

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ritalin 10 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 10 mg di metilfenidato cloridrato.

Eccipiente con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

##### **Disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività (ADHD)**

Il metilfenidato è indicato come parte di un programma globale di trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti nei casi in cui i soli interventi psico-sociali o psico-comportamentali si dimostrino insufficienti. Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di un neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza o specialista affine responsabile dei centri territoriali. La diagnosi deve essere fatta in base ai criteri della versione attuale del DSM o ICD-10 e si deve basare su un'anamnesi e una valutazione complete del bambino e non solo sulla presenza di uno o più sintomi.

L'eziologia propria di questa sindrome è sconosciuta e non esiste un unico esame diagnostico. Una diagnosi adeguata necessita di un'indagine di tipo medico, neuropsicologico, educativo e sociale.

Un programma globale di trattamento di solito comprende misure terapeutiche di tipo psicologico, educativo e sociale oltre che farmacologico e mira a stabilizzare i bambini che presentano una sindrome comportamentale caratterizzata da sintomi che possono includere una storia cronica di attenzione limitata nel tempo, tendenza alla distrazione, labilità emotiva, impulsività, iperattività di grado da moderato a severo, segni neurologici secondari ed EEG anormale. Possono esservi o meno disturbi dell'apprendimento.

Il trattamento con metilfenidato non è indicato in tutti i bambini con ADHD e la decisione di utilizzare il medicinale si deve basare su una valutazione molto approfondita della gravità e della persistenza dei sintomi in relazione al quadro generale del bambino.

E' essenziale un idoneo programma educativo, e di solito è necessario un intervento psico-sociale. Nei casi in cui i soli interventi psico-sociali o psico-comportamentali si dimostrino insufficienti, la decisione di prescrivere uno stimolante si deve basare su una rigorosa valutazione della gravità dei sintomi nel bambino. L'uso di metilfenidato deve essere sempre attuato con queste modalità, secondo le indicazioni autorizzate e secondo le linee guida relative alla prescrizione e alla diagnosi.

La prescrizione del medicinale «Ritalin» a base di metilfenidato deve essere effettuata: su diagnosi e piano terapeutico dei centri specialistici, individuati dalle Regioni e Province Autonome di Trento e

Bolzano (Centri di riferimento), coordinandosi con i servizi territoriali di Neuropsichiatria Infantile, i medici pediatri di libera scelta o il medico di medicina generale che ha il paziente tra i propri assistiti.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**La terapia deve essere iniziata sotto il controllo di un neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza o specialista affine responsabile dei centri territoriali.**

### Screening pre-trattamento

Prima della prescrizione, è necessario eseguire una valutazione iniziale dello status cardiovascolare del paziente, che include la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca ed eventualmente l'ECG in presenza di un'anamnesi familiare ed individuale positiva per malattie cardiovascolari. Un'anamnesi completa deve indicare i medicinali assunti in concomitanza, la comorbidità di disturbi o sintomi medici e psichiatrici, sia pregressi che in atto, la storia familiare di morte cardiaca improvvisa/inspiegata, aritmie ventricolari e disturbi psichiatrici, nonché un'accurata registrazione, su un grafico della crescita, della statura e del peso del paziente prima del trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Controllo continuo

Devono essere controllati la crescita e lo status psichiatrico e cardiovascolare del paziente (vedere anche paragrafo 4.4).

- E' necessario registrare la pressione del sangue e la frequenza cardiaca su un grafico centile in occasione di ogni variazione del dosaggio e successivamente almeno una volta ogni sei mesi. E' suggerito un controllo periodico dell'ECG in caso di presenza di alterazioni rilevate allo screening pre-trattamento e/o di indicazioni cliniche insorte durante il trattamento.
- E' necessario controllare la statura, il peso e l'appetito almeno ogni sei mesi e tenere un grafico della crescita.
- Deve essere controllata l'insorgenza *ex novo* o il peggioramento di disturbi psichiatrici preesistenti in occasione di ogni variazione del dosaggio e successivamente almeno una volta ogni sei mesi e ad ogni visita.

E' necessario controllare i pazienti per il rischio di diversione, uso inappropriato ed abuso del metilfenidato.

### Titolazione della dose

All'inizio del trattamento con metilfenidato è necessario eseguire un'attenta titolazione della dose. La titolazione della dose deve essere iniziata con la più bassa dose possibile.

Possono essere disponibili altri dosaggi di questo medicinale e di altri farmaci a base di metilfenidato.

La massima dose giornaliera di metilfenidato è pari a 60 mg.

Iniziare con 5 mg una o due volte al giorno (per esempio a colazione e a pranzo) procedendo con incrementi settimanali di 5-10 mg. La dose totale giornaliera deve essere suddivisa in più somministrazioni.

L'ultima somministrazione non deve in genere essere effettuata nelle 4 ore antecedenti l'ora di coricarsi per evitare disturbi nell'addormentamento.

Tuttavia, se l'effetto del medicinale si esaurisse troppo presto alla sera, si possono verificare disturbi del comportamento e/o impossibilità ad addormentarsi. Per evitare ciò può essere utile la somministrazione di una piccola dose serale.

Si devono considerare i vantaggi e gli svantaggi della somministrazione di una piccola dose serale rispetto alla possibilità che si presentino disturbi nell'addormentamento.

#### Uso prolungato (oltre 12 mesi) nei bambini e negli adolescenti

La sicurezza e l'efficacia dell'uso a lungo termine del metilfenidato non è stato valutato sistematicamente attraverso studi controllati. Il trattamento con metilfenidato non deve e non necessita di essere protratto a tempo indeterminato. Solitamente, il trattamento con metilfenidato viene interrotto durante o dopo la pubertà. Il medico che decide di usare il metilfenidato per un periodo prolungato (oltre 12 mesi) in bambini ed adolescenti con ADHD deve rivalutare periodicamente l'utilità dell'uso prolungato del farmaco per il singolo paziente con dei periodi di sospensione temporanea del prodotto per valutare il comportamento del paziente in assenza di terapia farmacologica. Si raccomanda la sospensione della somministrazione del metilfenidato almeno una volta l'anno per valutare le condizioni del bambino (preferibilmente durante le vacanze scolastiche). Il miglioramento può permanere anche quando la somministrazione del farmaco è temporaneamente sospesa o definitivamente interrotta.

#### Riduzione della dose e interruzione del trattamento

Se, dopo la titolazione della dose, nell'arco di un mese i sintomi non migliorano, la somministrazione del farmaco deve essere interrotta. In caso di aggravamento paradossale dei sintomi o se subentrano altri eventi avversi gravi, il dosaggio deve essere ridotto o interrotto.

#### Adulti

Il metilfenidato non è autorizzato per l'uso in adulti con ADHD. La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

#### Anziani

Il metilfenidato non è raccomandato per l'uso nei pazienti anziani. La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

#### Bambini di età inferiore a 6 anni

Il metilfenidato non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore a 6 anni. La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

#### Compromissione epatica

Ritalin non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Si raccomanda cautela in questi pazienti.

#### Compromissione renale

Ritalin non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Si raccomanda cautela in questi pazienti.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Glaucoma.
- Feocromocitoma.
- Durante il trattamento con inibitori delle monoamminossidasi (iMAO), e almeno nei 14 giorni successivi alla sospensione di tali farmaci a causa del rischio di crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.5).
- Ipertiroidismo o tireotossicosi.

- Diagnosi o una storia di depressione di grado severo, anoressia nervosa/disturbi anoressici, tendenza suicida, sintomi psicotici, gravi disturbi dell'umore, mania, schizofrenia o disturbi psicopatici/borderline della personalità.
- Diagnosi o una storia di disturbo bipolare (affettivo) ed episodico (tipo I) di grado severo non ben controllato.
- Disturbi cardiovascolari preesistenti, inclusi ipertensione grave, insufficienza cardiaca, malattia occlusiva arteriosa, angina, cardiopatia congenita emodinamicamente significativa, cardiomiopatia, infarto miocardico, aritmie potenzialmente pericolose per la vita e canalopatie (disturbi causati dalla disfunzione dei canali ionici).
- Disturbi cerebrovascolari preesistenti, aneurisma cerebrale, anomalie vascolari inclusa vasculite o ictus.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con metilfenidato non è indicato in tutti i bambini con ADHD e la decisione di prescrivere il medicinale si deve basare su una valutazione molto approfondita della gravità e della persistenza dei sintomi in relazione all'età del bambino.

##### Uso prolungato (oltre 12 mesi) nei bambini e negli adolescenti

La sicurezza e l'efficacia dell'uso a lungo termine del metilfenidato non è stato valutato sistematicamente attraverso studi controllati. Il trattamento con metilfenidato non deve e non necessita di essere protratto a tempo indeterminato. Solitamente, il trattamento con metilfenidato viene interrotto durante o dopo la pubertà. I pazienti che richiedono una terapia a lungo termine, vale a dire per più di 12 mesi, devono essere attentamente e continuamente controllati secondo le indicazioni di cui ai paragrafi 4.2 e 4.4 per lo status cardiovascolare, la crescita, l'appetito, l'insorgenza *ex novo* o il peggioramento di disturbi psichiatrici preesistenti. I disturbi psichiatrici da controllare sono riportati di seguito ed includono (ma non sono limitati a) tic motori o verbali, comportamento aggressivo o ostile, agitazione, ansia, depressione, psicosi, mania, deliri, irritabilità, mancanza di spontaneità, chiusura in sé stessi e ostinazione eccessiva.

Il medico che decide di usare il metilfenidato per un periodo prolungato (oltre 12 mesi) in bambini ed adolescenti con ADHD deve rivalutare periodicamente l'utilità dell'uso prolungato del farmaco per il singolo paziente con dei periodi di sospensione temporanea del prodotto per valutare il comportamento del paziente in assenza di terapia farmacologica. Si raccomanda la sospensione della somministrazione del metilfenidato almeno una volta l'anno per valutare le condizioni del bambino (preferibilmente durante le vacanze da scuola). Il miglioramento può permanere anche quando la somministrazione del farmaco è temporaneamente sospesa o definitivamente interrotta.

##### Uso negli adulti

Il metilfenidato non è autorizzato per l'uso in adulti con ADHD. La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

##### Uso negli anziani

Il metilfenidato non è raccomandato per l'uso nei pazienti anziani. La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

##### Uso nei bambini di età inferiore a 6 anni

Il metilfenidato non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore a 6 anni. La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

##### Status cardiovascolare

I pazienti per i quali si sta considerando una terapia a base di stimolanti del sistema nervoso centrale devono essere sottoposti ad un'attenta anamnesi (inclusa la storia familiare relativa a casi di morte

improvvisa o di morte inspiegata o di aritmia maligna) nonché ad un esame medico obiettivo per la presenza di una malattia cardiaca e, in caso di indizi di una malattia cardiaca, essi devono essere sottoposti ad ulteriori esami cardiologici tra i quali è raccomandato l'ECG. I pazienti che durante il trattamento con metilfenidato sviluppano sintomi quali palpitazioni, dolore toracico dopo sforzo, sincope inspiegata, dispnea o altri sintomi tali da suggerire una malattia cardiaca devono essere sottoposti ad un'immediata valutazione specialistica cardiologica.

L'analisi dei dati ricavati dagli studi clinici su bambini ed adolescenti affetti da ADHD e trattati con metilfenidato ha dimostrato che, rispetto ai controlli, i pazienti trattati con metilfenidato possono comunemente presentare variazioni della pressione sanguigna sistolica e diastolica di oltre 10 mmHg. Le conseguenze cliniche a breve ed a lungo termine di questi effetti sul sistema cardiovascolare nei bambini e negli adolescenti sono sconosciute, ma non si può del tutto escludere la possibilità di complicazioni cliniche in conseguenza degli effetti emersi dai dati relativi agli studi clinici. **Pertanto si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con condizioni cliniche tali da poter essere compromesse da un aumento della pressione sanguigna o della frequenza cardiaca.** Per le condizioni nelle quali il trattamento con metilfenidato è controindicato, vedere paragrafo 4.3.

**Lo status cardiovascolare deve essere controllato attentamente. Si devono registrare su un grafico centile la pressione del sangue e la frequenza cardiaca ad ogni aggiustamento del dosaggio, ed in seguito almeno ogni 6 mesi.**

L'uso del metilfenidato è controindicato in presenza di alcuni disturbi cardiovascolari preesistenti, **se non dietro consiglio di uno specialista in cardiologia con esperienza in età evolutiva (vedere paragrafo 4.3).**

#### Morte improvvisa e anomalie cardiache strutturali preesistenti o altre patologie cardiache gravi

In bambini, alcuni dei quali con anomalie cardiache strutturali o con altri problemi cardiaci gravi, è stata riportata morte improvvisa in associazione all'uso di stimolanti del sistema nervoso centrale alle dosi normali utilizzate nei bambini. Sebbene alcuni problemi cardiaci gravi possono da soli portare ad un incremento del rischio di morte improvvisa, i prodotti stimolanti non sono raccomandati in bambini e adolescenti con note anomalie cardiache strutturali, cardiomiopatia, gravi anomalie del ritmo cardiaco o altri problemi cardiaci gravi che possano esporli ad un'aumentata vulnerabilità verso gli effetti simpaticomimetici provocati da un farmaco stimolante del sistema nervoso centrale. Prima di iniziare il trattamento con Ritalin, i pazienti devono essere controllati per verificare l'esistenza di disturbi cardiovascolari e la presenza, nella storia familiare, di episodi di morte cardiaca improvvisa/inspiegata e aritmia ventricolare (vedere paragrafo 4.2).

#### Uso inappropriato ed effetti cardiovascolari

L'uso inappropriato di stimolanti del sistema nervoso centrale può essere associato a morte improvvisa e ad altri eventi avversi cardiovascolari gravi.

#### Condizioni cerebrovascolari

Vedere paragrafo 4.3 per le condizioni cerebrovascolari per le quali il trattamento con metilfenidato è controindicato. I pazienti con fattori di rischio aggiuntivi (storia di malattia cardiovascolare, assunzione concomitante di medicinali che provocano un aumento della pressione sanguigna) devono essere controllati regolarmente ad ogni visita dopo aver iniziato il trattamento con metilfenidato per verificare l'insorgenza di segni e sintomi neurologici.

La vasculite cerebrale rappresenta una reazione idiosincratca molto rara verso l'esposizione al metilfenidato. Esiste una lieve evidenza che sia possibile identificare i pazienti a maggior rischio e che l'esordio iniziale dei sintomi possa rappresentare la prima indicazione di un problema clinico di base. Una diagnosi precoce, basata su un elevato indice di sospetto, può consentire una pronta sospensione del metilfenidato ed un trattamento tempestivo. Pertanto, si deve prendere in considerazione tale diagnosi per qualsiasi paziente che, durante una terapia a base di metilfenidato, sviluppi nuovi sintomi neurologici compatibili con una diagnosi di ischemia cerebrale. Questi sintomi possono includere cefalea intensa, intorpidimento, debolezza, paralisi e alterazione di

coordinazione, vista, parola o memoria.

Il trattamento con metilfenidato non è controindicato nei pazienti con paralisi cerebrale emiplegica.

#### Disturbi psichiatrici

Le co-morbidità psichiatriche nell'ADHD sono comuni e devono essere tenute in considerazione quando vengono prescritti prodotti stimolanti. In caso di insorgenza di sintomi psichiatrici o di peggioramento di sintomi psichiatrici preesistenti, il metilfenidato non deve essere somministrato a meno che i benefici del trattamento non superino i rischi per il paziente. Prima di iniziare il trattamento con Ritalin, i pazienti devono essere controllati per verificare la presenza, in anamnesi personale e familiare, di disturbi psichiatrici (vedere paragrafo 4.2).

**L'insorgenza o il peggioramento di disturbi psichiatrici deve essere controllato ad ogni variazione del dosaggio, e successivamente almeno ogni 6 mesi e ad ogni visita; può essere opportuno interrompere il trattamento.**

#### Peggioramento di sintomi psicotici o maniacali preesistenti

La somministrazione del metilfenidato a pazienti con psicosi può peggiorare i sintomi dei disturbi del comportamento e del pensiero.

#### Insorgenza di nuovi sintomi psicotici o maniacali

L'insorgenza, durante il trattamento, di sintomi psicotici (allucinazioni visive, tattili e uditive e deliri) o manie in bambini ed adolescenti in assenza di un'anamnesi di psicosi o manie può essere provocata dal metilfenidato alle dosi abituali. In caso di insorgenza di sintomi maniacali o psicotici, si deve considerare la possibilità di un ruolo causale del metilfenidato, e può essere appropriato interrompere la terapia.

#### Comportamento aggressivo o ostile

L'insorgenza o il peggioramento di un comportamento aggressivo o ostile può essere determinato da un trattamento con stimolanti. I pazienti trattati con metilfenidato devono essere controllati attentamente per l'insorgenza o il peggioramento di un comportamento aggressivo o di un atteggiamento ostile all'inizio del trattamento, in occasione di ogni variazione del dosaggio e successivamente almeno ogni 6 mesi e ad ogni visita. I medici devono valutare la necessità di effettuare un aggiustamento del regime posologico nei pazienti che manifestano alterazioni nel comportamento, tenendo presente che possono essere appropriati sia un aumento sia una diminuzione della dose. Si può prendere in considerazione anche l'interruzione del trattamento.

#### Ideazione e comportamento suicida

I pazienti che durante il trattamento per ADHD manifestano tendenza e comportamento suicida, devono essere immediatamente valutati dal loro medico. Devono essere presi in considerazione sia il peggioramento di un disturbo psichiatrico preesistente, sia un possibile ruolo causale del trattamento con metilfenidato. Può essere necessario iniziare un adeguato trattamento della condizione psichiatrica esistente e prendere in considerazione una possibile interruzione del trattamento con metilfenidato.

#### Tic

Il metilfenidato è associato all'insorgenza o al peggioramento di tic motori e verbali. E' stato anche segnalato un peggioramento della sindrome di Tourette. Si deve esaminare la storia familiare ed effettuare una valutazione clinica dei tic o della sindrome di Tourette nei bambini prima dell'uso del metilfenidato. I pazienti devono essere controllati regolarmente per l'insorgenza o il peggioramento di tic durante la terapia con metilfenidato. **Il controllo deve essere eseguito in occasione di ogni variazione del dosaggio e successivamente almeno ogni 6 mesi o ad ogni visita.**

#### Ansia, agitazione o tensione

Il metilfenidato può essere associato al peggioramento di ansia, agitazione o tensione preesistenti. Si deve effettuare una valutazione clinica dell'ansia, dell'agitazione o della tensione prima dell'uso del metilfenidato ed i pazienti devono essere **controllati regolarmente per l'insorgenza o il**

**peggioramento di tali sintomi durante il trattamento, in occasione di ogni variazione del dosaggio e successivamente almeno ogni 6 mesi o ad ogni visita.**

#### Disturbo bipolare

Si deve prestare particolare cautela nell'uso del metilfenidato per il trattamento dell'ADHD in pazienti con disturbo bipolare concomitante (incluso il disturbo bipolare tipo I non trattato o altre forme di disturbo bipolare) per il timore di una possibile precipitazione di un episodio maniacale/misto in questi pazienti. Prima di iniziare una terapia con metilfenidato, i pazienti con sintomi depressivi concomitanti devono essere attentamente controllati per determinare se essi siano a rischio di disturbo bipolare; tale screening deve includere una dettagliata anamnesi psichiatrica, comprensiva della storia familiare relativa a casi di suicidio, disturbo bipolare e depressione. **In questi pazienti è essenziale un controllo attento e continuo (vedere sopra 'Disturbi psichiatrici' e paragrafo 4.2). I pazienti devono essere controllati per i sintomi in occasione di ogni variazione del dosaggio e successivamente almeno ogni 6 mesi e ad ogni visita.**

#### Crescita

In caso di uso prolungato del metilfenidato nei bambini, sono stati segnalati un moderato ritardo dell'aumento ponderale e un ritardo della crescita staturale.

Ad oggi gli effetti del metilfenidato sulla statura e sul peso finali non sono noti e sono oggetto di studi in corso.

**Durante il trattamento con metilfenidato si deve controllare la crescita: almeno ogni 6 mesi devono essere registrati statura, peso corporeo ed appetito del bambino e deve essere tenuto un grafico della crescita.** Può essere necessario interrompere il trattamento nei pazienti che non crescono o non aumentano di statura e di peso secondo le normali attese.

#### Convulsioni

Il metilfenidato deve essere usato con cautela nei pazienti epilettici. Il metilfenidato può abbassare la soglia degli attacchi nei pazienti con una storia di attacchi epilettici, in pazienti con anomalie elettroencefalografiche in assenza di attacchi e raramente nei pazienti che non hanno né una storia di attacchi epilettici, né anomalie elettroencefalografiche. In caso di aumentata frequenza degli attacchi o di attacchi di nuova insorgenza, la somministrazione del metilfenidato deve essere interrotta.

#### Abuso, uso inappropriato e diversione

I pazienti devono essere controllati attentamente per il rischio di diversione, uso inappropriato ed abuso del metilfenidato.

Il metilfenidato deve essere usato con cautela nei pazienti di cui sia nota la dipendenza da sostanze o da alcol a causa di un possibile rischio di abuso, uso inappropriato o diversione della sostanza.

L'abuso cronico del metilfenidato può portare a una marcata tolleranza e alla dipendenza psicologica con comportamenti anomali di diversa gravità. Possono verificarsi evidenti episodi psicotici, particolarmente in caso di abuso per via parenterale.

Al momento di decidere sulla terapia da scegliere per l'ADHD si deve tenere conto dell'età del paziente, della presenza di fattori di rischio per disturbi legati all'uso di sostanze (quali disturbo concomitante opposizionale o di condotta e disturbo bipolare) e l'abuso di sostanze pregresso o in atto. Si raccomanda cautela per i pazienti emotivamente instabili, quali quelli con una storia di dipendenza da sostanze o da alcol, poiché è possibile che tali pazienti aumentino il dosaggio del medicinale di propria iniziativa.

Per alcuni pazienti ad alto rischio di abuso di sostanze, il metilfenidato o altri stimolanti potrebbero non essere idonei e si deve prendere in considerazione una terapia a base di farmaci non-stimolanti.

#### Interruzione del farmaco

E' necessario un attento controllo quando il trattamento viene interrotto, poiché si possono

manifestare stati di depressione e di iperattività cronica. Alcuni pazienti possono richiedere un follow-up prolungato.

E' necessario un attento controllo quando il trattamento viene interrotto dopo un abuso del medicinale, poiché si può verificare una grave depressione.

#### Affaticamento

Il metilfenidato non deve essere utilizzato per la prevenzione o il trattamento dei normali stati di affaticamento.

#### Scelta della formulazione del metilfenidato

La scelta della formulazione del medicinale a base di metilfenidato dovrà essere fatta dallo specialista in base al singolo paziente e dipende dalla durata d'effetto voluta.

#### Ricerca di sostanze

Il metilfenidato può indurre falsi positivi nei test di laboratorio per le amfetamine, in particolare con l'*immunoassay screen test*.

#### Insufficienza renale o epatica

Non vi è esperienza sull'uso del metilfenidato in pazienti con insufficienza renale o epatica.

#### Effetti ematologici

La sicurezza a lungo termine del trattamento con metilfenidato non è completamente nota. In caso di leucopenia, trombocitopenia, anemia o altre alterazioni del sangue, incluse quelle indicative di gravi disturbi renali o epatici, si deve considerare l'interruzione del trattamento.

#### Potenziale di ostruzione gastrointestinale

Dato che la compressa di Ritalin è rigida e non cambia sensibilmente di forma passando nel tratto gastrointestinale (GI), il medicinale non andrebbe somministrato a pazienti con grave stenosi gastrointestinale preesistente (patologica o iatrogena) o in pazienti che soffrono di disfagia o hanno notevoli difficoltà nel deglutire compresse. In pazienti con stenosi note sono stati registrati rari casi di sintomi ostruttivi correlati all'ingestione di medicinali in formulazioni a rilascio prolungato con compresse rigide.

#### Priapismo

Sono state riferite erezioni prolungate e dolorose in associazione a medicinali contenenti metilfenidato, soprattutto a seguito di un cambiamento nel regime di trattamento con metilfenidato. I pazienti che sviluppano erezioni prolungate in modo anomalo o erezioni frequenti e dolorose devono consultare immediatamente un medico.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento del glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### **Interazioni farmacocinetiche**

Non è noto come il metilfenidato possa influire sulle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali somministrati contemporaneamente. Quindi si raccomanda cautela nell'associare il metilfenidato ad altri medicinali, specialmente con quelli che hanno una finestra terapeutica stretta.

Il metilfenidato non è metabolizzato dal citocromo P450 in misura clinicamente rilevante.

Non ci si attende dagli induttori o dagli inibitori del citocromo P450 alcun effetto rilevante sulla farmacocinetica del metilfenidato. Viceversa, gli enantiomeri d- e l- del metilfenidato in Ritalin non inibiscono in maniera rilevante il citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Tuttavia esistono segnalazioni che il metilfenidato può inibire il metabolismo degli anticoagulanti cumarinici, degli anticonvulsivi quali ad esempio il fenobarbital, la fenitoina, il primidone, e di alcuni antidepressivi (triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina). All'inizio della terapia con il metilfenidato, e al momento della sua interruzione, può essere necessario correggere il dosaggio dei medicinali di cui sopra quando assunti in concomitanza e stabilire le loro concentrazioni plasmatiche (oppure, nel caso della cumarina, il tempo di coagulazione).

### **Interazioni farmacodinamiche**

#### Farmaci antipertensivi

Il metilfenidato può diminuire l'efficacia dei farmaci usati per il trattamento dell'ipertensione.

#### Uso con farmaci che alzano la pressione sanguigna

Il metilfenidato deve essere usato con cautela nei pazienti trattati con farmaci che possono anche aumentare la pressione sanguigna (vedere anche la sezione sulle Condizioni Cardiovascolari e Cerebrovascolari al paragrafo 4.4).

A causa di possibili crisi ipertensive, l'uso del metilfenidato è controindicato nei pazienti trattati (contemporaneamente o nelle ultime 2 settimane) con inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) (vedere paragrafo 4.3).

#### Uso con alcol

L'alcol può esacerbare gli eventi avversi a carico del sistema nervoso centrale causati dai farmaci psico-attivi, metilfenidato compreso. E' consigliabile quindi che i pazienti si astengano dall'assumere alcolici durante il trattamento.

#### Uso con anestetici

Esiste il rischio di un improvviso aumento della pressione sanguigna, in alcuni casi associato ad aumento della frequenza cardiaca, durante le procedure chirurgiche. In caso di programmazione di un intervento chirurgico, il trattamento con metilfenidato non deve essere somministrato il giorno dell'operazione.

#### Uso con gli alfa-2 agonisti ad azione centrale (ad es. clonidina)

Non è stata stabilita sistematicamente la sicurezza d'uso a lungo termine del metilfenidato in associazione a clonidina o ad altri alfa-2 agonisti ad azione centrale.

#### Uso con farmaci dopaminergici

Si raccomanda cautela nella somministrazione di metilfenidato contemporaneamente a farmaci dopaminergici, inclusi gli antipsicotici. Poiché un'azione predominante del metilfenidato consiste nell'innalzare i livelli extracellulari della dopamina, il metilfenidato può essere associato ad interazioni farmacodinamiche se somministrato in associazione con gli agonisti dopaminergici diretti ed indiretti (inclusi DOPA e gli antidepressivi triciclici) o con gli antagonisti dopaminergici inclusi gli antipsicotici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso del metilfenidato in donne in stato di gravidanza sono di numero limitato.

Vi sono state segnalazioni spontanee di casi di tossicità per l'apparato cardiorespiratorio nei neonati, e specificamente tachicardia e sofferenza respiratoria nel feto.

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva solamente con dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Il metilfenidato non è raccomandato per l'uso durante la gravidanza a meno che non sia stato stabilito clinicamente che la posticipazione del trattamento costituisce un rischio maggiore per la gravidanza stessa. Metilfenidato è potenzialmente teratogeno nei conigli (vedere paragrafo 5.3)

#### Allattamento

Metilfenidato è stato rilevato nel latte di una donna trattata con metilfenidato.

E' stato segnalato il caso di un neonato che ha presentato una diminuzione non specificata del peso corporeo durante il trattamento della madre, ma ha recuperato e ripreso ad aumentare di peso dopo l'interruzione del trattamento con metilfenidato da parte della madre. Non si può escludere un rischio per il neonato allattato al seno.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con metilfenidato, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Non ci sono dati che supportino speciali raccomandazioni per le donne in età fertile.

Non sono disponibili dati sull'effetto di metilfenidato sulla fertilità nell'uomo. Metilfenidato non ha compromesso la fertilità nel maschio o nella femmina del topo (vedere 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Il metilfenidato può causare capogiri, torpore e disturbi visivi, incluse difficoltà nella messa a fuoco, diplopia e visione offuscata. Esso può avere un moderato effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di tali possibili effetti e, qualora presenti, di evitare lo svolgimento di attività potenzialmente pericolose quali la guida o l'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La tabella seguente riporta tutte le reazioni avverse al farmaco (ADR - Adverse Drug Reactions) osservate durante gli studi clinici e quelle riferite da segnalazioni spontanee dopo l'immissione in commercio di Ritalin nonché le reazioni avverse osservate con altre formulazioni a base di metilfenidato cloridrato. Nei casi in cui le frequenze delle reazioni avverse osservate con Ritalin e con l'altra formulazione a base di metilfenidato risultavano differenti, è stata utilizzata la frequenza maggiore dei due database.

Classificazione della frequenza:

molto comune ( $\geq 1/10$ )

comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ )

molto raro ( $< 1/10.000$ )

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema organo classe	Reazione avversa da farmaco					
	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<u>Infezioni ed infestazioni</u>		nasofaringite				

<b><u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u></b>					anemia, leucopenia, trombocitopenia, porpora trombocitopenica	pancitopenia
<b><u>Disturbi del sistema immunitario</u></b>			reazioni di ipersensibilità quali edema angioneurotico, reazioni anafilattiche, tumefazione auricolare, malattie bollose, malattie esfoliative, orticaria, prurito, rash ed eruzioni cutanee			
<b><u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione*</u></b>		anoressia, diminuzione dell'appetito, moderato ritardo della crescita ponderale e della statura in caso di uso prolungato nei bambini*				

Sistema organo classe	Reazione avversa da farmaco					
	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b><u>Disturbi psichiatrici*</u></b>	insonnia, nervosismo	anoressia, labilità emotiva, aggressività*, agitazione*, ansia*, depressione*, irritabilità, comportamento anomalo	disturbi psicotici*, allucinazioni uditive, visive e tattili*, rabbia, ideazione suicidaria*, alterazioni dell'umore, sbalzi d'umore, irrequietezza, tendenza a piangere, tic*, aggravamento di tic preesistenti o della sindrome di Tourette*, ipervigilanza, disturbi del sonno	mania*, disorientamento, alterazioni della libido	tentativi di suicidio (incluso suicidio portato a termine)*, depressione dell'umore transitoria*, anomalie del pensiero, apatia, comportamenti ripetitivi, focalizzazione eccessiva	deliri*, disturbi del pensiero*, stato confusionale, dipendenza. Sono stati descritti casi di abuso e dipendenza più frequentemente con le formulazioni a rilascio immediato. Logorrea
<b><u>Patologie del sistema nervoso</u></b>	cefalea	capogiri, discinesia, iperattività psicomotoria, sonnolenza	sedazione, tremori		convulsioni, movimenti coreo-ateoidi, deficit neurologico ischemico reversibile, Sindrome Neurolettica Maligna (SNM; le segnalazioni erano scarsamente documentate e nella maggior parte dei casi i pazienti stavano già assumendo altri farmaci. Non è certo quale ruolo abbia avuto il metilfenidato in questi casi)	disturbi cerebrovascolari* (inclusa vasculite, emorragie cerebrovascolari, accidenti cerebrali, arterite cerebrale, occlusione cerebrale), convulsioni da grande male*, emicrania
<b><u>Patologie dell'occhio</u></b>			diplopia, visione offuscata	difficoltà nella messa a fuoco, midriasi, disturbi della vista		

Sistema organo classe	Reazione avversa da farmaco					
	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b><u>Patologie cardiache*</u></b>		aritmie, tachicardia, palpitazioni	dolore toracico	angina pectoris	arresto cardiaco, infarto miocardico	tachicardia sopra-ventricolare, bradicardia, extra-sistole ventricolari, extrasistole
<b><u>Patologie vascolari*</u></b>		ipertensione			arterite e/o occlusione cerebrale, estremità fredde, fenomeno di Raynaud	
<b><u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u></b>		tosse, dolore faringolarin-geale	dispnea			
<b><u>Patologie gastrointestinali</u></b>		dolore addominale, diarrea, nausea mal di stomaco e vomito (di solito tali effetti si verificano all'inizio del trattamento e si possono alleviare mediante l'assunzione contemporanea di cibo), secchezza della bocca	stipsi			

Sistema organo classe	Reazione avversa da farmaco					
	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<u>Patologie epatobiliari</u>			aumento degli enzimi epatici		anomalie della funzione epatica, incluso coma epatico	
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>		alopecia, prurito, rash, orticaria	edema angioneurotico, malattie bollose, malattie esfoliative	iperidrosi, rash maculare, eritema	eritema multiforme, dermatite esfoliativa, eruzione fissa da farmaco	
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e dell'osso</u>		artralgia	mialgia, contrazioni muscolari		crampi muscolari	
<u>Patologie renali e urinarie</u>			ematuria			
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>				ginecomastia		disfunzione erettile. Priapismo, aumento del numero delle erezioni ed erezioni prolungate
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e</u>		piressia, ritardo nello sviluppo in caso di uso prolungato nei bambini*	dolore toracico, affaticamento		morte cardiaca improvvisa*	oppressione toracica, iperpiressia
<u>Esami diagnostici</u>		alterazioni nei valori della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca (solitamente aumento)*, diminuzione del peso*,	soffio cardiaco, aumentati valori degli enzimi epatici		aumento della fosfatasi alcalina, aumento della bilirubina, ridotta conta piastrinica, alterazioni della conta leucocitaria	

\*Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## 4.9 Sovradosaggio

### Segni e sintomi

Il sovradosaggio acuto, principalmente dovuto a iperstimolazione dei sistemi nervosi centrale e simpatico, può comportare: vomito, stato d'agitazione, tremori, iperreflessia, contrazioni muscolari, convulsioni (a volte seguite da coma), stati euforici, confusione, allucinazioni, delirio, sudorazione, vampate di calore, cefalea, iperpiressia, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, ipertensione, midriasi, secchezza delle membrane mucose e rabdomiolisi.

### Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da metilfenidato.

Il trattamento consiste nel fornire misure di supporto appropriate.

Le misure di supporto includono azioni che prevengano l'autolesione e proteggano il paziente dagli stimoli esterni che porterebbero ad esacerbare l'iperstimolazione già presente. Se i segni ed i sintomi non sono troppo severi ed il paziente è cosciente, lo stomaco può essere svuotato inducendo il vomito o eseguendo una lavanda gastrica. Prima di eseguire la lavanda gastrica, è necessario controllare l'agitazione e le convulsioni se presenti e proteggere le vie aeree. Altri mezzi per disintossicare l'intestino includono la somministrazione di carbone attivo e di un catartico. In presenza di un'intossicazione grave somministrare una dose accuratamente titolata di una benzodiazepina prima di eseguire la lavanda gastrica.

Si devono adottare trattamenti intensivi per mantenere la circolazione e la respirazione adeguate; possono essere richieste procedure di raffreddamento esterne per ridurre l'iperpiressia.

Non è stata dimostrata l'efficacia della dialisi peritoneale o dell'emodialisi extracorporea in caso di sovradosaggio di metilfenidato.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicostimolante, codice ATC: N06B A04.

Ritalin è un debole stimolante del sistema nervoso centrale con effetti più marcati sulle attività mentali piuttosto che su quelle motorie. Il suo meccanismo d'azione nell'uomo non è ancora del tutto chiarito, ma si crede che i suoi effetti stimolanti siano dovuti ad un'inibizione della ricaptazione di dopamina nello striato, senza provocare il rilascio di dopamina.

Il meccanismo attraverso cui Ritalin esercita i suoi effetti sulle attività mentali e comportamentali nei bambini non è stato ancora chiaramente dimostrato, né esiste una chiara evidenza di come questi effetti si correlino alle condizioni del sistema nervoso centrale.

Ritalin è un racemato che consiste in una miscela 1:1 di d-metilfenidato (d-MPH) e l-metilfenidato (l-MPH).

L'enantiomero d- è farmacologicamente più attivo dell'enantiomero l-.

L'effetto del trattamento con 40 mg di desmetilfenidato cloridrato, l'enantiomero destrogiro farmacologicamente attivo di Ritalin, sull'intervallo QT/QTc è stato valutato in uno studio condotto in 75 volontari sani. Il valore medio del prolungamento massimo dell'intervallo QTcF è risultato < 5 msec, e il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% è risultato inferiore a 10 msec per tutti i confronti nel tempo verso placebo. Questo è risultato inferiore al valore soglia avente significato clinico e non è risultata evidente alcuna relazione tra esposizione e risposta.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale il principio attivo (metilfenidato cloridrato) viene assorbito rapidamente e quasi completamente. A causa del notevole metabolismo di primo passaggio la sua disponibilità assoluta è  $22\pm 8\%$  per l'enantiomero d- e  $5\pm 3\%$  per l'enantiomero l-.

L'assunzione con il cibo non ha un effetto significativo sull'assorbimento. Le concentrazioni massime nel plasma, pari a circa 40 nmol/l (11 ng/ml), sono raggiunte in media 1-2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni massime nel plasma variano notevolmente fra i pazienti. L'area sotto la curva (AUC) e la concentrazione massima nel plasma ( $C_{max}$ ) sono proporzionali alla dose.

### Distribuzione

Nel sangue, il metilfenidato e i suoi metaboliti sono distribuiti tra il plasma (57%) e gli eritrociti (43%). Il legame con le proteine plasmatiche è basso (10-33%). Il volume di distribuzione è  $2,65\pm 1,11$  l/kg per il d-MPH e  $1,80\pm 0,91$  l/kg per l-MPH.

### Biotrasformazione

Il metilfenidato viene biotrasformato in modo rapido e completo dalla carbossilesterasi CES1A1. Le concentrazioni plasmatiche massime del principale metabolita non esterificato - acido  $\alpha$ -fenil-2-piperidin acetico (acido ritalinico) - sono raggiunte circa 2 ore dopo la somministrazione e sono 30-50 volte maggiori di quelle della sostanza immo modificata. L'emivita dell'acido  $\alpha$ -fenil-2-piperidin acetico è circa doppia rispetto a quella del metilfenidato e la sua clearance sistemica media è di 0,17 l/h/kg. Sono rilevabili soltanto piccole quantità di metaboliti idrossilati (per esempio idrossimetilfenidato e acido idrossiritalinico). L'attività terapeutica sembra essere principalmente dovuta alla sostanza immo modificata.

### Eliminazione

Il metilfenidato viene eliminato dal plasma con una emivita media di 2 ore. Il valore della clearance sistemica è di  $0,40\pm 0,12$  l/h/kg per d-MPH e  $0,73\pm 0,28$  l/h/kg per l-MPH. Dopo somministrazione per via orale, il 78-97% della dose è escreto con le urine e l'1-3% con le feci sotto forma di metaboliti entro 48-96 ore. Soltanto minime quantità (< 1%) di metilfenidato immo modificato compaiono nelle urine. La maggior parte della dose è eliminata con le urine sotto forma di acido  $\alpha$ -fenil-2-piperidin acetico (60-86%).

### Caratteristiche nei pazienti

Non ci sono in apparenza differenze nelle caratteristiche farmacocinetiche del metilfenidato tra i bambini iperattivi e i volontari sani in età adulta. I dati relativi all'eliminazione in pazienti con normale funzionalità renale suggeriscono che l'escrezione renale del metilfenidato immo modificato potrebbe risultare diminuita di pochissimo in caso di alterazione della funzionalità renale. Tuttavia, l'escrezione renale dell'acido  $\alpha$ -fenil-2-piperidin acetico può essere ridotta.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

### Carcinogenicità

In studi di carcinogenicità condotti a vita su ratti e topi, è stato osservato un aumento del numero di tumori epatici maligni soltanto nei topi maschi. Il significato per la specie umana di tale osservazione non è noto.

### Fertilità

Il metilfenidato non ha avuto alcun effetto sulla funzione riproduttiva o sulla fertilità di topi e ratti quando somministrato in multipli bassi della dose clinica.

### Tossicità riproduttiva

Il metilfenidato non è ritenuto essere teratogeno nei ratti. Nei ratti è stata osservata tossicità fetale (perdita totale della prole) e materna con dosaggi tossici per la madre. Metilfenidato è potenzialmente teratogeno nei conigli; la miscela racemica ha prodotto una bassa incidenza di spina bifida a un livello di dose materna pari a 200 mg/kg/die.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Calcio fosfato, gelatina, lattosio monoidrato, magnesio stearato, talco, amido di frumento.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C. Conservare le compresse nella confezione originale.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione da 30 compresse.  
Blister in PA/AL/PVC con fondo in foglio di alluminio.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Farma S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni, 1  
21040 Origgio (VA)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 035040017

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19.04.2007

Data dell'ultimo rinnovo: 25.04.2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco