

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Medikinet retard 5 mg, gélules à libération modifiée

Medikinet retard 10 mg, gélules à libération modifiée

Medikinet retard 20 mg, gélules à libération modifiée

Medikinet retard 30 mg, gélules à libération modifiée

Medikinet retard 40 mg, gélules à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Medikinet retard 5 mg, gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate, équivalent à 4,35 mg de méthylphénidate.

Excipient à effet notoire : 63,57 mg - 72,71 mg de saccharose/gélule à libération modifiée.

Medikinet retard 10 mg, gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 10 mg de chlorhydrate de méthylphénidate, équivalent à 8,65 mg de méthylphénidate.

Excipient à effet notoire : 127,14 mg – 145,42 mg de saccharose par gélule à libération modifiée.

Medikinet retard 20 mg, gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 20 mg de chlorhydrate de méthylphénidate, équivalent à 17,30 mg de méthylphénidate.

Excipient à effet notoire : 114,65 mg – 131,13 mg de saccharose par gélule à libération modifiée.

Medikinet retard 30 mg, gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 30 mg de chlorhydrate de méthylphénidate, équivalent à 25,95 mg de méthylphénidate.

Excipient à effet notoire : 69,60 mg – 79,61 mg de saccharose par gélule à libération modifiée.

Medikinet retard 40 mg, gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 40 mg de chlorhydrate de méthylphénidate, équivalent à 34,60 mg de méthylphénidate.

Excipient à effet notoire : 92,80 mg – 106,14 mg de saccharose par gélule à libération modifiée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération modifiée.

Medikinet retard 5 mg, gélules à libération modifiée

Gélules avec un corps opaque blanc et une tête (15,9 mm) blanche opaque contenant des granulés blancs et bleus.

Medikinet retard 10 mg, gélules à libération modifiée

Gélules avec une tête (15,9 mm) mauve opaque et un corps blanc opaque contenant des granulés blancs et bleus.

Medikinet retard 20 mg, gélules à libération modifiée

Gélules avec un corps et une tête mauve (15,9 mm) opaque contenant des granulés blancs et bleus.

Medikinet retard 30 mg, gélules à libération modifiée

Gélules avec une tête (15,9 mm) violette foncée opaque et un corps gris clair opaque contenant des granulés blancs et bleus.

Medikinet retard 40 mg, gélules à libération modifiée

Gélules avec une tête (18,0 mm) violette foncée opaque et un corps gris opaque contenant des granulés blancs et bleus.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

Medikinet retard est indiqué dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus et chez l'adulte, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être instauré et supervisé par un spécialiste du TDAH comme un pédiatre, un pédopsychiatre ou un psychiatre pour adultes.

Éléments diagnostiques spécifiques du TDAH chez l'enfant

Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se baser sur une anamnèse complète et une évaluation du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations médicales et spécialisées d'ordre psychologique, éducatif et social.

Habituellement, une prise en charge thérapeutique globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux et vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure des antécédents chroniques d'attention de courte durée, une facilité à être distrait, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.

Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament doit reposer sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

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

Éléments diagnostiques spécifiques du TDAH chez l'adulte

Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Les adultes souffrant de TDAH présentent des symptômes caractérisés par de l'agitation, de l'impatience et de l'inattention. Les symptômes comme l'hyperactivité ont tendance à s'atténuer avec l'âge, probablement en raison de phénomènes d'adaptation, de maturation du système nerveux et d'automédication. Les symptômes liés à l'inattention sont plus prononcés et impactent plus fortement les adultes souffrant de TDAH. Chez l'adulte, le diagnostic doit comprendre un entretien structuré avec le patient afin de bien définir les symptômes qu'il présente. La préexistence de TDAH dans l'enfance est nécessaire et à déterminer rétrospectivement par les dossiers des patients (dossiers médicaux, bulletins scolaires...) couplés à l'utilisation d'outils appropriés (par exemple échelle WURS, questionnaires à destination de l'entourage). Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou de plusieurs symptômes. La décision de prescrire un psychostimulant chez l'adulte doit reposer sur une évaluation approfondie et le diagnostic bien établi avec un impact fonctionnel modéré ou sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) affectant plusieurs aspects de la vie du patient.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement doit être instauré et supervisé par un spécialiste du TDAH comme un pédiatre, un pédopsychiatre ou un psychiatre pour adultes.

Dépistage avant traitement

Si la pratique l'exige, chez l'adulte débutant avec Medikinet retard, l'avis d'un cardiologue est nécessaire avant la mise en route du traitement afin de vérifier l'absence de contre-indication cardiovasculaire. Avant de prescrire le méthylphénidate, 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 doit documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes médicaux et psychiatriques associés, présents et passés, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué et le relevé exact du poids et de la taille du patient avant le début du traitement sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Surveillance continue

La croissance et l'état psychiatrique et cardiovasculaire doivent être surveillés en continu (voir également rubrique 4.4).

- La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois ;
- La taille, le poids et l'appétit chez les enfants doivent être relevés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;
- Chez l'adulte, le poids doit être mesuré régulièrement.
- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants doit être suivie à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

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

Titration de la dose

Aspects généraux

- Il convient d'utiliser le schéma posologique qui permet d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec la plus faible dose quotidienne totale.
- L'effet se produit dans l'heure qui suit l'ingestion si la dose est suffisamment élevée.
- Les enfants ne doivent pas prendre Medikinet retard trop tard le matin car cela peut provoquer des troubles du sommeil.
- Pour les posologies non réalisables avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament et d'autres médicaments contenant du méthylphénidate sont disponibles.

Enfants

Il est nécessaire d'ajuster soigneusement la posologie au début du traitement par chlorhydrate de méthylphénidate. L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible. Cette adaptation posologique est habituellement réalisée avec du méthylphénidate à libération immédiate, administré en plusieurs prises. La posologie initiale recommandée est de 5 mg une ou deux fois par jour (par ex. au petit déjeuner et au déjeuner) et sera augmentée si nécessaire par palier de 5 à 10 mg par semaine en fonction de la tolérance et de l'efficacité observées. Medikinet retard 10 mg administré une fois par jour peut être utilisée à la place du chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate de 5 mg deux fois par jour depuis le début du traitement où le médecin traitant estime que l'administration deux fois par jour est appropriée dès le départ et de l'administration deux fois par jour de traitement est impraticable.

Medikinet retard est constitué d'un composant à libération immédiate (50 % de la dose) et d'un composant à libération modifiée (50 % de la dose). Ainsi, Medikinet retard 10 mg libère de manière immédiate une dose de 5 mg et de manière prolongée une dose de 5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate. La fraction libérée de manière prolongée de chaque dose est prévue pour maintenir une réponse thérapeutique pendant toute l'après-midi sans qu'il soit nécessaire d'administrer une prise en milieu de journée. Cette fraction est prévue pour atteindre des concentrations plasmatiques thérapeutiques pendant une période d'environ 8 heures, ce qui correspond à une journée d'école plutôt qu'à une journée entière (voir rubrique 5.2). Par exemple, 20 mg de Medikinet retard est destiné à remplacer la prise de 10 mg de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate au petit déjeuner et au déjeuner.

Les patients actuellement stabilisés avec une formulation de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate peuvent passer à Medikinet retard à la dose quotidienne équivalente.

Si les effets du médicament s'estompent trop rapidement dans la soirée, des troubles du comportement peuvent survenir. L'administration d'une faible dose (5 mg) de chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate en comprimé en fin de journée peut aider à résoudre ce problème. Il convient d'utiliser le schéma posologique qui permet d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec un traitement avec deux comprimés de méthylphénidate.

Il faudra peser soigneusement les avantages et les inconvénients d'une faible dose administrée en fin de journée avec une éventuelle difficulté à trouver le sommeil.

Le traitement ne devra pas être continué avec Medikinet retard si une dose supplémentaire de méthylphénidate comprimés est nécessaire, sauf si l'on sait que ce même schéma posologique était nécessaire avec le traitement par les comprimés à des doses équivalentes administrées au petit déjeuner/déjeuner.

Le schéma posologique qui permet d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes avec la plus faible dose quotidienne totale doit être utilisé.

La posologie maximale du chlorhydrate de méthylphénidate chez l'enfant est de 60 mg par jour.

Adultes

Poursuite du traitement par le méthylphénidate

Les patients adultes qui ont montré un net bénéfice du traitement par Medikinet retard dans l'enfance et/ou l'adolescence peuvent poursuivre le traitement par Medikinet retard à l'âge adulte, initialement à la même dose quotidienne (mg/jour). La nécessité ou la possibilité d'un ajustement posologique en fonction de l'efficacité et de la tolérance doit être réexaminée régulièrement.

Adultes commençant un traitement avec Medikinet retard

Tout traitement par le méthylphénidate nécessite une adaptation posologique individuelle en fonction de l'efficacité et de la tolérance, car la réponse individuelle peut varier considérablement. L'initiation d'un traitement chez les adultes qui ne recevaient pas Medikinet retard nécessite donc une adaptation posologique prudente. L'adaptation posologique doit être démarrée à la dose la plus faible possible.

La dose initiale recommandée est de 10 mg par jour, et peut être augmentée si nécessaire par paliers hebdomadaires de 10 mg dans la dose quotidienne selon la tolérance et le degré d'efficacité observé. La dose quotidienne totale doit être administrée en deux prises, le matin et le midi.

L'objectif de l'adaptation posologique individuelle devrait être de trouver la dose quotidienne la plus faible permettant d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes.

Par rapport aux enfants et aux adolescents, les patients adultes peuvent nécessiter une dose quotidienne plus élevée, en fonction du poids corporel du patient.

La dose quotidienne maximale est basée sur le poids corporel du patient et ne doit pas dépasser 1 mg/kg de poids corporel. Quel que soit le poids corporel, une dose quotidienne maximale de 80 mg de chlorhydrate de méthylphénidate ne doit pas être dépassée car une expérience limitée avec des doses quotidiennes supérieures à 80 mg est disponible dans les études cliniques.

Utilisation prolongée (plus de 12 mois)

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. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Pour les enfants avec TDAH, le traitement peut être généralement interrompu pendant ou après la puberté. Le médecin qui choisit d'utiliser le méthylphénidate pendant une période prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, doit réévaluer périodiquement 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 lorsque le traitement est arrêté soit temporairement soit définitivement.

Diminution de posologie ou arrêt du traitement

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

Sujets âgés

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies chez les patients âgés de plus de 60 ans.

Enfants de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans. Sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Insuffisants hépatiques

Aucune étude n'a été réalisée avec Medikinet retard chez des patients insuffisants hépatiques. Le produit doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisants rénaux

Aucune étude n'a été réalisée avec Medikinet retard chez des patients insuffisants rénaux. Le produit doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Mode d'administration

Voie orale.

Medikinet retard doit être pris pendant ou après un repas afin d'obtenir une action suffisamment prolongée et d'éviter des pics plasmatiques élevés. Le chlorhydrate de méthylphénidate est absorbé beaucoup plus rapidement par Medikinet retard lorsque le médicament est pris à jeun. Dans ce cas, la libération peut ne pas être suffisamment soutenue. Par conséquent, Medikinet retard ne doit pas être administré sans nourriture.

Enfants

Medikinet retard doit être administré le matin **pendant** ou **après le petit déjeuner**.

Adultes

Medikinet retard doit être administré le matin **pendant** ou **après** le petit déjeuner et le midi **pendant** ou **après** le déjeuner.

Les gélules peuvent être avalées entières avec une boisson. Une autre solution consiste à ouvrir les gélules, à saupoudrer leur contenu sur une petite quantité (une cuillère à soupe) de compote de pommes ou de yaourt et de prendre le tout immédiatement, sans en conserver pour une utilisation ultérieure. Il est nécessaire de boire un peu de liquide, par exemple de l'eau après avoir pris le médicament saupoudré sur la compote ou yaourt. Dans ce cas, la nourriture doit évidemment être mangée en même temps. La gélule ou son contenu ne doit pas être écrasé ou mastiqué.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Glaucome
- Phéochromocytome
- En cas de traitement par les inhibiteurs irréversibles non sélectifs de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant au minimum 14 jours suivant l'arrêt du traitement par ces médicaments, en raison du risque de survenue de poussée hypertensive (voir rubrique 4.5)
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale/troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles sévères de l'humeur, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou borderline
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère (de type I) (mal contrôlé)

- Troubles cardiovasculaires pré-existants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie oblitérante, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique; cardiomyopathies, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) mettant potentiellement en jeu le pronostic vital
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral
- Antécédents d'acidité gastrique marquée avec une valeur de pH supérieure à 5,5, traitement par antagonistes des récepteurs H₂, par inhibiteurs de la pompe à protons, ou traitement antiacide

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les patients atteints de TDAH et la décision d'utiliser le médicament doit se baser sur une évaluation très minutieuse de la gravité et de la chronicité des symptômes des patients. Lorsque le traitement des enfants est envisagé, l'évaluation de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant doit tenir compte de son âge (6-18 ans).

Utilisation à long terme (plus de 12 mois)

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. Il n'est pas nécessaire ni souhaitable, que la durée du traitement médicamenteux soit indéfinie. Les patients traités par méthylphénidate à long terme (c'est-à-dire plus de 12 mois) doivent être surveillés attentivement conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants. Les troubles psychiatriques devant faire l'objet d'une surveillance sont décrits ci-dessous et incluent (de manière non limitative) : tics moteurs ou verbaux, comportement agressif ou hostile, agitation, anxiété, dépression, psychose, manie, délire, irritabilité, manque de spontanéité, retrait et persévération excessive.

Le médecin qui choisit d'utiliser le méthylphénidate pendant une période prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, doit réévaluer périodiquement 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 lorsque le traitement est arrêté soit temporairement soit définitivement.

Utilisation chez le sujet âgé

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies chez les patients âgés de plus de 60 ans.

Utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. Sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

État cardiovasculaire

Les patients chez lesquels un traitement par psychostimulants est envisagé doivent être soigneusement interrogés quant à leurs antécédents (y compris antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexplicable ou antécédents familiaux d'arythmie maligne) et être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Un examen cardiaque spécialisé doit ensuite être réalisé si les résultats initiaux font suspecter de tels antécédents. Un examen cardiaque par un spécialiste doit être rapidement réalisé chez les patients présentant, au cours du traitement par méthylphénidate, des symptômes tels que palpitations, douleurs thoraciques exceptionnelles, syncope inexplicable, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque.

L'analyse des données issues des études cliniques du méthylphénidate chez l'enfant ou l'adolescent atteint de TDAH, a montré que les patients traités par méthylphénidate peuvent fréquemment présenter des modifications des pressions artérielles systolique et diastolique de plus de 10 mm Hg par rapport à des sujets témoins. Des changements dans les valeurs de pression artérielle diastolique et systolique ont également été observés dans les données d'essais cliniques de patients adultes atteints de TDAH.

Les conséquences cliniques, à court et à long terme, de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues, mais la possibilité de complications cliniques résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue. **La prudence est indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.** Voir en rubrique 4.3 les affections dans lesquelles le traitement par méthylphénidate est contre-indiqué.

L'état cardiovasculaire doit être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls doivent être enregistrés sur une courbe centile à chaque ajustement posologique, puis au minimum tous les 6 mois. Le traitement par le méthylphénidate doit être interrompu chez les patients présentant de manière répétée de la tachycardie, de l'arythmie ou une augmentation de la pression artérielle systolique (> 95e centile), et l'orientation vers un cardiologue doit être envisagée.

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

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

Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des patients, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères. Bien que certains problèmes cardiaques sévères puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne sont pas recommandés chez les enfants ou les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères qui pourraient les exposer à une vulnérabilité accrue vis-à-vis des effets sympathomimétiques des psychostimulants.

Adultes

Des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde ont été signalés chez des adultes prenant des stimulants aux doses habituelles pour traiter le TDAH. Bien que le rôle des stimulants dans ces cas ne soit pas connu, les adultes sont plus susceptibles que les enfants de présenter des anomalies cardiaques structurelles graves, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque, une coronaropathie ou d'autres problèmes cardiaques graves. Les adultes présentant de telles anomalies ne devraient généralement pas être traités avec des médicaments stimulants.

Mésusage et événements cardiovasculaires

Le mésusage des psychostimulants du système nerveux central peut être associé à une mort subite ou à d'autres événements indésirables cardiovasculaires sévères.

Troubles vasculaires cérébraux

Voir en rubrique 4.3 pour les affections cérébrovasculaires pour lesquelles un traitement par méthylphénidate est contre-indiqué. Les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (tels qu'antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle) doivent être surveillés à chaque visite après l'instauration du traitement à la recherche de signes et symptômes neurologiques.

La vascularite cérébrale semble être une réaction idiosyncrasique très rare due à l'exposition au méthylphénidate. Il existe peu de preuves suggérant que les patients à risque accru puissent être identifiés et la survenue initiale des symptômes peut être la première manifestation d'un problème clinique sous-jacent. Un diagnostic précoce, reposant sur une forte suspicion, peut permettre l'arrêt rapide du méthylphénidate et l'instauration d'un traitement précoce. Le diagnostic doit donc être envisagé chez tout patient développant de nouveaux symptômes neurologiques compatibles avec une ischémie cérébrale au cours d'un traitement par méthylphénidate. Ces symptômes peuvent inclure céphalée sévère, engourdissement, faiblesse, paralysie, altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire.

Le traitement par méthylphénidate n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints d'hémiplégie cérébrale infantile.

Priapisme

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

Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. Avant d'instaurer un traitement par méthylphénidate, le patient doit être évalué quant aux troubles psychiatriques préexistants, et les antécédents familiaux doivent être établis (voir rubrique 4.2). En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, le méthylphénidate ne doit pas être administré à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques chez le patient.

La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doit être surveillée à chaque ajustement de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. Dans un tel cas, il faut, peut-être, envisager un arrêt du traitement.

Aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants

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

Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques peuvent survenir après administrations de méthylphénidate aux doses usuelles chez des patients sans antécédents de maladie psychotique ou de manie (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, il faut évoquer un rôle éventuel du méthylphénidate et, peut-être, envisager un arrêt du traitement.

Agressivité ou comportement hostile

Un traitement par psychostimulants peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile. Les patients traités par méthylphénidate doivent être surveillés étroitement au début du traitement, à chaque ajustement posologique puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite afin de déceler la survenue ou une aggravation d'un comportement agressif ou hostile. Le médecin doit évaluer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique chez les patients présentant des changements de leur comportement en considérant qu'une adaptation posologique en augmentant ou diminuant les doses peut être appropriée. L'arrêt du traitement peut être envisagé.

Tendances suicidaires

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

Tics

Le méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou l'aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée (voir rubrique 4.8). Une évaluation des antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique à la recherche de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette doivent être réalisés avant l'administration de méthylphénidate. L'apparition ou l'aggravation des tics doit être surveillée régulièrement au cours du traitement par méthylphénidate. **La surveillance doit être effectuée à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.**

Anxiété, agitation ou tension psychique

Des cas d'anxiété, d'agitation et de tension psychique ont été rapportés chez les patients traités par méthylphénidate (voir rubrique 4.8). Le méthylphénidate est 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 être réalisée avant l'administration de méthylphénidate. **Une surveillance régulière de la survenue ou de l'aggravation de ces symptômes au cours du traitement doit être réalisée chez les patients à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.**

Formes de trouble bipolaire

Lors de l'utilisation du méthylphénidate pour traiter un TDAH, une attention particulière doit être portée chez les patients présentant un trouble bipolaire associé (y compris un trouble bipolaire de type I non traité ou d'autres formes de troubles bipolaires), en raison de la précipitation éventuelle d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez ces patients. Avant d'instaurer un traitement par méthylphénidate, les patients présentant des symptômes dépressifs associés doivent être dépistés correctement afin de déterminer s'ils présentent un risque accru de trouble bipolaire. Ce dépistage 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 « Troubles psychiatriques » et rubrique 4.2). L'apparition de symptômes doit être surveillée à chaque ajustement posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.**

Croissance et poids

Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté en cas de traitement prolongé par méthylphénidate chez l'enfant. Une perte de poids a été rapportée avec le traitement par le méthylphénidate chez l'adulte (voir rubrique 4.8).

Les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont actuellement inconnus et font l'objet d'études en cours.

La croissance doit être surveillée au cours du traitement par méthylphénidate. La taille, le poids et l'appétit chez les enfants doivent être mesurés au moins tous les 6 mois en tenant à jour une courbe de croissance. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids ou de taille attendues. Chez l'adulte, le poids doit être surveillé régulièrement.

Convulsions

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

Abus, mésusage et usage détourné

Le risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate doit être étroitement surveillé.

Le méthylphénidate doit être administré avec précaution chez les patients ayant une dépendance connue aux drogues ou à l'alcool en raison du risque d'abus, de mésusage, ou d'usage détourné.

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

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

Sevrage

Une surveillance attentive du patient est indispensable à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, car une dépression ou une hyperactivité chronique peut alors être démasquée. Certains patients peuvent par conséquent nécessiter un suivi prolongé.

Une surveillance attentive du patient est nécessaire au cours d'un sevrage pour utilisation abusive, en raison du risque d'apparition d'une dépression sévère.

Fatigue

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

Choix de la formulation de méthylphénidate

Le choix de la formulation du médicament contenant du méthylphénidate, doit être effectué par le médecin spécialiste au cas par cas et dépendra de la durée de l'effet souhaitée. Chez l'adulte, seul Medikinet retard doit être utilisé.

La prudence est recommandée si les formulations à libération prolongée de méthylphénidate sont utilisées de manière interchangeable, en raison des différences entre ces formulations concernant la fréquence d'administration, la prise avec les repas et la concentration plasmatique obtenue

Contrôle anti-dopage

Ce médicament contient du méthylphénidate qui peut donner des résultats faussement positifs lors des analyses biologiques recherchant la présence d'amphétamines, notamment avec immunoessais.

Les athlètes doivent être conscients du fait que ce médicament peut provoquer un résultat positif aux contrôles anti-dopage.

Insuffisance rénale ou hépatique

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

Effets hématologiques

La sécurité du traitement à long terme par méthylphénidate n'est pas totalement connue. Un arrêt du traitement doit être envisagé en cas de leucopénie, thrombopénie, anémie ou autres modifications incluant celles indiquant une insuffisance rénale ou hépatique sévère (voir rubrique 4.8).

Excipient : saccharose

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

Excipient : sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

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

Interaction pharmacocinétique

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

Le méthylphénidate n'est pas métabolisé par le cytochrome P450 de façon cliniquement significative.

Une influence significative de la pharmacocinétique du méthylphénidate n'est pas attendue avec les inducteurs ou les inhibiteurs du cytochrome P450. Inversement, les isomères d- et l- du méthylphénidate n'inhibent pas de façon significative les cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.

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 toutefois été rapportés. A l'instauration ou à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de ces médicaments associés et d'établir leurs concentrations plasmatiques (ou, dans le cas de la coumarine, les temps de coagulation).

Interactions pharmacodynamiques

Antihypertenseurs

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

Utilisation concomitante de médicaments augmentant la pression artérielle

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

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

Utilisation avec l'alcool

L'alcool peut exacerber les effets indésirables centraux des principes actifs psychotropes, y compris du méthylphénidate. En cas de concentrations d'alcool très élevées, le profil cinétique peut évoluer vers une libération de type plus immédiate. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.

Utilisation d'anesthésiques halogénés

Il existe un risque d'augmentation soudaine de la tension artérielle et du rythme cardiaque au cours de l'intervention. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne doit pas être administré le jour de l'intervention.

Utilisation en association avec des agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (ex. clonidine)

Des événements indésirables sévères, comprenant des cas de mort subite, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de clonidine. La tolérance 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 principes actifs dopaminergiques

La prudence est recommandée lors de l'administration de méthylphénidate en association avec des principes actifs dopaminergiques, y compris les antipsychotiques. Comme le méthylphénidate agit principalement en augmentant les concentrations extracellulaires de dopamine, il 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 des antagonistes de la dopamine (y compris les antipsychotiques).

Utilisation en association avec d'autres médicaments

Medikinet retard ne doit pas être pris avec des antagonistes des récepteurs H₂, des inhibiteurs de la pompe à protons, ou des anti-acides, car ceci pourrait entraîner une libération plus rapide de la quantité totale de substance active.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si un avis clinique indique qu'un traitement différé représente un plus grand risque pour la grossesse.

Allaitement

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

Il a été rapporté un cas dans lequel un nourrisson a présenté une perte de poids (non spécifiée) pendant la période d'exposition au méthylphénidate mais qui a retrouvé son poids puis en a repris après l'interruption du traitement par méthylphénidate chez la mère. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu.

Il convient de décider d'arrêter l'allaitement ou de s'abstenir de traiter/d'interrompre le traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée chez l'être humain concernant l'effet du méthylphénidate sur la fertilité. Dans les études animales, aucun effet significativement significatif n'a été observé sur la fertilité.

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

Le méthylphénidate améliore l'attention. Cependant, le méthylphénidate peut provoquer des sensations vertigineuses, une somnolence ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie, une vision floue, des hallucinations et d'autres effets indésirables sur le SNC (voir rubrique 4.8). Medikinet retard peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de ces effets possibles et être avertis, qu'en cas de survenue, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente tous les événements indésirables (EI) observés au cours des essais cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de Medikinet retard ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec Medikinet retard était différente de la fréquence observée avec d'autres

formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue. Le tableau est basé sur des données pour les enfants, les adolescents et les adultes.

Estimation de la fréquence :

très fréquent ($\geq 1/10$)

fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

très rare ($< 1/10\ 000$)

inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Infections et infestations

Fréquent : Rhinopharyngite

Peu fréquent : gastro-entérite

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : leucopénie, thrombopénie, anémie, purpura thrombopénique

Inconnu : Pancytopenie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité telles que : œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatives, urticaire, prurit*, rash et éruption cutanée*

Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Très fréquent : diminution de l'appétit **

Fréquent : anorexie, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant *

Affections psychiatriques*

Très fréquent : insomnie, nervosité

Fréquent : comportement anormal, agressivité*, labilité émotionnelle, agitation*, anorexie, anxiété*, dépression*, irritabilité, agitation**, troubles du sommeil**, diminution de la libido ***, attaque de panique***, stress***, bruxisme***

Peu fréquent : hypervigilance, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, humeurs alérées, sautes d'humeurs, colère, idées suicidaires*, pleurs, hallucinations, troubles psychotiques*, tics* ou aggravation de tics préexistants du syndrome de Gilles de la Tourette*, tension***

Rare : manie*, désorientation, trouble de la libido

Très rare : tentative de suicide (y compris suicide), état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie, comportements répétitifs, idées fixes

Inconnu : délires*, troubles de la pensée*, état confusionnel, dépendance, logorrhée. Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate.

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées

Fréquent : tremblements **, somnolence, états vertigineux, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice

Peu fréquent : sédation, akathisie***

Très rare : convulsions, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN ; les cas rapportés étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres principes actifs. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair).

Inconnu : troubles cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine, paresthésie[§], aphasie[§], dysphémie

Affections oculaires

Peu fréquent : diplopie, vision floue

Rare : difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel

Inconnu : yeux secs[§], hypertension oculaire

Affections cardiaques *

Fréquent : tachycardie **, palpitations, arythmie

Peu fréquent : douleur thoracique

Rare : angine de poitrine

Très rare : arrêt cardiaque, infarctus du myocarde

Inconnu : tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles, gêne cardiaque[§]

Affections vasculaires*

Fréquent : hypertension, extrémités froides **

Très rare : artérite et/ou occlusion cérébrale, phénomène de Raynaud

Inconnu : bouffées de chaleur[§], bouffées vasomotrices[§]

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : toux, douleur pharyngolaryngée, dyspnée **

Inconnu : douleur oropharyngée[§], épistaxis[§]

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées **, sécheresse buccale **

Fréquent : douleur abdominale, diarrhée, nausées, gêne gastrique, vomissements - Ces événements se manifestent généralement au début du traitement et peuvent être soulagés par la prise concomitante de nourriture. Dyspepsie***, mal de dents***

Peu fréquent : constipation

Inconnu : haut-le-cœur[§]

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : élévations des enzymes hépatiques

Très rare : fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : hyperhidrose **, alopecie, prurit, rash, urticaire

Peu fréquent : œdème angio-neurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatives

Rare : éruption maculaire, érythème

Très rare : érythème polymorphe, dermatite exfoliative, érythème pigmenté fixe

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : arthralgie

Peu fréquent : myalgie, secousses musculaires, tension musculaire***

Très rare : crampes musculaires

Fréquence indéterminée : trismus***

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : hématurie

Fréquence indéterminée : incontinence

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : Gynécomastie

Inconnu : dysfonctionnement érectile, priapisme, érection augmentée et érection prolongée, douleur dans la poitrine[§]

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : pyrexie, retard de croissance lors d'un traitement prolongé chez l'enfant*, sensation d'agitation intérieure ***, fatigue **, soif ***

Très rare : mort subite d'origine cardiaque *

Inconnu : hyperthermie, troubles de l'attention[§], syndrome pseudo-grippal[§], asthénie[§], gêne thoracique

Investigations

Fréquent : modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation)*, perte de poids*

Peu fréquent : souffle cardiaque *, augmentations des enzymes hépatiques

Très rare : augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la bilirubinémie, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale

Inconnu : augmentation de l'hormone stimulant la thyroïde sanguine[§]

Circonstances sociales

Inconnu : stress du conjoint[§], stress de la famille**

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Inconnu : acouphène[§]

*Voir Rubrique 4.4

** Effets indésirables observés dans les études cliniques menées chez des patients adultes qui ont été signalés à une fréquence plus élevée que chez les enfants et les adolescents

***D'après la fréquence calculée au cours des études consacrées au TDAH chez l'adulte (aucun cas n'a été rapporté au cours des études pédiatriques)

§ Fréquence dérivée d'essais cliniques chez des patients adultes, mais peut également être pertinente pour les enfants et les adolescents.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Lors du traitement des patients présentant un surdosage, il est nécessaire de prendre en compte la libération prolongée de méthylphénidate de Medikinet retard gélule pour libération modifiée.

Signes et symptômes

Une intoxication aiguë, principalement due à l'hyperstimulation du système nerveux central et du système sympathique, peut entraîner vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, hypersudation, réactions vasomotrices, céphalées, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase, sécheresse des muqueuses et rhabdomyolyse.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de Medikinet retard gélule pour libération modifiée.

Le traitement consiste en la mise en œuvre de mesures symptomatiques appropriées.

Le patient doit être surveillé afin qu'il ne s'inflige pas de blessures et afin de le protéger contre les stimuli externes qui pourraient aggraver l'hyperstimulation déjà existante. Si les signes et symptômes ne sont pas trop graves et que le patient est conscient, on peut évacuer le contenu gastrique en induisant des vomissements ou à l'aide d'un lavage gastrique. Avant de procéder à un lavage gastrique, il est nécessaire de contrôler l'agitation et les convulsions (le cas échéant) et de protéger les voies aériennes. Les autres mesures de désintoxication intestinale consistent à administrer du charbon activé et un purgatif. En cas d'intoxication sévère, il convient d'administrer une dose de benzodiazépine à une dose adaptée avec précautions, avant de procéder au lavage gastrique.

Des soins intensifs doivent être mis en œuvre pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires suffisants ; des moyens externes de refroidissement peuvent être nécessaires en cas d'hyperthermie.

L'efficacité de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse extracorporelle n'a pas été établie dans le cas d'un surdosage du chlorhydrate de méthylphénidate.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psycho-analeptiques, psychostimulants, agents utilisés dans le TDAH et nootropes ; sympathomimétiques à action centrale, **code ATC** : N06BA04.

Mécanisme d'action : Medikinet retard est un stimulant léger du SNC ayant des effets mentaux plus importants que les effets moteurs. Son mode d'action chez l'homme n'est pas entièrement connu mais on pense que ses effets seraient dus à une stimulation corticale, et probablement à une stimulation de la substance réticulée du tronc cérébral.

Le mécanisme par lequel Medikinet retard exerce ses effets comportementaux et mentaux chez les patients n'est pas clairement établi et il n'existe pas non plus de donnée concluante indiquant comment ces effets sont liés à l'état du système nerveux central. Medikinet retard bloquerait la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau des neurones présynaptiques et augmenterait la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal. Medikinet retard est un mélange racémique des isomères d- et lthreo du méthylphénidate. L'isomère-d est pharmacologiquement plus actif que l'isomère-l.

Efficacité clinique et sécurité :

Suite à son approbation dans le traitement du TDAH chez l'enfant, MEDIKINET a été étudié chez des patients adultes dans deux essais cliniques randomisés en double aveugle avec un placebo comme contrôle. 363 patients ont été inclus dans l'essai EMMA (1) dans lequel, la durée de traitement était de 24 semaines. Dans l'essai QUMEA (2), 162 patients ont été inclus et la durée de traitement était de 20 semaines. Après 8 semaines de traitement en double aveugle, tous les patients ont été traités en ouvert pendant plus de 12 semaines par MEDIKINET. Le principal paramètre d'évaluation dans les deux études était la diminution du score WRI (Wender-Reimherr Interview = WRAADS). La mesure de ce score a été réalisée soit lors de la 24^{ème} semaine (essai 1) ou lors de la 8^{ème} semaine (essai 2).

Chaque semaine, la posologie journalière était adaptée à chaque patient en commençant par 10 mg par jour selon l'efficacité et la tolérance (étude 1) ou par 0,5 mg/kg de poids corporel (étude 2). La dose de 60 mg par jour (étude 1) ou de 1 mg/kg de poids corporel (étude 2) ne devait pas être dépassée. A la fin de la première étude, la dose moyenne de méthylphénidate était plus faible, 0,55 mg/kg de poids corporel (dose quotidienne : min. 10 mg et max. 60 mg), comparée à la deuxième étude où la moyenne était de 0,9 mg/kg de poids corporel (dose quotidienne : min. 20 mg et max. 120 mg). Un effet plus important pour l'ensemble de la population d'étude a été calculé lorsque l'on administrait une dose moyenne plus élevée (0,9 mg/kg de poids corporel) comme dans l'étude QUMEA. Ces études cliniques n'ont fourni que des données limitées avec des doses quotidiennes supérieures à 80 mg, puisque seulement deux patients étaient traités par 120 mg/j.

Dose/effet du sexe :

Les résultats de la première étude (EMMA) ont mis en évidence que les différences de sexe à la réponse au méthylphénidate et la possibilité que les femmes pourraient bénéficier de doses plus faibles ne peuvent pas être écartées. Cette étude a démontré l'efficacité du traitement chez les hommes seulement pour des valeurs de méthylphénidate (MPH) > 0,7 mg/kg de poids corporel. Chez les femmes, au contraire, l'efficacité a été démontrée même pour de faibles valeurs (< 0,3 mg/kg de poids corporel) ou moyennes valeurs (0,3-0,7 mg/kg de poids corporel) de MPH. Concernant la diminution des symptômes, les femmes dans les groupes où les doses étaient les plus élevées n'ont montré aucun effet significatif et l'efficacité était comparable à celle observée dans les groupes avec les doses les plus faibles.

Dans la deuxième étude (QUMEA), ces effets sexe-dépendants n'ont pas pu être confirmés avec certitude. Cela est dû au fait que les doses les plus faibles n'ont pas été administrées et seulement quelques patients ont été traités par des doses moyennes. Dans le groupe avec les doses les plus élevées, le taux de réponse chez les femmes était significativement plus élevé en comparaison avec le groupe recevant du méthylphénidate et le groupe placebo. Chez les hommes, un résultat non significatif a été obtenu. Concernant le principal paramètre (réduction du WRI à la 8^{ème} semaine), une diminution significative a été mise en évidence en comparaison au placebo chez les femmes et les hommes.

Les données suivantes ont été obtenues pour l'ensemble de la population d'étude :

En ce qui concerne la réduction du score WRI total dans l'étude EMMA, le changement de point de référence à la 24^{ème} semaine était de -18,88 pour le méthylphénidate comparé à -13,99 pour le placebo, donnant un ratio de 0,39, 95% CI (0,18, 0,63, pour le ratio) $p=0,002$ (ANOVA utilisant le LOCF pour les valeurs manquantes). Dans l'étude QUMEA, le changement de point de référence à la 8^{ème} semaine était de -13,2 pour le méthylphénidate comparé à -6,2 pour le placebo, donnant un ratio de 0,54, 95% (0,22, 0,85, pour le ratio) $p=0,0001$ (ANOVA utilisant le LOCF pour les valeurs manquantes).

Le taux recalculé de patients répondeurs a été déterminé comme : Répondeurs : % de patients avec une diminution du score WRAADDS de 30% ou plus et sans interruption de l'essai. Non répondeurs : patients avec une diminution moins importante du score WRAADDS ou chez qui l'essai a été interrompu précocement quelle qu'en soit la raison (ce qui conduit à des valeurs manquantes à la 8^{ème} ou 24^{ème} semaine). Dans l'essai EMMA, le taux recalculé de patients répondeurs était de 128 (53%) dans le groupe méthylphénidate contre 44 (37%) dans le groupe placebo (24^{ème} semaine, test de Fisher exact, bilatéral, 0,0051). Le taux recalculé de patients répondeurs dans l'étude QUMEA à la 8^{ème} semaine était de 41 (49%) contre 14 (18%) (méthylphénidate contre placebo, test de Fisher exact, bilatéral, $p<0,0001$).

Medikinet retard a également été étudié dans un autre essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo (Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study - COMPAS trial) chez 433 patients adultes. Cette étude a été menée avec Medikinet retard, enregistré en Allemagne sous le nom de « MEDIKINET ADULT ».

Les participants reçoivent soit une psychothérapie cognitivo-comportementale de groupe, soit une prise en charge clinique individuelle avec la proposition de conseils en séances individuelles en plus de doses quotidiennes de placebo ou de Medikinet retard. Le traitement a duré 52 semaines.

Le critère de jugement principal de l'étude était la réduction des symptômes du TDAH, évaluée par une diminution du score CAARS-O : L entre le début et la fin des 12 premières semaines de traitement.

En conséquence, une combinaison de thérapie de groupe ou de prise en charge clinique avec Medikinet retard était supérieure à la même combinaison avec un placebo en ce qui concerne une amélioration des symptômes du TDAH. Les symptômes du TDAH se sont nettement améliorés pendant le traitement par Medikinet retard ($n = 210$; score moyen ajusté de l'indice TDAH, 16,2 ; ES = -0,81), par rapport au placebo ($n = 209$; score moyen ajusté de l'indice TDAH, 17,9 ; ES = -0,50). La différence était statistiquement significative (différence dans les valeurs du score d'indice du TDAH de Medikinet retard par rapport au placebo -1,7 ; IC à 97,5 %, -3,0 contre -0,4 ; IC à 95 %, -2,8 contre -0,6 ; $P = 0,003$).

La dose quotidienne moyenne (DS) chez les 179 patients traités par Medikinet retard était de 48,8 (20,2) mg. L'essai COMPAS a montré que chez l'adulte, les interventions psychologiques dans des conditions contrôlées donnaient un résultat de traitement supérieur (sur 52 semaines) lorsqu'elles étaient associées à Medikinet retard, par rapport à une association avec un placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Medikinet retard présente un profil plasmatique comportant deux phases de libération du principe actif avec une pente initiale ascendante abrupte similaire à celle obtenue avec un comprimé à libération immédiate de chlorhydrate de méthylphénidate, puis une seconde augmentation environ trois heures plus tard, suivi d'une diminution progressive.

Quand le médicament est pris par des adultes le matin après le petit déjeuner, la fraction à libération immédiate de la gélule se dissout rapidement et entraîne un pic initial de concentration plasmatique. Après passage dans l'estomac et l'intestin grêle, la fraction à libération prolongée de la gélule libère son chlorhydrate de méthylphénidate. Ceci entraîne l'apparition d'une phase en plateau de 3 à 4 heures au cours de laquelle les concentrations ne descendent pas en dessous de 75 % du pic de concentration plasmatique. La quantité de chlorhydrate de méthylphénidate absorbée avec une administration une fois par jour est comparable à celle absorbée avec des formulations classiques à libération immédiate administrées deux fois par jour.

Medikinet retard combine les avantages d'une action rapide et de l'apparition d'une phase en plateau sur une période prolongée.

Les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été mesurés après l'administration d'une dose quotidienne unique de 20 mg de Medikinet retard après le petit-déjeuner :

$C_{\max} = 6,4 \text{ ng/ml}$, $t_{\max} = 2,75 \text{ h}$, $AUC_{\text{inf}} = 48,9 \text{ ng.h.ml}^{-1}$ et $t_{1/2} = 3,2 \text{ h}$

L'aire sous la courbe temps-concentration (ASC) ainsi que le pic de concentration plasmatique sont proportionnels à la dose.

Effets de l'alimentation

La prise du médicament avec des aliments riches en graisses retarde son absorption (t_{\max}) d'environ 1,5 h. La biodisponibilité de Medikinet retard ne présente pas de différence s'il est pris avec un petit-déjeuner à teneur calorique normale ou élevée. Les courbes des concentrations plasmatiques présentent une exposition similaire en ce qui concerne la vitesse et l'importance de l'absorption.

Il est nécessaire de prendre Medikinet retard pendant ou après le petit déjeuner. La prise d'aliments exerce en effet une influence qui se traduit par une action différée importante et conséquente. La prise du médicament avec des aliments est donc justifiée. Une recommandation concernant le type d'aliment n'est en revanche pas nécessaire. L'administration sans aliment entraîne un risque de décharge massive de la dose.

Administration avec saupoudrage du contenu de la gélule

La C_{\max} , le t_{\max} et l'ASC obtenus lorsque le contenu de la gélule de Medikinet retard est saupoudré sur un aliment sont similaires (bioéquivalents) à ceux obtenus avec la gélule intacte. Medikinet retard peut par conséquent être administré soit sous forme de gélule intacte soit après ouverture de la gélule et saupoudrage de son contenu sur de la compote de pomme ou d'autres aliments de même consistance qui sont ensuite immédiatement avalés sans être mastiqués.

Biodisponibilité systémique

Étant donné l'important métabolisme de premier passage, la biodisponibilité systémique représente environ 30 % (11 – 51 %) de la dose.

Distribution

Dans le sang, le méthylphénidate et ses métabolites se distribuent dans le plasma (57 %) et les érythrocytes (43 %). Le méthylphénidate et ses métabolites sont faiblement liés aux protéines plasmatiques (10 - 33 %). Le volume de distribution après une administration intraveineuse unique est de 2,2 l/kg ($2,65 \pm 1,1 \text{ l/kg}$ pour le d-méthylphénidate et de $1,8 \pm 0,9 \text{ l/kg}$ pour le l-méthylphénidate).

Élimination

Le méthylphénidate est éliminé du plasma avec une demi-vie moyenne d'environ 2 heures. La clairance moyenne après une administration intraveineuse unique est de 0,565 l/h/kg ($0,40 \pm 0,12 \text{ l/h/kg}$ pour le d-méthylphénidate et $0,73 \pm 0,28 \text{ l/h/kg}$ pour le l-méthylphénidate). Après administration orale, approximativement 78 à 97 % de la dose sont excrétés en 48 à 96 h dans les urines et 1 à 3 % dans les selles sous forme de métabolites. Seule une faible quantité (< 1%) de méthylphénidate sous forme inchangée se retrouve dans les urines. La majeure partie d'une dose administrée par voie intraveineuse (89 %) est éliminée dans les urines en 16 heures, probablement sous forme d'acide ritalinique quelle que soit la valeur du pH.

L'élimination rénale de l'acide ritalinique peut diminuer en cas d'insuffisance rénale.

La majeure partie de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'acide alpha-phényl-2-pipéridine acétique (APPA : 60 – 86 %).

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de Medikinet retard n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 6 ans.

Il n'existe apparemment pas de différences de pharmacocinétique du méthylphénidate entre l'enfant ayant des troubles de l'attention/TDAH et le sujet sain adulte.

Population âgée

La pharmacocinétique de Medikinet retard n'a pas été étudiée chez le patient de plus de 65 ans.

Élimination rénale

Les données sur l'élimination chez des patients ayant une fonction rénale normale suggèrent que l'excrétion rénale du méthylphénidate inchangé sera très peu diminuée en cas d'insuffisance rénale. En revanche, l'excrétion rénale de l'APPA peut être diminuée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité réalisées chez la souris et le rat pendant toute leur vie, ont montré une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques malignes uniquement chez les souris mâles. La signification de ces résultats chez l'homme n'est pas connue.

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

Grossesse – développement embryonnaire et fœtal

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Sphère de sucre (contient du saccharose et de l'amidon de maïs)

Copolymère d'acide métacrylique/éthylacrylate 1:1

Talc

Triéthyl citrate

Alcool polyvinylique

Macrogol 3350

Polysorbate 80

Hydroxyde de sodium

Laurylsulfate de sodium

Siméticone

Silice colloïdale anhydre

Méthylcellulose

Acide sorbique

Laque d'aluminium carmin d'indigo (E 132)

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E 171)

Laurylsulfate de sodium

Eau purifiée

Enveloppe de la gélule de Medikinet retard 10 mg et 20 mg contient aussi:

Erythrosine (E 127)

Bleu patenté V (E 131)

Enveloppe de la gélule de Medikinet retard 30 mg et 40 mg contient aussi:

Erythrosine (E 127)

Oxyde de fer noir (E 172)

Indigotine (E 132)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 28 ou 30 gélules à libération modifiée sous plaquettes transparentes en PVC/PVdC thermoscellé à une feuille aluminium

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Allemagne
Tel: 0049(0)2371 937-0
e-mail: info@medice.de

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

Medikinet retard 5 mg, gélules à libération modifiée	BE 381561
Medikinet retard 10 mg, gélules à libération modifiée	BE 381577
Medikinet retard 20 mg, gélules à libération modifiée	BE 381586
Medikinet retard 30 mg, gélules à libération modifiée	BE 381595
Medikinet retard 40 mg, gélules à libération modifiée	BE 381604

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

Date de première autorisation : 30/11/2010

Date de renouvellement de l'autorisation : 25/04/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 05/2025