	Sédation, akathisie, diminution de l'appétit	Peu fréquent
	Convulsions, mouvements choréo-athétoïdes, déficit neurologique ischémique réversible, syndrome malin des neuroleptiques (SMN)***	Très rare
	Troubles cérébrovasculaires* (y compris vasculite, hémorragies cérébrales, accidents cérébrovasculaires, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), grand mal convulsions*, migraine, dysphémie	Indéterminé
Affections oculaires	Diplopie, vision floue	Peu fréquent
	Difficultés d'accommodation visuelle, mydriase, troubles visuels	Rare
Affections cardiaques	Tachycardie, palpitations, arythmie	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent
	Angine de poitrine	Rare
	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde	Très rare
	Tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles	Indéterminé
Affections vasculaires	Hypertension, froideur des extrémités**	Fréquent
	Artérite et/ou occlusion cérébrale, phénomène de Raynaud	Très rare
Affections gastro-intestinales	Nausée**, sécheresse buccale**	Très fréquent
	Douleur abdominale, diarrhée, gêne de l'estomac, vomissement, dyspepsie*, douleur dentaire*	Fréquent
	Constipation	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Élévation des enzymes hépatiques	Peu fréquent
	Fonctions hépatiques anormales, y compris coma hépatique	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose**, alopecie, prurit, rash, urticaire	Fréquent
	Œdème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatives	Peu fréquent
	Rash maculeux, érythème	Rare

	Érythème polymorphe, dermatite exfoliative, éruption cutanée d'origine médicamenteuse	Très rare
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Fréquent
	Myalgie, contractions musculaires, tension musculaire	Peu fréquent
	Crampes musculaires	Très rare
	Trismus	Indéterminé
Affections du rein et des voies urinaires	Hématurie	Peu fréquent
	Incontinence	Inconnu
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie	Rare
	Dysfonction érectile, priapisme, érection augmentée et érection prolongée	Indéterminé
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, retard de croissance lors d'une utilisation prolongée chez l'enfant et l'adolescent*, sensation de nervosité, fatigue**, soif	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent
	Mort subite cardiaque*	Très rare
	Gêne thoracique, hyperthermie	Indéterminé
Investigations	Modification de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation)*, perte de poids*	Fréquent
	Souffle cardiaque*, enzymes hépatiques augmentées	Peu fréquent
	Phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubine sanguine augmentée, numération plaquettaire diminuée, numération leucocytaire anormale	Très rare

* Voir la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »

** Effets indésirables observés dans les études cliniques menées chez des patients adultes et rapportés avec une fréquence plus élevée que chez les enfants et les adolescents.

*** Les rapports étaient mal documentés et, dans la plupart des cas, les patients recevaient également d'autres médicaments, de sorte que le rôle du méthylphénidate n'est pas clair

**** Ces effets surviennent généralement au début du traitement et peuvent être atténués par une prise alimentaire concomitante

***** Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, le plus souvent avec des formulations à libération immédiate.

Description des effets indésirables sélectionnés

De très rares cas de mort subite ont également été rapportés en association avec l'utilisation de stimulants du SNC à des doses habituelles chez des enfants, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurales ou d'autres problèmes cardiaques graves. L'état cardiovasculaire doit être soigneusement évalué et surveillé (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont priés de signaler tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration mentionné à l'Annexe V.**

4.9 Surdosage

Lors du traitement des patients présentant un surdosage, la libération retardée du méthylphénidate à partir de formulations à durée d'action prolongée doit être prise en compte.

Signes et symptômes

Un surdosage aigu, principalement dû à une surstimulation du système nerveux central et sympathique, peut entraîner des vomissements, une agitation, des tremblements, une hyperréflexie, des contractions musculaires, des convulsions (pouvant être suivies d'un coma), une euphorie, une confusion, des hallucinations, un délire, des sueurs, des bouffées vasomotrices, des céphalées, une hyperpyrexie, une tachycardie, des palpitations, des arythmies cardiaques, une hypertension, une mydriase, une sécheresse des muqueuses et une rhabdomyolyse.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage au méthylphénidate. Le traitement consiste en des mesures de soutien appropriées.

Le patient doit être protégé contre l'automutilation et contre les stimuli externes qui aggraveraient une surstimulation déjà présente. Si les signes et symptômes ne sont pas trop sévères et que le patient est conscient, le contenu gastrique peut être évacué par induction de vomissements ou lavage gastrique. Avant de procéder à un lavage gastrique, contrôlez l'agitation et les convulsions éventuelles et protégez les voies respiratoires. D'autres mesures de détoxification gastro-intestinale comprennent l'administration de charbon actif et d'un cathartique. En cas d'intoxication sévère, une dose soigneusement titrée d'une benzodiazépine doit être administrée avant de procéder à un lavage gastrique.

Des soins intensifs doivent être prodigués pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires adéquats ; des procédures de refroidissement externes peuvent être nécessaires pour réduire l'hyperpyrexie.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psychoanaleptiques, psychostimulants, agents utilisés pour le TDAH et nootropiques - Code ATC : N06BA04.

Mécanisme d'action

Le méthylphénidate est un stimulant du SNC (psychostimulant) ayant des effets plus prononcés sur les activités centrales que sur les activités motrices. Le méthylphénidate existe sous quatre stéréoisomères, la forme thréo étant la configuration pharmacodynamiquement active. L'isomère D est pharmacologiquement plus actif que l'isomère L.

Le mécanisme d'action chez l'homme n'est pas entièrement compris ; cependant, on pense que l'effet est dû à l'inhibition de la recapture de la dopamine dans le striatum sans déclencher une libération de dopamine. En particulier, le méthylphénidate se lie aux transporteurs de dopamine (DAT) et de noradrénaline (NET) qui sont généralement responsables de la recapture de ces neurotransmetteurs à partir de la fente synaptique. Il bloque ces transporteurs provoquant une augmentation des niveaux synaptiques de dopamine (DA) et de noradrénaline (NE) et une augmentation de la DA extracellulaire.

dans le striatum, le noyau accumbens et le cortex préfrontal. Les sous-types 1 (D1) et 2 (D2) du récepteur DA, ainsi que le récepteur μ -opioïde, sont tous deux importants pour les effets gratifiants et thérapeutiques du MPH. Néanmoins, le mécanisme par lequel le méthylphénidate produit les effets cognitifs et comportementaux n'a pas été clairement établi.

L'effet stimulant central s'exprime, entre autres, par une augmentation de la capacité de concentration, de la disposition à agir et à prendre des décisions, de l'activité psychophysique ainsi que par la suppression de la fatigue et de l'épuisement physique. L'effet sympathomimétique indirect du méthylphénidate chez l'homme peut également entraîner une augmentation de la pression artérielle, une accélération de la fréquence de pouls et une diminution du tonus des muscles bronchiques. Ces effets ne sont généralement pas très prononcés. Le méthylphénidate peut réduire l'appétit et, à fortes doses, entraîner une augmentation de la température corporelle. Des stéréotypies comportementales peuvent également être déclenchées à fortes doses ou après une utilisation prolongée.

Modélisation et simulation de la population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD)

Des modèles PK de population ont été développés pour le méthylphénidate pour les formulations à libération prolongée et immédiate. Une similarité entre les traitements à libération prolongée en ce qui concerne les résultats pharmacodynamiques a été démontrée.

La modélisation et la simulation ont évalué l'impact des différences de forme du profil PK entre les formulations à libération prolongée et à libération immédiate sur l'efficacité, représentée par le score SKAMP dans la population cible des enfants atteints de TDAH. Les résultats de l'analyse ont confirmé la non-infériorité clinique revendiquée dans la période de 12 heures suivant la dose pour les formulations à libération prolongée proposées par rapport à la formulation à libération immédiate.

Études d'efficacité et de sécurité cliniques

L'efficacité de chlorhydrate de méthylphénidate a été évaluée dans une étude multicentrique, à dose optimisée, à double insu, randomisée et contrôlée par placebo, menée auprès de 90 patients pédiatriques dans une salle de classe en laboratoire. Les patients éligibles étaient des garçons ou des filles, âgés de 6 à 12 ans, avec un diagnostic de TDAH combiné ou inattentif et nécessitant un traitement pharmacologique pour leur TDAH. Le diagnostic a été réalisé à l'aide du Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS), du Clinical Global Impression of Severity (CGI-S ; score ≥ 3) et de l'Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS ; $\geq 90^{\text{e}}$ percentile dans la sous-échelle hyperactive-impulsive, inattentive ou score total). L'étude a débuté par une période ouverte d'optimisation posologique de 6 semaines avec une dose initiale de chlorhydrate de méthylphénidate de 20 mg. Il a été demandé aux patients de mâcher chaque comprimé une fois par jour le matin. La dose pouvait être ajustée chaque semaine par incréments de 10 à 20 mg jusqu'à atteindre une dose optimale ou la dose maximale de 60 mg/jour. Quatre-vingt-six (86) des 90 patients inscrits ont ensuite participé à une période de traitement randomisée, en double insu et en groupes parallèles d'une semaine avec la dose optimisée individuellement de chlorhydrate de méthylphénidate ou de placebo. À la fin de la période de traitement en double insu, les évaluateurs de la classe de laboratoire et les enseignants ont évalué l'attention et le comportement des patients, tout au long de la journée, en utilisant l'échelle d'évaluation Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn et Pelham (SKAMP). Le score combiné SKAMP, mesuré à 0,75, 2, 4, 8, 10, 12 et 13 heures après l'administration pendant la journée de laboratoire à la fin de la période de traitement à double insu, a été utilisé pour évaluer les paramètres d'efficacité primaires et secondaires clés. Le critère d'efficacité principal était la moyenne des effets du traitement sur tous les points temporels spécifiés ci-dessus au cours de la journée de classe. Les principaux paramètres secondaires d'efficacité étaient l'apparition et la durée de l'effet clinique.

Au total, 85 patients ont été évalués, avec un âge moyen (écart type, ET) de 9,6 (1,69) ans, comprenant des garçons et des filles, d'origine hispanique/latino ou non hispanique/latino, 27,1 % ayant un type de TDAH inattentif et 72,9 % ayant un type de TDAH combiné, tous ayant un ADHD-RS $\geq 90^{\text{e}}$ percentile au départ. Au total, 39 (43,3 %) sujets avaient pris des médicaments auparavant. Les médicaments antérieurs les plus courants étaient des sympathomimétiques à action centrale (37,8 %). Le chlorhydrate de méthylphénidate était statistiquement significativement supérieur au placebo en ce

qui concerne le critère d'évaluation principal. Le chlorhydrate de méthylphénidate a également montré une amélioration par rapport au placebo à 0,75, 2, 4 et 8 heures après l'administration. Le début d'efficacité du chlorhydrate de méthylphénidate a été déterminé à 2 heures après l'administration et l'efficacité a été maintenue jusqu'à 8 heures. Les scores de la sous-échelle SKAMP étaient parallèles au score combiné SKAMP. Les principaux résultats des variables d'efficacité primaires et secondaires clés obtenus à partir de l'étude sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2. Résultats des variables d'efficacité primaires et secondaires clés

Critères d'évaluation	Placebo	Chlorhydrate de méthylphénidate	Différence de traitement
Critère d'évaluation principal : Scores combinés SKAMP après la dose à la visite 9 Moyenne sur tous les points de temps après la dose n Moyenne LS (SE)	43 19,1 (1,39)	42 12,1 (1,41)	-7,0 (1,99), p < 0,001
Principaux critères d'évaluation secondaires : Scores combinés SKAMP après la dose à la visite 9 0.75 heures après la dose 2 heures après la dose 4 heures après la dose 8 heures après la dose 10 heures après la dose 12 heures après la dose 13 heures après la dose Scores PERMP après la dose à la visite 9 Moyenne sur tous les points de temps après la dose n Moyenne LS (SE)	18,3 (1,60) 20,3 (1,60) 19,9 (1,60) 19,4 (1,60) 17,7 (1,60) 19,4 (1,60) 18,5 (1,60) 43 103,5 (7,20)	10,2 (1,62) 7,5 (1,62) 7,6 (1,62) 11,6 (1,62) 14,3 (1,62) 16,5 (1,62) 16,9 (1,62) 42 128,0 (7,30)	-8,2 (2,28), p < 0,001 -12,8 (2,28), p < 0,001 -12,3 (2,28), p < 0,001 -7,8 (2,28), p < 0,001 -3,4 (2,28), p = 0,133 -2,9 (2,28), p = 0,206 -1,6 (2,28), p = 0,496 24,5 (10,25), p = 0,017

LS : moindres carrés ; PERMP : mesure permanente de la performance du produit ; SE : erreur standard ; SKAMP : échelle d'évaluation de Swanson, Kotin, Agler, M-Flynn et Pelham.

Les scores Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) and Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) se sont améliorés au cours de la période d'optimisation de la dose en ouvert. À la fin de la phase ouverte, tous les patients ont été considérés comme étant soit améliorés, soit très améliorés sur le CGI-I. Des améliorations ont également été observées sur l'échelle d'évaluation du ADHD (RS) au cours de la période d'optimisation de la dose en ouvert, et la plupart des sujets ont été considérés comme répondant à l'échelle ADHD-RS. Toutes les échelles d'évaluation psychopathologique complète (CPRS) ont montré une diminution des scores entre la consultation de référence et la visite 8.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La substance active, le chlorhydrate de méthylphénidate, est rapidement et presque complètement absorbé à partir des comprimés à libération immédiate. En raison de l'effet de premier passage important, la biodisponibilité absolue était de $22 \pm 8 \%$ pour l'énantiomère d et de $5 \pm 3 \%$ pour l'énantiomère l. Les concentrations plasmatiques maximales ($C_{\max}$) d'environ 11 ng/ml sont atteints, en moyenne, 1 à 2 heures après l'administration de 0.30 mg/kg. L'aire sous la courbe concentration-temps (ASC) et la $C_{\max}$ sont proportionnelles à la dose.

Après une dose orale unique de 40 mg de chlorhydrate de méthylphénidate à jeun, le méthylphénidate plasmatique a atteint sa concentration maximale ($C_{\max}$) en un temps médian de 5 heures après l'administration. La $C_{\max}$ et l'exposition (aire sous la courbe, ASC) du méthylphénidate étaient d'environ 12 ng/ml et 112 ng×h/ml, respectivement.

Après une dose orale unique de 40 mg après un repas, le chlorhydrate de méthylphénidate a présenté des valeurs de $C_{\max}$ et d'ASC d'environ 15 ng/ml et 133 ng×h/ml, respectivement. L'ASC et la $C_{\max}$ étaient également proportionnelles à la dose entre la plage de doses de 20 à 40 mg après une dose unique de comprimés à croquer à libération prolongée chez des patients sains après un repas.

Il existe une variation inter- et intra-individuelle considérable de la concentration plasmatique.

Effet de l'alimentation

Un repas riche en graisses n'a eu aucun effet sur le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale et a augmenté la $C_{\max}$ et l'exposition systémique ($ASC_{0-\infty}$) du méthylphénidate d'environ 20 % et 4 %, respectivement, après l'administration d'une dose unique de 40 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

Distribution

Dans le sang, le méthylphénidate et ses métabolites sont répartis entre le plasma (57 %) et les érythrocytes (43 %). La liaison du méthylphénidate et de ses métabolites aux protéines plasmatiques est faible à 10-33 %. Le volume de distribution est $2,65 \pm 1,11$ L/kg pour le d-méthylphénidate et $1,80 \pm 0,91$ L/kg pour le l-méthylphénidate.

Biotransformation

Le méthylphénidate est rapidement et presque complètement métabolisé par la carboxylestérase CES1A1. Il est principalement décomposé en acide ritalinique. Les concentrations plasmatiques maximales d'acide ritalinique sont atteintes environ 2 heures après l'administration d'une formulation à libération immédiate et sont 30 à 50 fois plus élevées que celles du méthylphénidate. La demi-vie de l'acide ritalinique est environ deux fois supérieure à celle du méthylphénidate et la clairance systémique est 0,17 l/h/kg. Cela permet l'accumulation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. L'acide ritalinique ayant peu ou pas d'activité pharmacodynamique, il joue un rôle mineur sur le plan thérapeutique. Seules de petites quantités de métabolites hydroxylés (par exemple, l'hydroxyméthylphénidate et l'acide hydroxyritalinique) sont détectables.

L'activité thérapeutique semble être principalement limitée au méthylphénidate.

Élimination

Les concentrations plasmatiques de méthylphénidate diminuent de manière monophasique après administration orale de chlorhydrate de méthylphénidate. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique moyenne du méthylphénidate était d'environ 5 heures chez des volontaires sains après l'administration d'une dose unique de 40 mg. Seulement de petites quantités (< 1 %) de méthylphénidate inchangé apparaissent dans l'urine. La majeure partie de la dose est excrétée dans l'urine sous forme d'acide ritalinique (60-86 %), vraisemblablement indépendant du pH.

Il ne semble pas y avoir de différences dans la pharmacocinétique du méthylphénidate entre les enfants atteints de troubles hyperkinétiques/TDAH et des patients adultes en bonne santé. Les données d'élimination provenant de patients ayant une fonction rénale normale suggèrent que l'élimination rénale du méthylphénidate non métabolisé est peu affectée par une altération de la fonction rénale. L'excrétion rénale du principal métabolite, l'acide ritalinique, peut être réduite.

5.3 Données de sécurité précliniques

Cancérogénicité

Dans les études de cancérogénicité menées sur des rats et des souris à vie, un nombre accru de tumeurs malignes du foie a été observé chez les souris mâles uniquement. L'importance de cette découverte pour l'homme est inconnue.

Le méthylphénidate n'a pas eu d'effet sur les performances de reproduction ou la fertilité à de faibles multiples de la dose clinique.

Grossesse-développement embryonnaire/fœtal

Le méthylphénidate n'est pas considéré comme tératogène chez les rats et les lapins. Une toxicité fœtale (c'est-à-dire une perte totale de la portée) et une toxicité maternelle ont été observées chez les rats à des doses toxiques pour les mères.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sulfonate de polystyrène sodique
Povidone (E 1201)
Triacétine (E 1518)
Acétate de polyvinyle
Laurylsulfate de sodium
Mannitol (E 421)
Gomme xanthane (E 415)
Crospovidone (E 1202)
Cellulose microcristalline (E 460)
Gomme de guar (E 412)
Aspartame (E 951)
Acide citrique
Saveur de cerise
Talc (E 553b)
Silice colloïdale hydratée
Stéarate de magnésium
Alcool polyvinylique
Macrogol
Polysorbate 80 (E 433)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation en matière de température.

Conservez le flacon bien fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu du récipient

Taille de l'emballage : 30 comprimés à croquer à libération prolongée dans un flacon en PEHD de 60 ml comprenant une cartouche déshydratante de 2 g avec un opercule de sécurité enfant (PP).

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelone
Espagne

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

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 comprimés à croquer à libération prolongée)
EU/1/24/1907/001 (30 mg x 30 comprimés à croquer à libération prolongée)
EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 comprimés à croquer à libération prolongée)

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments. <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelone
Espagne

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c(7) de la directive 2001/83/EC et toutes les mises à jour ultérieures publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR / FLACON

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 20 mg
chlorhydrate de méthylphénidate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à croquer à libération prolongée contient 20 mg de chlorhydrate de
méthylphénidate

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'aspartame (E 951). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

comprimés à croquer à libération prolongée

30 comprimés à croquer à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE D'EXPIRATION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conservez le flacon bien fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelone
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 comprimés à croquer à libération prolongée)

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tuzulby 20 mg (*uniquement pour l'emballage extérieur*)

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR / FLACON

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 30 mg
chlorhydrate de méthylphénidate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à croquer à libération prolongée contient 30 mg de chlorhydrate de
méthylphénidate

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'aspartame (E 951). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés à croquer à libération prolongée

30 comprimés à croquer à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE D'EXPIRATION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conservez le flacon bien fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelone
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 comprimés à croquer à libération prolongée)

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tuzulby 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR / FLACON

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 40 mg
chlorhydrate de méthylphénidate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à croquer à libération prolongée contient 40 mg de chlorhydrate de
méthylphénidate

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'aspartame (E 951). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés à croquer à libération prolongée

30 comprimés à croquer à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE D'EXPIRATION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conservez le flacon bien fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelone
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 comprimés à croquer à libération prolongée)

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tuzulby 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC :
SN :
NN :

B. NOTICE

Notice : information destinée à l'utilisateur

Comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 20 mg
Comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 30 mg
Comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 40 mg

chlorhydrate de méthylphénidate

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous devrez peut-être le relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le transmettez pas à d'autres. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable éventuel qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

- La dernière rubrique est une rubrique spéciale à lire pour un enfant ou un adolescent.
- 1 Qu'est-ce que Tuzulby et à quoi sert-il ?
 2. Ce que vous ou votre enfant devez savoir avant de prendre Tuzulby
 3. Comment prendre Tuzulby ?
 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
 5. Comment conserver Tuzulby ?
 6. Contenu de l'emballage et autres informations

1 Qu'est-ce que Tuzulby et à quoi sert-il ?

Tuzulby contient la substance active de chlorhydrate de méthylphénidate. Il appartient à un groupe de médicaments qui affectent l'activité cérébrale.

Tuzulby est destiné au traitement des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) diagnostiqué.

Il est utilisé en combinaison avec des programmes de traitement complets (tels que la thérapie psychologique, éducative et sociale) lorsque ces programmes seuls ne suffisent pas à contrôler les symptômes du TDAH. Le diagnostic doit être établi selon les critères du Manuel des troubles mentaux et doit être basé sur une histoire complète et une évaluation de l'enfant/adolescent.

Le traitement par Tuzulby n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH et la décision d'utiliser le médicament doit être basée sur la gravité et la persistance des symptômes en tenant compte de l'âge de l'enfant/adolescent.

Tuzulby agit en améliorant le fonctionnement de certaines parties du cerveau. Bien que l'on ne sache pas exactement comment fonctionne la substance active de Tuzulby, on pense qu'elle augmente les niveaux de dopamine, une hormone qui régule l'humeur et l'attention. Cela se fait en bloquant les protéines du cerveau qui réabsorbent ou reprennent la dopamine dans les nerfs. Cela aide à améliorer l'attention et la concentration et peut aider à contrôler le comportement impulsif.

2. Ce que vous ou votre enfant devez savoir avant de prendre Tuzulby

Ne prenez pas Tuzulby si vous ou votre enfant

- êtes allergique au méthylphénidate ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- avez une glande thyroïde hyperactive (hyperthyroïdie) ou des taux sanguins anormalement élevés d'hormones thyroïdiennes (thyrotoxicose)

- prenez actuellement des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (antidépresseur) ou les avez pris au cours des 14 derniers jours - voir « Autres médicaments et Tuzulby »
- avez un glaucome (augmentation de la pression dans votre œil)
- avez un phéochromocytome (tumeur de votre glande surrénale)
- souffrez d'hypertension artérielle ou d'une maladie occlusive artérielle (rétrécissement des vaisseaux sanguins)
- avez des problèmes cardiaques (tels qu'une crise cardiaque, un rythme cardiaque anormal ou irrégulier grave (arythmie) ou des troubles causés par les canaux qui contrôlent l'activité électrique (canalopathies), des douleurs et une gêne dans la poitrine (angine de poitrine), une insuffisance cardiaque, une maladie cardiaque, des lésions du muscle cardiaque [cardiomyopathie])
- avez ou avez eu un problème avec les vaisseaux sanguins de votre cerveau - comme un accident vasculaire cérébral, un anévrisme [gonflement et affaiblissement d'une partie d'un vaisseau sanguin], des vaisseaux sanguins rétrécis ou obstrués ou une vascularite [inflammation des vaisseaux sanguins]
- avez ou avez eu des problèmes de santé mentale tels que :
 - dépression sévère, pensées suicidaires
 - trouble alimentaire, tel que l'anorexie mentale ou un autre trouble anorexique
 - psychose (trouble mental grave dans lequel une personne perd la capacité de reconnaître la réalité ou d'interagir avec les autres), trouble de la personnalité psychopathique ou borderline
 - trouble grave de l'humeur, manie
 - trouble bipolaire grave et épisodique, actuel ou précédemment diagnostiqué, insuffisamment contrôlé.

Ne prenez pas de méthylphénidate si l'une des situations ci-dessus vous concerne vous ou votre enfant. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre du méthylphénidate.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Tuzulby si vous présentez :

- Utilisation à long terme chez les enfants et les adolescents : réévaluation de l'utilité à long terme du médicament pour évaluer le fonctionnement du patient.
- Une maladie cardiovasculaire : affections affectant le cœur et la circulation sanguine, y compris tout antécédent familial de mort subite ou inexpliquée ou de problèmes graves du rythme cardiaque. Votre médecin procédera à une évaluation minutieuse avant de commencer le traitement par Tuzulby, incluant des tests et un examen de vos antécédents médicaux et de ceux de votre famille, pour vérifier une maladie cardiaque ou des problèmes graves du rythme cardiaque. Votre médecin vérifiera également votre tension artérielle et votre pouls régulièrement pendant le traitement, notamment lors de l'ajustement de la dose, et au moins tous les 6 mois.
- Des cas de mort subite ont été signalés chez des enfants prenant des stimulants à des doses normales, en particulier chez ceux souffrant de problèmes cardiaques graves ou d'anomalies cardiaques structurelles. Les médicaments stimulants ne sont pas recommandés pour les enfants ou les adolescents souffrant de problèmes cardiaques graves, car ils pourraient augmenter le risque de mort subite.
- Si vous développez des symptômes de maladie cardiaque pendant le traitement par Tuzulby tels que des palpitations, des douleurs thoraciques pendant l'exercice, des évanouissements ou un essoufflement, informez-en immédiatement votre médecin.
- Des troubles cérébrovasculaires ; les signes et symptômes neurologiques doivent être évalués après le début du traitement par méthylphénidate.
- Des troubles psychiatriques ; ils doivent être surveillés à chaque changement de dose.
- Une aggravation des symptômes psychotiques ou maniaques.
- Une urgence de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques.
- Un comportement agressif ou hostile.
- Des tendances suicidaires.
- Des tics.

- De l'anxiété, agitation ou tension nerveuse.
- Une forme de trouble bipolaire.
- Des effets sur la croissance.
- Des convulsions.
- Un abus, détournement et utilisation abusive.
- Un sevrage.

Pendant le traitement, les enfants de sexe masculin et les adolescents peuvent connaître de manière inattendue des érections prolongées. Cela peut être douloureux et survenir à tout moment. Il est important de contacter immédiatement votre médecin si votre érection dure plus de 2 heures, en particulier si elle est douloureuse.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si l'une des situations ci-dessus vous concerne avant de commencer le traitement. En effet, le méthylphénidate peut aggraver ces problèmes. Votre médecin voudra surveiller l'effet du médicament sur vous.

Si Tuzulby n'est pas utilisé correctement, cela peut provoquer un comportement anormal. Cela peut également signifier que vous commencez à dépendre du médicament. Informez votre médecin si vous avez déjà abusé de l'alcool, de médicaments sur ordonnance ou de drogues illicites ou si vous en avez été dépendant.

Vérifications que votre médecin effectuera avant de commencer à prendre du méthylphénidate

Ces contrôles visent à déterminer si le méthylphénidate est le médicament qui vous convient. Votre médecin vous parlera de :

- tout autre médicament que vous prenez
- s'il existe des antécédents familiaux de mort subite inexplicée
- tout autre problème médical (tel que des problèmes cardiaques) que vous ou votre famille pourriez avoir
- comment vous vous sentez, comme vous sentir bien ou mal, avoir des pensées étranges ou si vous avez ressenti l'un de ces sentiments dans le passé
- s'il existe des antécédents familiaux de « tics » (contractions répétées et difficiles à contrôler de n'importe quelle partie du corps ou répétition de sons et de mots)
- tout problème de santé mentale ou de comportement que vous ou d'autres membres de votre famille avez déjà eu. Votre médecin discutera avec vous de votre risque de souffrir de sautes d'humeur (de la manie à la dépression, appelées « troubles bipolaires »). Ils vérifieront vos antécédents de santé mentale et vérifieront si un membre de votre famille a des antécédents de suicide, de trouble bipolaire ou de dépression.

Il est important que vous fournissiez autant d'informations que possible. Cela aidera votre médecin à décider si le méthylphénidate est le médicament qui vous convient. Votre médecin peut décider que d'autres tests médicaux sont nécessaires avant que vous ne commenciez à prendre ce médicament.

Utilisation chez les adultes et les patients âgés

Le méthylphénidate n'est pas indiqué pour une utilisation chez les adultes atteints de TDAH.

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez les patients âgés.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans ces tranches d'âge.

Utilisation chez les enfants de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans ces tranches d'âge.

Autres médicaments et Tuzulby

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Le méthylphénidate peut affecter l'efficacité d'autres médicaments ou provoquer des effets secondaires lorsqu'il est utilisé en association avec certains médicaments. Il peut donc être nécessaire de modifier la dose du médicament ou d'arrêter complètement le traitement si vous prenez d'autres

médicaments. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre du méthylphénidate si vous prenez :

- des antidépresseurs
- médicaments pour les problèmes de santé mentale graves (par exemple contre la schizophrénie)
- médicaments contre l'épilepsie
- médicaments utilisés pour réduire ou augmenter la pression artérielle
- certains remèdes contre la toux et le rhume qui contiennent des médicaments pouvant affecter la tension artérielle. Il est important de vérifier auprès de votre pharmacien lorsque vous achetez l'un de ces produits
- médicaments qui fluidifient le sang pour prévenir les caillots sanguins
- alcool
- médicaments agissant comme agoniste alpha-2 central (par exemple, la clonidine)

Si vous avez le moindre doute quant à savoir si l'un des médicaments que vous prenez figure dans la liste ci-dessus, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre du méthylphénidate.

Intervention chirurgicale

Informez votre médecin si vous devez avoir une intervention chirurgicale. Vous ne devez pas prendre de méthylphénidate le jour de votre intervention chirurgicale si un anesthésique halogéné (un type d'anesthésique) est utilisé. Cela est dû au risque d'augmentation soudaine de la pression artérielle et du rythme cardiaque pendant l'intervention chirurgicale.

Tests de dépistage de drogues

Ce médicament peut donner un résultat positif lors d'un test de dépistage de drogue. Cela inclut les tests utilisés dans le sport.

Prise de Tuzulby avec de la nourriture, des boissons et de l'alcool

Ne buvez pas d'alcool pendant que vous prenez ce médicament. L'alcool peut aggraver les effets indésirables de ce médicament.

Grossesse, allaitement

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si votre médecin estime que les bénéfices de la prise de ce médicament l'emportent sur les risques pour le bébé à naître.

N'allaitiez pas pendant que vous prenez Tuzulby, sauf indication contraire de votre médecin.

Si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite ou utilisation de machines

Vous pouvez ressentir des étourdissements, avoir des problèmes de concentration ou avoir une vision floue lorsque vous prenez du méthylphénidate. Si cela se produit, il peut être dangereux de conduire, d'utiliser des machines, de faire du vélo ou du cheval ou de grimper aux arbres.

Ce médicament contient de l'aspartame

Chaque comprimé à croquer de 20 mg contient 6,1 mg d'aspartame (E 951).

Chaque comprimé à croquer de 30 mg contient 9,15 mg d'aspartame (E 951).

Chaque comprimé à croquer à libération prolongée de 40 mg contient 12,2 mg d'aspartame (E 951).

L'aspartame est une source de phénylalanine. Cela peut être nocif si vous souffrez de phénylcétonurie, une maladie génétique rare dans laquelle la phénylalanine s'accumule parce que le corps ne peut pas l'éliminer correctement.

Ce médicament contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé à croquer à libération prolongée, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Tuzulby ?

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Le traitement doit être sous la surveillance d'un spécialiste des troubles du comportement chez les enfants.

- Votre médecin commencera généralement le traitement avec une faible dose (20 mg) et l'augmentera progressivement selon les besoins. La dose quotidienne maximale est de 60 mg.
- Si vous prenez déjà du méthylphénidate à libération immédiate, votre médecin peut vous prescrire une dose équivalente de Tuzulby (méthylphénidate à libération prolongée) à la place.
- Prendre Tuzulby une fois par jour. Tuzulby peut être pris avec ou sans nourriture. Tuzulby est un comprimé à croquer à libération prolongée. Cela signifie qu'après avoir pris le comprimé, le médicament est libéré dans votre corps tout au long de la journée.
- Les comprimés doivent être mâchés.
- La prise de méthylphénidate avec de la nourriture peut aider à soulager les douleurs à l'estomac, les nausées ou les vomissements.
- Les comprimés à croquer Tuzulby de 20 mg et 30 mg sont sécables (coupés en deux) et peuvent être coupés. Tuzulby 20 mg et 30 mg peuvent être divisés en doses égales.

N'avez pas la cartouche dessiccante fournie dans le flacon.

Traitement à long terme

Si vous prenez Tuzulby depuis plus d'un an, votre médecin doit interrompre le traitement pendant une courte période pour vérifier si le médicament est toujours nécessaire. Cela peut être planifié pendant les vacances scolaires. Les améliorations observées lors de la prise du médicament peuvent persister une fois le médicament arrêté.

Si vous avez pris plus de Tuzulby que vous n'auriez dû

Prendre trop de Tuzulby peut entraîner des effets indésirables graves impliquant le système nerveux. Si vous prenez trop de médicaments, consultez immédiatement un médecin ou appelez une ambulance. Dites-lui quelle quantité de médicament vous avez prise.

Les signes d'un surdosage peuvent inclure : nausées, sensation d'agitation, tremblements, augmentation des mouvements incontrôlés, contractions musculaires, crises (pouvant être suivies d'un coma), sensation de grande joie, confusion, voir, ressentir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations), transpiration, bouffées vasomotrices, maux de tête, forte fièvre, changements du rythme cardiaque (lent, rapide ou irrégulier), hypertension artérielle, pupilles dilatées, nez et bouche secs, spasmes musculaires, fièvre, urines rouge-brun qui pourraient être des signes possibles d'une dégradation anormale des muscles (rhabdomyolyse). Si vous remarquez l'un de ces symptômes, appelez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Tuzulby

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez une dose, attendez le moment de la dose suivante.

Si vous arrêtez de prendre Tuzulby

Si vous arrêtez brusquement de prendre ce médicament, les symptômes du TDAH peuvent réapparaître ou des effets indésirables tels que la dépression peuvent apparaître. Votre médecin souhaitera peut-être réduire progressivement la quantité de médicament prise chaque jour, avant de l'arrêter complètement. Parlez à votre médecin avant d'arrêter Tuzulby.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin vous parlera de ces effets indésirables.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessous, consultez immédiatement un médecin :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- rythme cardiaque irrégulier (palpitations, tachycardie, arythmie).
- changements d'humeur ou sautes d'humeur ou changements de personnalité.

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- penser ou avoir envie de se suicider (tendance suicidaire).
- suicide.
- ressentir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles, ce sont des signes de psychose.
- parole et mouvements incontrôlés (syndrome de Gilles de la Tourette), labilité émotionnelle.
- signes d'allergie tels qu'une éruption sur la peau, des démangeaisons ou un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, un essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés respiratoires, de l'urticaire, du prurit.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- sentiment d'être anormalement excité, hyperactif et désinhibé (manie).

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- crise cardiaque, infarctus du myocarde.
- crises (crises d'épilepsie, convulsions)
- peau qui pèle (desquamation) ou plaques rouges violacées.
- spasmes musculaires impossible à contrôler touchant les yeux, la tête, le cou, le corps et le système nerveux - en raison d'un manque temporaire d'arrivée de sang au cerveau.
- paralysie ou problèmes de mouvement et de vision, difficultés pour parler ; cela peut être le signe de problèmes au niveau des vaisseaux sanguins de votre cerveau.
- diminution du nombre de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) qui peut vous rendre plus susceptible de contracter des infections, vous faire saigner et avoir des bleus plus facilement.
- augmentation subite de la température du corps, une pression artérielle très élevée et des convulsions sévères (« syndrome malin des neuroleptiques »). Il n'est pas certain que cet effet indésirable soit causé par le méthylphénidate ou d'autres médicaments qui peuvent être pris en association avec le méthylphénidate.

Inconnu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- des pensées indésirables qui reviennent sans cesse.
- évanouissement inexplicé, douleur dans la poitrine, essoufflement ; ils peuvent être des signes de problèmes cardiaques.
- incapacité à contrôler l'excrétion de l'urine (incontinence).
- spasme des muscles de la mâchoire rendant difficile l'ouverture de la bouche (trismus).
- bégaiement.

Si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessus, consultez immédiatement un médecin.

D'autres effets indésirables peuvent également survenir, notamment les suivants. S'ils deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien :

Très fréquent (affecte plus d'une personne sur 10)

- diminution de l'appétit.
- maux de tête.
- se sentir nerveux (nervosité).
- ne pas pouvoir dormir (insomnie).

- nausée.
- bouche sèche.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- douleur dans les articulations (arthralgie).
 - température élevée (fièvre).
 - perte ou amincissement inhabituel des cheveux ou des poils.
 - se sentir inhabituellement somnolent ou endormi.
 - perte d'appétit.
 - attaques de panique.
 - diminution de la libido.
 - douleur dentaire.
 - grincement excessif des dents (bruxisme).
 - rhinopharyngite.
 - démangeaisons, éruptions avec démangeaisons en relief (éruption urticarienne)
 - sueur excessive.
 - toux, mal de gorge ou irritation du nez et de la gorge, essoufflement ou douleur dans la poitrine.
 - Modification de la pression artérielle (généralement hypertension artérielle, rythme cardiaque rapide (tachycardie), mains et pieds froids)
 - tremblements, vertiges, mouvements incontrôlables, hyperactivité inhabituelle
 - se sentir agressif, agité, anxieux, déprimé, irritable et avoir un comportement anormal, troubles du sommeil, fatigue
 - douleur à l'estomac, diarrhée, malaise, gêne à l'estomac.
- Ces effets surviennent généralement au début du traitement et peuvent être atténués en prenant le médicament avec de la nourriture.

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- constipation.
- gêne dans la poitrine.
- sang dans les urines (hématurie).
- vision double ou vision floue (diplopie).
- douleurs musculaires, contractions musculaires, tension musculaire.
- augmentation des résultats des tests relatifs au foie (observés dans un test sanguin).
- colère, agitation ou pleurs, conscience excessive de l'environnement, tension.
- sédation, diminution de l'appétit.
- affections exfoliatives.
- souffle cardiaque.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- changements dans la libido.
- se sentir désorienté.
- pupilles dilatées, troubles de la vision.
- angine de poitrine.
- tuméfaction des seins chez l'homme (gynécomastie).
- rougeur de la peau, éruption cutanée rouge en relief.

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- crise cardiaque.
- mort subite.
- crampes musculaires.
- petites taches rouges sur la peau.
- inflammation ou artères bloquées dans le cerveau.
- fonction hépatique (du foie) anormale, y compris insuffisance hépatique et coma.
- changements dans les résultats des tests – y compris les analyses du foie et du sang.
- tentative de suicide, pensées anormales, manque de sentiment ou d'émotion, faire les mêmes choses encore et encore, être obsédé par une seule chose.

- sensation d'engourdissement des doigts et des orteils, picotements et changement de couleur (du blanc au bleu, puis au rouge) lorsqu'ils sont froids (« phénomène de Raynaud »).

Inconnu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- migraine.
- très forte fièvre.
- battements du cœur lents, rapides ou supplémentaires.
- une crise épileptique majeure (« convulsions de grand mal »), une migraine.
- croire en des choses qui ne sont pas vraies, confusion mentale, idées délirantes.
- douleurs à l'estomac intenses, souvent accompagnées de nausées et de vomissements.
- problèmes avec les vaisseaux sanguins du cerveau (accident vasculaire cérébral, artérite cérébrale ou occlusion cérébrale).
- Dysfonction érectile, érections permanentes, parfois douloureuses, ou érections plus fréquentes.
- troubles des cellules sanguines (augmentation et diminution).
- bavardage excessif et incontrôlé.
- pancytopénie.

Effets sur la croissance

Lorsqu'il est utilisé pendant plus d'un an, le méthylphénidate peut entraîner un ralentissement de la croissance chez certains enfants et adolescents. Cela touche moins d'un enfant sur 10.

- Il peut y avoir une absence de prise de poids ou d'augmentation de la taille.
- Votre médecin surveillera attentivement votre taille et votre poids, ainsi que la qualité de votre alimentation.
- Si vous ne grandissez pas comme prévu, votre traitement au méthylphénidate peut être interrompu pendant une courte période.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable éventuel qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également signaler les effets indésirables directement via [le système national de déclaration mentionné à l'Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver Tuzulby ?

Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez le flacon bien fermé à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tuzulby

- La substance active est le chlorhydrate de méthylphénidate.

Chaque comprimé à croquer de 20 mg contient 20 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.
Chaque comprimé à croquer de 30 mg contient 30 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.
Chaque comprimé à croquer de 40 mg contient 40 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.

- Les autres excipients sont le polystyrène sulfonate de sodium, la povidone (E 1201), la triacétine (E 1518), l'acétate de polyvinyle, le laurylsulfate de sodium, le mannitol (E 421), la gomme xanthane (E 415), la crospovidone (E 1202), la cellulose microcristalline (E 460), la gomme de guar (E 412), l'aspartame (E 951), l'acide citrique, l'arôme de cerise, le talc (E 553b), l'hydrate colloïdal de silice, le stéarate de magnésium, l'alcool polyvinylique, le macrogol, le polysorbate 80 (E 433).

À quoi ressemble Tuzulby et contenu de l'emballage

Les comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 20 mg sont des comprimés enrobés en forme de capsule mouchetés, blanc cassé, de 6,8 x 14,7 mm, gravés « N2 » « N2 » sur une face et séparés sur l'autre face.

Le comprimé à croquer peut être divisé en doses égales.

Les comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 30 mg sont des comprimés enrobés en forme de capsule mouchetés, blanc cassé, de 7,7 x 16,8 mm, gravés « N3 » « N3 » sur une face et séparés sur l'autre face.

Le comprimé à croquer peut être divisé en doses égales.

Les comprimés à croquer à libération prolongée Tuzulby 40 mg sont des comprimés enrobés en forme de capsule mouchetés, blanc cassé, de 8,5 x 18,5 mm, gravés « NP14 » sur une face et lisses sur l'autre face.

Tuzulby est disponible dans un flacon comprenant une cartouche déshydratante de 2 g avec un opercule de sécurité enfant contenant 30 comprimés à croquer à libération prolongée.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelone
Espagne
Tél. : +34 93 602 24 21
E-mail : medinfo@neuraxpharm.com

Fabricant

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelone
Espagne

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm France
Tél. : +32 474 62 24 24

Bulgarie

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tél. : +34 93 602 24 21

République tchèque

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
Tél. : +420 495 736 145

Danemark

Neuraxpharm Suède AB
Tél. : +46 (0)8 30 91 41
(Suède)

Allemagne

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tél. : +49 2173 1060 0

Estonie

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tél. : +34 93 602 24 21

Grèce

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tél. : +34 93 602 24 21

Espagne

Neuraxpharm Espagne, S.L.U.
Tél. : +34 93 602 24 21

France

Neuraxpharm France
Tél. : +33 1.53.62.42.90

Croatie

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tél. : +34 93 602 24 21

Irlande

Neuraxpharm Irlande Ltd.
Tél. : +353 1 428 7777

Islande

Neuraxpharm Suède AB
Simi : +46 (0)8 30 91 41
(Suède)

Italie

Neuraxpharm Italie SpA
Tél. : +39 0736 980619

Corse**Lituanie**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tél. : +34 93 602 24 21

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm France
Tél. : +32 474 62 24 24

Hongrie

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
Tél. : +36 (30) 542 2071

Malte

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tél. : +34 93 602 24 21

Pays-Bas

Neuraxpharm Pays-Bas B.V.
Tél. : +31 70 208 5211

Norvège

Neuraxpharm Suède AB
Tél. : +46 (0)8 30 91 41
(Suède)

Autriche

Neuraxpharm Autriche GmbH
Tél. : +43 2236 389836

Pologne

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.
Tél. : +48 783 423 453

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda
Tél. : +351 910 259 536

Roumanie

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tél. : +34 93 602 24 21

Slovénie

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tél. : +34 93 602 24 21

République slovène

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
Tél. : +421 255 425 562

Suomi/Finlande

Neuraxpharm Suède AB
Puh/Tél. : +46 (0)8 30 91 41
(Ruotsi/Suède)

Suède

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tél. : +34 93 602 24 21

Neuraxpharm Suède AB
Tél. : +46 (0)8 30 91 41

Lettonie

Laboratoires Lesvi, S.L.
Tél. : +34 93 602 24 21

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments :

<https://www.ema.europa.eu>.