

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Medikinet 5 mg** capsule rigide a rilascio modificato

**Medikinet 10 mg** capsule rigide a rilascio modificato

**Medikinet 20 mg** capsule rigide a rilascio modificato

**Medikinet 30 mg** capsule rigide a rilascio modificato

**Medikinet 40 mg** capsule rigide a rilascio modificato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**Medikinet 5 mg** capsule rigide a rilascio modificato

Ciascuna capsula rigida a rilascio modificato contiene 5 mg di metilfenidato cloridrato, equivalenti a 4,35 mg di metilfenidato.

Eccipienti con effetti noti: 63,57-72,71 mg saccarosio/capsula rigida a rilascio modificato

**Medikinet 10 mg** capsule rigide a rilascio modificato

Ciascuna capsula rigida a rilascio modificato contiene 10 mg di metilfenidato cloridrato, equivalenti a 8,65 mg di metilfenidato.

Eccipienti con effetti noti: 127,14-145,42 mg saccarosio/capsula rigida a rilascio modificato

**Medikinet 20 mg** capsule rigide a rilascio modificato

Ciascuna capsula rigida a rilascio modificato contiene 20 mg di metilfenidato cloridrato, equivalenti a 17,30 mg di metilfenidato.

Eccipienti con effetti noti: 114,65-131,13 mg saccarosio/capsula rigida a rilascio modificato

**Medikinet 30 mg** capsule rigide a rilascio modificato

Ciascuna capsula rigida a rilascio modificato contiene 30 mg di metilfenidato cloridrato, equivalenti a 25,95 mg di metilfenidato.

Eccipienti con effetti noti: 69,60-79,61 mg saccarosio/capsula rigida a rilascio modificato

**Medikinet 40 mg** capsule rigide a rilascio modificato

Ciascuna capsula rigida a rilascio modificato contiene 40 mg di metilfenidato cloridrato, equivalenti a 34,60 mg di metilfenidato.

Eccipienti con effetti noti: 92,80-106,14 mg saccarosio/capsula rigida a rilascio modificato

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio modificato.

**Medikinet 5 mg** capsule rigide a rilascio modificato

Corpo della capsula di colore bianco opaco/cappuccio della capsula di colore bianco opaco (15,9 mm), contenente granuli bianchi e blu.

**Medikinet 10 mg** capsule rigide a rilascio modificato

Corpo della capsula di colore bianco opaco/cappuccio della capsula di colore malva opaco (15,9 mm) contenente granuli bianchi e blu.

**Medikinet 20 mg** capsule rigide a rilascio modificato

Corpo della capsula di colore malva opaco/cappuccio della capsula di colore malva opaco (15,9 mm), contenente granuli bianchi e blu.

**Medikinet 30 mg** capsule rigide a rilascio modificato

Corpo della capsula di colore grigio chiaro opaco/cappuccio della capsula di colore viola scuro opaco (15,9 mm), contenente granuli bianchi e blu.

**Medikinet 40 mg** capsule rigide a rilascio modificato

Corpo della capsula di colore grigio opaco/cappuccio della capsula di colore viola scuro opaco (18,0 mm), contenente granuli bianchi e blu.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - ADHD*).

Medikinet è indicato come parte di un programma completo di trattamento per il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) in bambini a partire dai 6 anni di età, qualora i soli rimedi correttivi si siano rivelati insufficienti. Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di uno specialista in disturbi comportamentali dell'infanzia.

La diagnosi deve essere formulata secondo gli attuali criteri DSM o le linee guida ICD-10 e deve basarsi su un'anamnesi e su una valutazione complete del paziente. La diagnosi non deve essere formulata unicamente in presenza di uno o più sintomi.

L'eziologia propria di questa sindrome è sconosciuta e non esiste un unico esame diagnostico. Una diagnosi adeguata richiede l'impiego di risorse di tipo medico, psicologico specialistico, educativo e sociale.

Un programma completo di trattamento comprende di solito misure di natura psicologica, educativa e sociale, oltre alla terapia farmacologica ed è finalizzato a stabilizzare i bambini che presentano una sindrome comportamentale caratterizzata da sintomi che possono comprendere una storia cronica di attenzione limitata nel tempo, distraibilità, labilità emotiva, impulsività, iperattività di grado da moderato a grave, segni neurologici secondari ed EEG anomalo. È possibile che siano o meno presenti disturbi dell'apprendimento.

Il trattamento con metilfenidato non è indicato in tutti i bambini affetti da ADHD e la decisione di utilizzare il medicinale deve basarsi su una valutazione molto approfondita della gravità e della cronicità dei sintomi del bambino, in relazione alla sua età.

È fondamentale un programma educativo adeguato ed è generalmente necessario un intervento psico-sociale. Laddove le sole misure correttive si dimostrino insufficienti, la decisione di prescrivere uno stimolante deve basarsi su una valutazione rigorosa della gravità dei sintomi del bambino. L'impiego di metilfenidato deve avvenire sempre in questo modo, secondo le indicazioni autorizzate e le linee guida relative alla prescrizione/diagnosi.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

**Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di uno specialista in disturbi comportamentali dell'infanzia e/o dell'adolescenza.**

#### **Screening pre-trattamento:**

Prima di prescrivere questo farmaco, occorre effettuare una valutazione basale delle condizioni cardiovascolari del paziente, tra cui la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Un'anamnesi completa deve documentare i farmaci assunti in concomitanza, la comorbidità di disturbi o sintomi clinici e psichiatrici pregressi e in atto, la storia familiare di morte cardiaca improvvisa/inspiegata e una registrazione precisa dell'altezza e del peso prima del trattamento su un grafico della crescita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### **Monitoraggio continuo:**

Crescita, condizioni psichiatriche e cardiovascolari devono essere continuamente monitorate (vedere anche paragrafo 4.4).

- È necessario registrare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca su un grafico centile a ogni aggiustamento della dose e poi almeno ogni 6 mesi.
- È necessario registrare altezza, peso e appetito almeno ogni 6 mesi, tenendo aggiornato un grafico della crescita.
- È necessario monitorare lo sviluppo di nuovi disturbi psichiatrici o il peggioramento di quelli preesistenti a ogni aggiustamento della dose e poi almeno ogni 6 mesi e a ogni visita.

I pazienti devono essere monitorati per il rischio di diversione, uso improprio e abuso di metilfenidato.

#### **Titolazione della dose**

### Bambini e adolescenti

All'inizio del trattamento con metilfenidato, occorre effettuare un'attenta titolazione della dose.

La titolazione della dose deve essere iniziata con la più bassa dose possibile. L'effetto si manifesta entro un'ora dall'ingestione se la dose è sufficientemente alta.

Questa viene normalmente ottenuta utilizzando una formulazione a rilascio immediato da assumere in dosi distinte. La dose iniziale giornaliera raccomandata è di 5 mg una volta o due volte al giorno (ad esempio a colazione e a pranzo), da aumentare se necessario con incrementi settimanali di 5-10 mg della dose giornaliera, in base alla tollerabilità e al grado di efficacia osservato.

Medikinet 10 mg in monosomministrazione giornaliera può essere usato al posto di metilfenidato cloridrato a rilascio immediato 5 mg due volte al giorno dall'inizio del trattamento, ove il medico curante ritenga che la bisomministrazione giornaliera sia opportuna dall'inizio e la somministrazione del trattamento due volte al giorno sia inattuabile.

Deve essere adottato il regime terapeutico che ottiene un controllo soddisfacente della sintomatologia con la dose giornaliera totale più bassa.

Medikinet viene assunto al mattino durante o subito dopo la colazione, per ottenere un'azione sufficientemente prolungata ed evitare elevati picchi plasmatici. Il metilfenidato cloridrato è assorbito molto più velocemente da Medikinet, quando il farmaco è assunto a stomaco vuoto. In questo caso, è possibile che il rilascio non sia sostenuto adeguatamente. Pertanto, Medikinet non deve essere somministrato lontano dai pasti.

Medikinet è formato da un componente a rilascio immediato (50% della dose) e da un componente a rilascio modificato (50% della dose). Pertanto, Medikinet 10 mg rilascia immediatamente una dose da 5 mg e una dose a rilascio prolungato da 5 mg di metilfenidato cloridrato. La porzione di ciascuna dose a rilascio prolungato è realizzata per mantenere una risposta terapeutica nel pomeriggio, senza la necessità di assumere una dose a metà giornata. È concepita per fornire livelli plasmatici terapeutici per un periodo di circa 8 ore, che coincide con la giornata scolastica, invece che con la giornata intera (vedere paragrafo 5.2). Ad esempio, 20 mg di Medikinet servono per sostituire l'assunzione di 10 mg a colazione e di 10 mg a pranzo di metilfenidato cloridrato a rilascio immediato.

Pazienti che assumono attualmente metilfenidato cloridrato:

I pazienti in terapia con una formulazione a rilascio immediato di metilfenidato cloridrato possono passare alla dose giornaliera equivalente di Medikinet in milligrammi.

Medikinet non deve essere somministrato nella tarda mattinata perché può causare disturbi nel sonno.

Tuttavia, se l'effetto del farmaco svanisce troppo presto alla sera, possono ripresentarsi disturbi del comportamento.

L'assunzione di una dose bassa (5 mg) di una compressa di metilfenidato cloridrato a rilascio immediato a fine giornata può aiutare a risolvere questo problema. In questo caso si può considerare che un adeguato controllo dei sintomi può essere ottenuto con un regime di due somministrazioni giornaliere di metilfenidato cloridrato a rilascio immediato.

Devono essere considerati i pro e i contro di una piccola dose serale di metilfenidato a rilascio immediato rispetto alle difficoltà nell'addormentamento.

Se fosse richiesta un'ulteriore dose serale di metilfenidato a rilascio immediato, il trattamento con Medikinet non deve essere proseguito, a meno che non sia noto che la stessa dose aggiuntiva è richiesta anche in caso di un regime convenzionale a rilascio immediato che prevede una dose equivalente a colazione/pranzo.

Deve essere adottato il regime terapeutico che ottiene un controllo soddisfacente della sintomatologia con la dose giornaliera totale più bassa.

Per dosi non realizzabili/praticabili con questo dosaggio, sono disponibili altri dosaggi del medicinale e altri prodotti contenenti metilfenidato.

La dose massima giornaliera di metilfenidato cloridrato è di 60 mg.

### **Uso prolungato (oltre 12 mesi)**

La sicurezza e l'efficacia dell'uso a lungo termine di metilfenidato non sono state valutate sistematicamente in studi clinici controllati. Il trattamento con metilfenidato non deve e non necessita di essere protratto per un tempo indeterminato. Il trattamento con metilfenidato viene normalmente interrotto durante o dopo la pubertà. Il medico che opta per l'impiego di metilfenidato per periodi prolungati (oltre 12 mesi) deve rivalutare periodicamente l'utilità del medicinale nel lungo periodo per il singolo paziente, con periodi di prova della sospensione del farmaco, per valutare la reazione del paziente in assenza di terapia farmacologica. Si raccomanda di sospendere il trattamento con metilfenidato almeno una volta l'anno, per valutare la condizione del paziente (per i bambini preferibilmente durante i periodi delle vacanze scolastiche). Il miglioramento può

essere confermato quando il medicinale viene temporaneamente o prematuramente interrotto.

### **Riduzione della dose e interruzione del trattamento**

Il trattamento deve essere interrotto se i sintomi non migliorano nell'arco di un mese, dopo un adeguato aggiustamento della dose. In caso di peggioramento paradossale dei sintomi o dell'insorgenza di altri eventi avversi gravi, la dose deve essere ridotta o interrotta.

### **Adulti**

Negli adolescenti i cui sintomi persistono nell'età adulta e che hanno mostrato evidenti benefici dal trattamento, può essere opportuno continuare il trattamento con Medikinet alla stessa dose giornaliera (mg/die) nell'età adulta. Il trattamento deve essere supervisionato da uno psichiatra. Deve essere riesaminato regolarmente se un aggiustamento della dose in base all'efficacia e alla tollerabilità sia necessario o meno. Tuttavia, l'inizio del trattamento con Medikinet negli adulti non è appropriato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

I pazienti adulti possono richiedere una dose giornaliera più elevata rispetto a bambini e adolescenti. La dose massima giornaliera si basa sul peso corporeo del paziente e non deve superare 1 mg/kg di peso corporeo. Indipendentemente dal peso corporeo, una dose massima giornaliera di 80 mg di metilfenidato cloridrato non deve essere superata poiché dagli studi clinici è disponibile un'esperienza limitata con dosi giornaliere superiori a 80 mg.

### **Anziani**

Metilfenidato non deve essere utilizzato negli anziani. La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa fascia di età.

### **Bambini di età inferiore ai 6 anni**

Metilfenidato non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai 6 anni. La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa fascia di età.

### **Compromissione epatica**

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

### **Compromissione renale**

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

### Modo di somministrazione

Uso orale.

MEDIKINET deve essere assunto al mattino **a colazione o subito dopo**.

Le capsule possono essere ingoiate intere con l'aiuto di liquidi, o in alternativa, è possibile aprire le capsule e distribuire il loro contenuto su una piccola quantità (un cucchiaino) di salsa di mele o di yogurt, da

prendere immediatamente, senza conservarla per un utilizzo futuro. Dopo aver assunto il contenuto della capsula con salsa di mele o yogurt, occorre bere ad esempio dell'acqua o altri liquidi. Le capsule e il contenuto delle capsule non devono essere schiacciati o masticati.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Glaucoma.
- Feocromocitoma.
- Durante il trattamento con inibitori irreversibili non selettivi della monoaminoossidasi (IMAO), o almeno nei 14 giorni successivi alla loro sospensione, a causa del rischio di crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.5).
- Ipertiroidismo o tireotossicosi.
- Diagnosi o anamnesi positiva per grave depressione, anoressia nervosa/disturbi anoressici, tendenze suicide, sintomi psicotici, gravi disturbi dell'umore, mania, schizofrenia, disturbi psicopatici/*borderline* della personalità.
- Diagnosi o anamnesi positiva per disturbo bipolare (affettivo) grave ed episodico (di tipo I) (non adeguatamente controllato).
- Disturbi cardiovascolari preesistenti, compresi grave ipertensione, insufficienza cardiaca, malattia occlusiva arteriosa, angina, cardiopatia congenita emodinamicamente significativa, cardiomiopatie, infarto del miocardio, aritmie potenzialmente letali e canalopatie (disturbi causati dalla disfunzione dei canali ionici).
- Disturbi cerebrovascolari preesistenti, aneurisma cerebrale, anomalie vascolari incluse le vasculiti o l'ictus.
- Anamnesi positiva per acloridria pronunciata dello stomaco con un valore di pH superiore a 5.5, in terapia con bloccanti dei recettori H<sub>2</sub>, o in terapia antiacida.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con metilfenidato non è indicato in tutti i bambini affetti da ADHD e la decisione di utilizzare il medicinale deve basarsi su una valutazione molto approfondita della gravità e della cronicità dei sintomi del bambino in relazione alla sua età (6 - 18 anni).

#### **Uso prolungato (oltre 12 mesi)**

La sicurezza e l'efficacia dell'uso a lungo termine di metilfenidato non sono state valutate sistematicamente in studi clinici controllati. Il trattamento con metilfenidato non deve e non necessita di essere protratto per un tempo indeterminato. Il trattamento con metilfenidato viene normalmente interrotto durante o dopo la

pubertà. I pazienti che richiedono una terapia a lungo termine (vale a dire, oltre 12 mesi) devono essere sottoposti a un attento e continuo monitoraggio, secondo le indicazioni riportate nei paragrafi 4.2 e 4.4, relativamente a condizione cardiovascolare, crescita (bambini), peso corporeo, appetito, sviluppo di nuovi disturbi psichiatrici o peggioramento di quelli preesistenti. I disturbi psichiatrici da monitorare sono descritti di seguito e comprendono fra l'altro (ma non sono limitati a) tic motori o verbali, comportamento aggressivo o ostile, agitazione, ansia, depressione, psicosi, mania, deliri, irritabilità, assenza di spontaneità, ritiro e perseverazione eccessiva.

Il medico che decide di utilizzare metilfenidato per periodi prolungati (oltre 12 mesi), deve rivalutare periodicamente l'utilità del medicinale nel lungo periodo per il singolo paziente, con periodi di prova della sospensione del farmaco, per valutare la reazione del paziente in assenza di terapia farmacologica. Si raccomanda di sospendere il trattamento con metilfenidato almeno una volta l'anno, per valutare la condizione del paziente (per i bambini preferibilmente durante i periodi delle vacanze scolastiche). Il miglioramento può essere confermato quando il medicinale viene temporaneamente o prematuramente interrotto.

#### **Uso negli adulti**

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia per l'inizio del trattamento negli adulti o la prosecuzione di routine del trattamento oltre i 18 anni di età. Se l'interruzione del trattamento non ha avuto successo quando un adolescente ha raggiunto i 18 anni di età, può essere necessario continuare il trattamento fino all'età adulta. La necessità di un ulteriore trattamento di questi adulti dovrebbe essere rivista regolarmente e intrapresa annualmente.

#### **Uso negli anziani**

Metilfenidato non deve essere utilizzato negli anziani. La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa fascia di età.

#### **Uso nei bambini di età inferiore ai 6 anni**

Metilfenidato non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai 6 anni. La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa fascia di età.

#### **Condizione cardiovascolare**

I pazienti per i quali si sta prendendo in considerazione un trattamento con stimolanti, devono essere sottoposti a un'attenta anamnesi (compresa la valutazione di una storia familiare eventualmente positiva per morte improvvisa o morte inspiegata o aritmia maligna) e ad un esame obiettivo per valutare la presenza di una cardiopatia e nel caso in cui le risultanze iniziali suggeriscano una



storia familiare positiva o una patologia cardiologica, devono essere sottoposti a un'ulteriore valutazione cardiaca specialistica. I pazienti che durante il trattamento con metilfenidato sviluppano sintomi come palpitazioni, dolore toracico inconsueto, sincope inspiegata, dispnea o altri sintomi indicativi di una cardiopatia devono essere immediatamente sottoposti a una valutazione cardiaca specialistica.

L'analisi dei dati provenienti dagli studi clinici condotti su metilfenidato in bambini e adolescenti affetti da ADHD ha dimostrato che i pazienti in trattamento con metilfenidato possono comunemente presentare variazioni della pressione arteriosa diastolica e sistolica di oltre 10 mmHg rispetto ai gruppi di controllo.

Cambiamenti nei valori della pressione diastolica e sistolica sono stati osservati nei dati degli studi clinici condotti su pazienti adulti con ADHD. Tuttavia, questi cambiamenti erano più piccoli rispetto ai bambini e agli adolescenti (circa 2-3 mmHg rispetto ai controlli).

Le conseguenze cliniche a breve e a lungo termine di questi effetti a carico del sistema cardiovascolare nei bambini e negli adolescenti, non sono note, ma non si può escludere la possibilità di complicanze cliniche dipendenti dagli effetti osservati nei dati degli studi clinici. **Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti le cui condizioni cliniche sottostanti possono essere compromesse da aumenti della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca.** Vedere il paragrafo 4.3 per le condizioni in cui è controindicato l'uso di metilfenidato.

**Le condizioni cardiovascolari devono essere attentamente monitorate. È necessario registrare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca su un grafico centile a ogni aggiustamento della dose e poi almeno ogni 6 mesi.**

L'uso di metilfenidato è controindicato in presenza di alcuni disturbi cardiovascolari preesistenti, **se non dietro parere di uno specialista in cardiologia (vedere paragrafo 4.3).**

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

È stata segnalata morte improvvisa in associazione all'uso di stimolanti del sistema nervoso centrale a dosi normalmente impiegate nei bambini, alcuni dei quali soffrivano di anomalie cardiache strutturali o erano affetti da altri gravi problemi di natura cardiaca. Benché alcuni problemi cardiaci gravi possano da soli portare a un aumento del rischio di morte improvvisa, i farmaci stimolanti non sono raccomandati in pazienti con note anomalie cardiache strutturali, cardiomiopatia, gravi anomalie del ritmo cardiaco o altri gravi problemi cardiaci che possono esporli a una

maggior vulnerabilità verso gli effetti simpaticomimetici di uno stimolante.

### Adulti

Sono state segnalate morti improvvise, ictus e infarto miocardico negli adulti che assumevano farmaci stimolanti a dosi abituali per l'ADHD. Sebbene il ruolo degli stimolanti in questi casi riguardanti adulti sia sconosciuto, gli adulti hanno una maggior probabilità rispetto ai bambini di avere gravi anomalie cardiache strutturali, cardiomiopatia, gravi anomalie del ritmo cardiaco, malattia coronarica o altri gravi problemi cardiaci. Anche gli adulti con tali anomalie non dovrebbero generalmente essere trattati con farmaci stimolanti.

### **Uso inappropriato ed eventi cardiovascolari**

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

### **Disturbi cerebrovascolari**

Vedere il paragrafo 4.3 per le condizioni cerebrovascolari in cui è controindicato l'uso di metilfenidato. Dopo aver iniziato il trattamento con metilfenidato, i pazienti con fattori di rischio aggiuntivi (come anamnesi positiva per malattia cardiovascolare, cosomministrazione di medicinali che provocano un aumento della pressione arteriosa) devono essere controllati a ogni visita per verificare l'insorgenza di segni e sintomi neurologici.

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

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

### **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.

### **Disturbi psichiatrici**

La comorbidità dei disturbi psichiatrici nell'ADHD è comune e deve essere tenuta in considerazione nella prescrizione di prodotti stimolanti. Prima di iniziare il trattamento con metilfenidato, il paziente deve essere controllato per verificare la presenza di disturbi psichiatrici pregressi e per stabilirne la storia familiare (vedere paragrafo 4.2). In caso di insorgenza di sintomi psichiatrici o di esacerbazione di sintomi psichiatrici preesistenti, non deve essere somministrato metilfenidato, a meno che i benefici del trattamento non siano maggiori rispetto ai rischi per il paziente.

Lo sviluppo o il peggioramento di disturbi psichiatrici deve essere monitorato a ogni aggiustamento della dose e almeno ogni 6 mesi e a ogni visita. È possibile che sia appropriato interrompere il trattamento.

### **Esacerbazione di sintomi psicotici o maniacali preesistenti**

La somministrazione di metilfenidato a pazienti psicotici può esacerbare i sintomi dei disturbi comportamentali e mentali.

### **Insorgenza di nuovi sintomi psicotici o maniacali**

I sintomi psicotici che insorgono durante il trattamento (allucinazioni visive, tattili, uditive e deliri) o le manie nei bambini e adolescenti senza un'anamnesi pregressa positiva per psicosi o mania possono essere provocati da metilfenidato somministrato a dosi abituali (vedere paragrafo 4.8). In caso di insorgenza di sintomi maniacali o psicotici, occorre considerare la possibilità di un ruolo causale di metilfenidato e di un'opportuna interruzione del trattamento.

### **Comportamento aggressivo od ostile**

L'insorgenza o il peggioramento di un comportamento aggressivo o ostile può essere determinato dal trattamento con stimolanti. A ogni aggiustamento della dose e successivamente almeno ogni 6 mesi e a ogni visita, i pazienti trattati con metilfenidato devono essere attentamente monitorati per individuare l'eventuale insorgenza o il peggioramento di un comportamento aggressivo o di un atteggiamento ostile all'inizio del trattamento. I medici devono valutare la necessità di effettuare un aggiustamento del regime terapeutico nei pazienti che manifestano alterazioni comportamentali, tenendo presente che può essere appropriato aumentare o ridurre la dose. Può essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

### **Tendenza suicida**

I pazienti che durante il trattamento per ADHD manifestano ideazione o comportamento suicida devono essere immediatamente valutati dal

medico. Devono essere presi in considerazione sia l'esacerbazione di una condizione psichiatrica sottostante, sia un possibile ruolo causale del trattamento con metilfenidato. Può essere necessario iniziare un trattamento della condizione psichiatrica di base e prendere in considerazione una possibile interruzione del trattamento con metilfenidato.

### **Tic**

Metilfenidato è associato all'esordio o all'esacerbazione di tic motori e verbali. Inoltre, è stato segnalato un peggioramento della sindrome di Tourette (vedere paragrafo 4.8). Prima dell'uso di metilfenidato nei bambini, è necessario esaminare la storia familiare ed effettuare una valutazione clinica dei tic o della sindrome di Tourette. I pazienti devono essere monitorati regolarmente per l'eventuale insorgenza o peggioramento dei tic durante il trattamento con metilfenidato. **Il monitoraggio deve essere eseguito a ogni aggiustamento della dose e successivamente almeno ogni 6 mesi o a ogni visita.**

### **Ansia, agitazione o tensione**

Metilfenidato è associato al peggioramento di ansia, agitazione o tensione preesistenti. È necessario effettuare una valutazione clinica di ansia, agitazione o tensione prima dell'uso di metilfenidato e i pazienti devono essere **regolarmente monitorati per individuare l'eventuale insorgenza o il peggioramento di questi sintomi durante il trattamento, ad ogni aggiustamento della dose e successivamente almeno ogni 6 mesi o ad ogni visita.**

### **Forme di disturbo bipolare**

Occorre prestare particolare cautela nell'uso di metilfenidato per il trattamento dell'ADHD in pazienti con disturbo bipolare concomitante (incluso il disturbo bipolare di 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 il trattamento con metilfenidato, i pazienti con comorbidità per sintomi depressivi devono essere sottoposti ad apposito *screening* per determinare se siano a rischio di disturbo bipolare. Tale *screening* deve comprendere una dettagliata anamnesi psichiatrica, inclusa una storia familiare positiva per casi di suicidio, disturbo bipolare e depressione. In questi pazienti è fondamentale un monitoraggio attento e continuo (vedere sopra, "Disturbi psichiatrici" e paragrafo 4.2). I pazienti devono essere controllati per eventuali sintomi a ogni aggiustamento della dose e successivamente almeno ogni 6 mesi o a ogni visita.

### **Crescita**

Con l'uso prolungato di metilfenidato nei bambini sono stati segnalati un moderato ritardo dell'aumento ponderale e della crescita (vedere paragrafo 4.8).

Attualmente, gli effetti di metilfenidato sulla statura e sul peso finali non sono noti e sono oggetto di studi in corso.

**Durante il trattamento con metilfenidato è necessario monitorare la crescita: è necessario registrare altezza, peso e appetito almeno ogni 6 mesi, tenendo aggiornato un grafico della crescita.** Può rendersi necessario interrompere il trattamento nei pazienti che non crescono o non aumentano di statura o di peso secondo la norma.

### **Attacchi epilettici**

Metilfenidato deve essere usato con cautela nei pazienti epilettici. Metilfenidato può abbassare la soglia convulsiva nei pazienti con storia precedente di attacchi epilettici, nei pazienti con anomalie precedenti all'EEG in assenza di attacchi e raramente in pazienti che non hanno storia precedente di convulsioni o di anomalie all'EEG. In caso di aumento della frequenza degli attacchi o di crisi di nuova insorgenza, è necessario interrompere la somministrazione di metilfenidato.

### **Abuso, uso improprio e diversione**

I pazienti devono essere attentamente monitorati per il rischio di diversione, uso improprio e abuso di metilfenidato.

Metilfenidato deve essere usato con cautela in pazienti con nota dipendenza da farmaci o da alcol a causa di un possibile rischio di abuso, uso inappropriato o diversione.

L'abuso cronico di metilfenidato può portare a una marcata tolleranza e alla dipendenza psicologica, con vari gradi di comportamento anomalo. Possono verificarsi evidenti episodi psicotici, soprattutto in risposta all'abuso per via parenterale.

Al momento di decidere su un ciclo di trattamento per l'ADHD, occorre tenere conto dell'età del paziente, della presenza di fattori di rischio per disturbi legati all'uso di sostanze (quali comorbidità di disturbo oppositivo provocatorio o di condotta e disturbo bipolare) e dell'abuso pregresso o in atto di sostanze. Si raccomanda cautela per i pazienti emotivamente instabili, come quelli con una storia positiva per dipendenza da farmaci o da alcol, poiché è possibile che tali pazienti aumentino la dose del medicinale di propria iniziativa.

Per alcuni pazienti ad alto rischio di abuso di sostanze, è possibile che metilfenidato o altri stimolanti non siano indicati. Occorre pertanto prendere in considerazione un trattamento con farmaci non stimolanti.

### **Interruzione della somministrazione**

Quando il trattamento viene interrotto, è necessaria un'attenta supervisione, poiché possono emergere stati di depressione e di iperattività cronica. Alcuni pazienti possono richiedere un *follow-up* a lungo termine.

Quando il trattamento viene interrotto dopo un abuso farmacologico, è necessaria un'attenta supervisione, poiché può emergere una grave depressione.

### **Stanchezza**

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

### **Scelta della formulazione di metilfenidato**

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

### **Screening farmacologico**

Questo prodotto contiene metilfenidato che può indurre falsi positivi nei test di laboratorio per le amfetamine, in particolare con il test di *screening* basato sul saggio immunologico.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

### **Insufficienza renale o epatica**

Non c'è esperienza con l'uso di metilfenidato in pazienti con insufficienza renale o epatica.

### **Effetti ematologici**

La sicurezza del trattamento con metilfenidato nel lungo termine non è completamente nota. In caso di leucopenia, trombocitopenia, anemia o altre alterazioni, incluse quelle indicative di gravi disturbi renali o epatici, è necessario considerare l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

### **Eccipiente: saccarosio**

Questo medicinale contiene saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi - isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

### **Interazioni farmacocinetiche**

Non è noto come metilfenidato possa influire sulle concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati contemporaneamente. Si raccomanda pertanto cautela nell'associare metilfenidato ad altri medicinali, soprattutto quelli che hanno una ristretta finestra terapeutica.

Metilfenidato non è metabolizzato dal citocromo P450 in misura clinicamente rilevante. Non si prevede che gli induttori o gli inibitori del citocromo P450 abbiano un impatto rilevante sulla farmacocinetica di metilfenidato. Viceversa, gli enantiomeri d- e l- di metilfenidato non inibiscono in modo rilevante il citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Tuttavia esistono segnalazioni secondo cui metilfenidato può inibire il metabolismo di anticoagulanti cumarinici, anticonvulsivanti (ad esempio fenobarbital, fenitoina, primidone) e di alcuni antidepressivi (triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina). All'inizio o all'interruzione del trattamento con metilfenidato, è possibile che occorra aggiustare la dose di questi medicinali già assunti e determinare le concentrazioni plasmatiche farmacologiche (oppure, nel caso della cumarina, i tempi di coagulazione).

### **Interazioni farmacodinamiche**

#### **Medicinali antipertensivi**

Metilfenidato può ridurre l'efficacia dei principi attivi usati per il trattamento dell'ipertensione.

#### **Uso con medicinali che aumentano la pressione arteriosa**

Si raccomanda cautela nei pazienti trattati con metilfenidato e qualsiasi altro principio attivo che può aumentare la pressione arteriosa (vedere anche la sezione Condizioni cardiovascolari e cerebrovascolari al paragrafo 4.4).

A causa di possibili crisi ipertensive, l'uso di metilfenidato è controindicato in pazienti trattati (al momento o nelle ultime 2 settimane) con inibitori irreversibili non selettivi della monoaminoossidasi (MAO) (vedere paragrafo 4.3).

#### **Uso con alcol**

L'alcol può esacerbare gli eventi avversi a carico dell'SNC, causati da principi attivi psico-attivi, tra cui metilfenidato. È pertanto consigliabile che i pazienti si astengano dall'assumere alcolici durante il trattamento.

#### **Uso con anestetici alogenati**

Durante gli interventi chirurgici, sussiste il rischio di un improvviso aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. In caso di programmazione di un intervento chirurgico, il trattamento con metilfenidato non deve essere somministrato il giorno dell'operazione.

### **Uso con alfa-2 agonisti ad azione centrale (ad esempio, clonidina)**

Con l'uso di clonidina, sono stati segnalati eventi avversi gravi, inclusa morte improvvisa. Il profilo di sicurezza di metilfenidato non è stato valutato sistematicamente in associazione a clonidina o ad altri alfa-2 agonisti ad azione centrale.

### **Uso con principi attivi dopaminergici**

Si raccomanda cautela nella somministrazione di metilfenidato con principi attivi dopaminergici, compresi gli antipsicotici. Poiché una delle azioni predominanti di metilfenidato consiste nell'aumento dei livelli extracellulari della dopamina, metilfenidato può essere associato a interazioni farmacodinamiche, se cosomministrato ad agonisti dopaminergici diretti e indiretti (compresi, DOPA e antidepressivi triciclici) o ad antagonisti dopaminergici, compresi gli antipsicotici.

### **Uso con altri medicinali**

Medikinet non deve essere assunto insieme a bloccanti del recettore H<sub>2</sub> o ad antiacidi, perché ciò potrebbe provocare un rilascio più veloce della quantità totale di principio attivo.

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

### **Gravidanza**

I dati provenienti da uno studio di coorte su un numero complessivo di circa 3.400 gravidanze esposte nel primo trimestre non indicano un aumento del rischio di difetti alla nascita complessivi. È stato rilevato un piccolo aumento della frequenza di malformazioni cardiache (rischio relativo congiunto aggiustato: 1,3; IC al 95%: 1,0-1,6), corrispondente a 3 ulteriori neonati con malformazioni cardiache congenite per 1.000 donne trattate con metilfenidato durante il primo trimestre di gravidanza, rispetto a gravidanze non esposte.

Sono stati segnalati spontaneamente casi di tossicità cardiorespiratoria neonatale, nello specifico tachicardia e sofferenza respiratoria fetali.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva con dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Metilfenidato non è raccomandato per l'uso durante la gravidanza a meno che non sia stato stabilito clinicamente che la posticipazione del trattamento può costituire un rischio maggiore per la gravidanza stessa.

### **Allattamento**

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



È stato segnalato il caso di un neonato che presentava un calo ponderale imprecisato durante il periodo di esposizione, ma ha recuperato e ripreso ad aumentare di peso dopo l'interruzione del trattamento con metilfenidato da parte della madre. Il rischio per i neonati non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione 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 sono disponibili dati sull'effetto del metilfenidato sulla fertilità nell'uomo. Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sulla fertilità.

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

Metilfenidato migliora l'attenzione. Tuttavia metilfenidato può causare capogiri, sonnolenza e disturbi visivi, tra cui difficoltà di accomodazione, diplopia, visione offuscata, allucinazioni e altri effetti indesiderati sul SNC (vedere paragrafo 4.8). Medikinet altera moderatamente la capacità di guidare i veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di questi 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 (*Adverse Drug Reactions* - ADR) osservate durante gli studi clinici, quelle riferite spontaneamente dopo l'immissione in commercio di Medikinet e quelle che sono state segnalate con altre formulazioni a base di metilfenidato cloridrato. Se le frequenze delle reazioni avverse al farmaco osservate con Medikinet e con formulazioni a base di metilfenidato risultavano differenti, è stata utilizzata la frequenza maggiore dei due *database*. La tabella si basa su dati relativi a bambini, adolescenti e adulti.

Classificazione della frequenza:

molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Nasofaringite	Gastroenterite			
Patologie del sistema emolinfopoietico					Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia, Porpora trombocitopenica	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità, quali Edema angioneurotico, Reazioni anafilattiche, Gonfiore auricolare, Condizioni bollose, Condizioni esfoliative, Orticaria, Prurito*, Eruzioni cutanee ed eruzioni*			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto**	Anoressia, Moderato ritardo nell'aumento del peso				

*		e dell'altezza in caso di uso prolungato nei bambini*				
Disturbi psichiatrici *	Insonnia, Nervosismo	Comportamento anormale, Aggressività*, Labilità affettiva, Agitazione*, Anoressia, Ansia*, Depressione*, Irritabilità, Irrequietezza**, Disturbo del sonno**, Diminuzione della libido***, Attacco di panico***, Stress***, Bruxismo**	Ipervigilanza, Allucinazioni uditive, visive e tattili*, Collera, Ideazione suicidaria*, Lacrimosità, Disturbi psicotici*, Umore alterato, Sbalzi di umore, Tic* o Peggioramento di tic preesistenti della sindrome di Tourette*, Tensione***	Mania*, disorientamento, Disturbo del libido	Tentativo di suicidio (incluso suicidio portato a termine)*, Depressione e dell'umore transitoria*, Anomalie del pensiero, Apatia, Comportamenti ripetitivi, Tossicità cognitiva	Deliri*, Disturbi del pensiero*, Stato confusionale, Dipendenza, Logorrea. Sono stati descritti casi di abuso e di dipendenza, più frequentemente con le formulazioni a rilascio immediato
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Tremore**, Sonnolenza, Capogiro, Discinesia, Iperattività psicomotoria	Sedazione, Acatisia***.		Convulsioni, Movimenti coreoatetoidi, Deficit neurologico ischemico reversibile. Sindrome	Disturbi cerebrovascolari* (compresi vasculite, emorragie cerebrali, accidenti cerebrovascolari,

				Neurolettica Maligna (SNM; le segnalazioni erano scarsamente documentate e nella maggior parte dei casi i pazienti stavano già assumendo altri principi attivi, pertanto, non è chiaro il ruolo di metilfenidato)	arterite cerebrale, occlusione cerebrale), Convulsioni da grande male*, Eemicrania, Disfemia
Patologie dell'occhio			Diplopia, Visione offuscata	Difficoltà di accomodamento della vista, Midriasi, Disturbi visivi	

				vi		
Patologie cardiache*		Tachicardia**, Palpitazioni, Aritmie	Dolore toracico	Angina pectoris	Arresto cardiaco, Infarto miocardico	Tachicardia sopraventricolare, Bradicardia, Extrasistoli ventricolari, Extrasistoli
Patologie vascolari*		Iperensione, Sensazione di freddo alle estremità*			Arterite e/o occlusione cerebrale, fenomeno di Raynaud	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, Dolore faringolaringeo, Dispnea**				
Patologie gastrointestinali	Nausea**, Bocca secca*	Dolore addominale, Diarrea, Fastidio allo stomaco, Vomito: di solito tali effetti si verificano all'inizio del trattamento e possono essere	Stipsi			

		attenuati assumend o contempor aneament e del cibo. Dispepsia* **, Mal di denti***				
Patologie epatobiliar i			Aumento degli enzimi epatici		Anomalie della funzionalit à epatica, compreso coma epatico	
Patologie della cute e del tessuto sottocutan eo		Iperidrosi* *, Alopecia, Prurito, Eruzione cutanea, Orticaria	Edema angioneurot ico, Condizioni bollose, Condizioni esfoliative	Eru zion e cut ane a ma cul are, Erit em a	Eritema multiforme , Dermatite esfoliativa, Eruzione fissa da farmaco	Pelle secca
Patologie del sistema muscolosc heletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	Mialgia, Contrazione muscolare, Tensione muscolare** *		Crampi muscolari	Trisma***
Patologie renali e urinarie			Ematuria			Incontinen za
Patologie dell'appar				Gin eco		Disfunzion e erettile,

ato riproduttivo e della mammella				ma stia		Priapismo, Aumento del numero delle erezioni ed erezioni prolungate
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, Ritardo di crescita in caso di uso prolungato nei bambini*, Sensazione di irrequietezza interiore**, Stanchezza**, Sete***			Morte cardiaca improvvisa*	Iperpiressia, Fastidio al torace
Esami diagnostici		Alterazioni dei valori pressori e della frequenza cardiaca (solitamente un aumento)*, Peso diminuito*	Soffio cardiaco*, Enzimi epatici aumentati		Fosfatasi alcalina ematica aumentata, Bilirubina ematica aumentata, Conta delle piastrine diminuita, Conta leucocitaria anormale	

\*Vedere paragrafo 4.4

\*\* Reazioni avverse da farmaci provenienti da studi clinici in pazienti adulti che sono state riportate con una frequenza maggiore rispetto a bambini e adolescenti

\*\*\* Sulla base della frequenza calcolata in studi sull'ADHD negli adulti (non sono stati segnalati casi negli studi pediatrici)

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Il trattamento dei pazienti con sovradosaggio deve tenere presente il rilascio ritardato di metilfenidato da Medikinet.

#### **Segni e sintomi**

Il sovradosaggio acuto, principalmente dovuto a iperstimolazione del sistema nervoso centrale e di quello simpatico, può comportare vomito, agitazione, tremori, iperreflessia, spasmi muscolari, convulsioni (a volte seguite da coma), euforia, confusione, allucinazioni, delirio, sudorazione, vampate di calore, cefalea, iperpiressia, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, ipertensione, midriasi, secchezza delle membrane mucose e raddomolisi.

#### **Trattamento**

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da Medikinet.

Il trattamento consiste nel fornire terapie di supporto appropriate.

Il paziente deve essere protetto contro azioni autolesioniste e stimoli esterni che portano all'aggravamento dell'iperstimolazione già presente. Se i segni e i sintomi non sono troppo gravi e 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 tenere sotto controllo l'agitazione e le convulsioni, se presenti, e proteggere le vie aeree. Le altre terapie per disintossicare l'intestino comprendono la somministrazione di carbone attivo e di un catartico. In presenza di un'intossicazione grave, si può somministrare una dose attentamente titolata di una benzodiazepina prima di eseguire la lavanda gastrica.



È necessario adottare trattamenti intensivi per mantenere una circolazione e una respirazione adeguate. È possibile che si rendano necessarie procedure di raffreddamento esterno contro l'iperpiressia. Non è stata dimostrata l'efficacia della dialisi peritoneale o dell'emodialisi extracorporea, in caso di sovradosaggio di metilfenidato cloridrato.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, psicostimolanti, sostanze impiegate per il trattamento dell'ADHD e farmaci nootropici; farmaci simpaticomimetici ad azione centrale, codice ATC: N06BA04

#### Meccanismo di azione

Medikinet è un debole stimolante dell'SNC con effetti più marcati sulle attività mentali rispetto a 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 alla stimolazione corticale e probabilmente alla stimolazione del sistema d'attivazione reticolare.

Il meccanismo attraverso cui Medikinet esercita i suoi effetti sulle attività mentali e comportamentali dei bambini, non è stato ancora chiaramente dimostrato, né esiste un'evidenza definitiva di come tali effetti siano correlati alle condizioni del sistema nervoso centrale. Si ritiene che blocchi la ricaptazione di noradrenalina e dopamina nel neurone presinaptico e che aumenti il rilascio di queste monoamine nello spazio extraneurale. Medikinet è un composto racemico di enantiomeri d- e l-treo di metilfenidato. L'enantiomero d- è più attivo a livello farmacologico rispetto all'enantiomero l.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Dopo l'approvazione per il trattamento dell'ADHD nei bambini, Medikinet è stato studiato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo su pazienti adulti. Nello studio EMMA (1) 363 pazienti sono stati studiati durante un periodo di trattamento della durata di 24 settimane. Nello studio QUMEA (2) 162 pazienti sono stati trattati per un totale di 20 settimane. Dopo la fase in doppio cieco di 8 settimane, tutti i pazienti sono stati trattati in fase aperta per ulteriori 12 settimane con Medikinet. Il principale parametro target in entrambi gli studi era la riduzione del punteggio WRI (Wender-Reimherr-Interview = WRAADS). Il punto temporale di misurazione era la settimana 24 (studio 1) o la settimana 8 (studio 2).

La dose giornaliera è stata titolata individualmente in fasi settimanali a partire da 10 mg al giorno a seconda dell'efficacia e della tollerabilità (studio 1) o iniziando con una dose di 0,5 mg/kg di peso corporeo (studio 2). Non si deve superare una dose di 60 mg al giorno (studio 1) o 1 mg/kg di peso corporeo (studio 2). Nel primo studio, la dose media di metilfenidato all'end point era inferiore, 0,55 mg/kg di peso corporeo (dose giornaliera somministrata min. 10 mg, max. 60 mg) rispetto al secondo studio, in media 0,9 mg/kg di peso corporeo (dose giornaliera somministrata min. 20 mg, max. 120 mg). Una dimensione dell'effetto maggiore per l'intera popolazione dello studio è stata calcolata durante la somministrazione di una dose media più elevata (0,9 mg/kg di peso corporeo), come nel caso dello studio QUMEA. Gli studi clinici hanno prodotto solo un'esperienza limitata con dosi giornaliere superiori a 80 mg, poiché solo 2 pazienti sono stati trattati con 120 mg/die.

#### Effetti dose/genere

I risultati del primo studio (EMMA) rivelano che le differenze specifiche di genere nella risposta al metilfenidato e la possibilità che le donne possano beneficiare di dosi più basse non possono essere escluse. Questo studio ha dimostrato l'efficacia negli uomini esclusivamente nell'intervallo di dosi più elevato con MPH > 0,7 mg/kg di peso corporeo. Nelle donne, tuttavia, l'efficacia è stata dimostrata anche nel range basso (<0,3 mg/kg di peso corporeo) e medio (0,3-0,7 mg/kg di peso corporeo). Per quanto riguarda la riduzione dei sintomi, le donne nel gruppo ad alte dosi non hanno mostrato alcun effetto significativo e, rispetto al tasso di risposta, l'efficacia è stata paragonabile a quella nei gruppi a bassa dose.

Nel secondo studio (QUMEA) questi effetti specifici di genere non sono stati confermati in modo affidabile. Questo perché l'intervallo di dosi basse non è stato somministrato e solo pochi pazienti sono stati trattati nell'intervallo di dosi medie. Nel gruppo ad alte dosi, il tasso di risposta nelle donne era significativamente più elevato nel confronto tra verum e placebo. Per gli uomini, è stato ottenuto un risultato non significativo. Rispetto al parametro target principale (riduzione WRI alla settimana 8), una riduzione significativa del punteggio è stata ottenuta negli uomini e nelle donne rispetto al placebo.

I seguenti dati sono stati ottenuti per la popolazione dello studio nel suo insieme:

Rispetto alla riduzione del punteggio WRI totale nello studio EMMA, la variazione dal basale alla settimana 24 è stata di -18,88 con verum rispetto a -13,99 con placebo, con una dimensione dell'effetto di 0,39, IC al 95% (0,18, 0,63, per dimensione dell'effetto)  $p=0,002$ . (ANOVA utilizza LOCF per i valori mancanti). Nel QUMEA la variazione dal basale alla settimana 8 era -13,2 sul verum rispetto a -6,2 sul placebo, dando una dimensione dell'effetto di 0,54, IC al 95% (0,22, 0,85, per dimensione dell'effetto)  $p=0,0001$ . (ANOVA utilizza LOCF per i valori mancanti).

Il tasso di risposta ricalcolato è stato determinato come: Responder: % di pazienti con punteggio WRAADDs ridotto del 30% o più e senza interruzione della sperimentazione, Non responder: pazienti con minore riduzione del punteggio WRAADDs o sospensione della sperimentazione precoce per qualsiasi motivo, che portano a valori mancanti in settimana 24 o 8). Nello studio EMMA il tasso di risposta ricalcolato era 128 (53%) nel gruppo verum rispetto a 44 (37%) nel gruppo placebo (settimana 24, test esatto di Fisher, two-sided, 0,0051). Il tasso di risposta ricalcolato nello studio QUMEA nella settimana 8 è stato di 41 (49%) rispetto a 14 (18%) (verum contro placebo, test esatto di Fisher, two-sided,  $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Medikinet ha un profilo plasmatico che evidenzia due fasi di rilascio del principio attivo, con un netto picco iniziale, simile a quella di una compressa di metilfenidato cloridrato a rilascio immediato e un secondo picco circa tre ore dopo, seguito da un calo graduale.

Se assunto da adulti al mattino dopo la colazione, la porzione a rilascio immediato delle capsule rigide si dissolve rapidamente e provoca una concentrazione plasmatica di picco iniziale. Una volta raggiunto lo stomaco e l'intestino tenue, la porzione a rilascio prolungato delle capsule rigide, rilascia il suo metilfenidato cloridrato. Ne consegue la formazione di una fase di *plateau* di 3-4 ore, durante la quale, le concentrazioni non scendono al di sotto del 75% della concentrazione plasmatica di picco. La quantità di metilfenidato cloridrato assorbito se somministrato una volta al giorno è paragonabile a quella delle tradizionali formulazioni a rilascio immediato, somministrate due volte al giorno.

Medikinet associa i vantaggi di un rapido esordio dell'effetto, all'accumulo di una fase di *plateau* di durata prolungata.

I seguenti parametri farmacocinetici sono stati misurati dopo una singola dose giornaliera di Medikinet 20 mg, somministrata subito dopo la colazione:

$c_{\max} = 6,4 \text{ ng/ml}$ ,  $t_{\max} = 2,75 \text{ h}$ ,  $AUC_{\text{inf}} = 48,9 \text{ ng.h.ml}^{-1}$  and  $t_{1/2} = 3,2 \text{ h}$ .  
L'area sotto la curva (AUC) della concentrazione plasmatica e la concentrazione plasmatica di picco sono proporzionali alla dose.

### **Effetti del cibo**

L'assunzione durante un pasto con un elevato contenuto di grassi, ritarda l'assorbimento ( $T_{\max}$ ) di circa 1,5 ore. Non esiste alcuna differenza nella biodisponibilità di Medikinet somministrato con una colazione normale o altamente calorica. Le curve plasmatiche mostrano un'esposizione simile relativamente alla velocità e all'estensione dell'assorbimento.

È necessario assumere Medikinet a colazione o subito dopo. L'influenza del cibo ha il suo effetto e mostra un ritardo significativo e rilevante. Ciò giustifica l'assunzione durante il pasto. Non occorre alcuna raccomandazione relativamente al tipo di alimenti da assumere. La somministrazione lontana dai pasti può esporre il paziente al rischio dell'effetto di *dose dumping* (rapido rilascio del principio attivo).

### **Somministrazione del contenuto della capsula mediante apertura**

$C_{\max}$ ,  $T_{\max}$  e AUC del contenuto della capsula di Medikinet è simile (bioequivalente) a quello della capsula intera. Pertanto, Medikinet può essere somministrato come capsula intera, oppure è possibile aprire la capsula e ingoiarne il contenuto, senza masticare, subito dopo averlo distribuito su un cucchiaino di salsa di mele o di un altro alimento dalla consistenza analoga.

### **Età**

Il profilo farmacocinetico di Medikinet non è stato studiato nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

### **Disponibilità a livello sistemico**

A causa del notevole metabolismo di primo passaggio, la sua disponibilità sistemica è di circa il 30% (11-51%) della dose.

### **Distribuzione**

A livello ematico, metilfenidato e i suoi metaboliti sono distribuiti nel plasma (57%) e negli eritrociti (43%). Metilfenidato e i suoi metaboliti hanno una bassa affinità per le proteine plasmatiche (10-33%). Il volume di distribuzione dopo una dose singola somministrata per via endovenosa è 2,2 l/kg (2,65±1,1 l/kg per d-metilfenidato e 1,8 ± 0,9 L/kg per l-metilfenidato).

### **Eliminazione**

Metilfenidato viene eliminato dal plasma con un'emivita media di circa 2 ore. La *clearance* media dopo una singola dose somministrata per via endovenosa è di 0,565 l/h/kg (0,40± 0,12 l/h/kg per d-metilfenidato e di 0,73±0,28 l/h/kg per l-metilfenidato). Dopo la

somministrazione orale, circa il 78-97% della dose è escreto entro 48 - 96 ore con l'urina e l'1 - 3 % con le feci, sotto forma di metaboliti. Soltanto minime quantità (< 1%) di metilfenidato inalterato compaiono nell'urina. Gran parte della dose endovenosa (89%) è eliminata con l'urina entro 16 ore, presumibilmente a prescindere dal valore di pH, sotto forma di acido ritalinico.

In apparenza non c'è alcuna differenza nel profilo farmacocinetico di metilfenidato tra bambini affetti da disturbi di iperattività / ADHD e volontari sani adulti. Il profilo farmacocinetico di metilfenidato non è stato studiato nei bambini di età inferiore ai 6 anni o negli anziani al di sopra dei 65 anni.

L'eliminazione dell'acido ritalinico per via renale può ridursi in caso di funzionalità renale compromessa.

Il volume della dose è escreto con l'urina sotto forma di acido 2-fenil-2-piperidil acetico (PPAA, 60-86%).

#### **Caratteristiche nei pazienti**

In apparenza non c'è alcuna differenza nel profilo farmacocinetico di metilfenidato tra bambini iperattivi e volontari adulti sani.

I dati relativi all'eliminazione in pazienti con normale funzionalità renale, suggeriscono che l'escrezione a livello renale di metilfenidato inalterato può difficilmente ridursi in presenza di una funzionalità renale compromessa. Tuttavia, l'escrezione renale di PPAA può essere ridotta.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### **Cancerogenicità**

In studi di cancerogenicità condotti su ratti e topi per l'intera durata della loro vita, è stato osservato un aumento del numero di tumori epatici soltanto nei ratti maschi. La significatività clinica di queste risultanze per l'uomo non è nota.

Metilfenidato non ha avuto alcun effetto sulla funzione riproduttiva o sulla fertilità, se somministrato in multipli bassi della dose clinica.

#### **Gravidanza-sviluppo embriofetale**

Metilfenidato non è ritenuto teratogeno nei ratti e nei conigli. Nei ratti è stata osservata tossicità fetale (vale a dire, perdita totale della prole) e materna, a dosi tossiche per la madre.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Contenuto della capsula:**

Sfere di zucchero (contenenti saccarosio e amido di mais)

Acido metacrilico - etile acrilato copolimero (1:1)

Talco

Trietile citrato  
Polivinile alcol  
Macrogol 3350  
Polisorbato 80  
Sodio idrossido  
Sodio laurilsolfato  
Simeticone  
Silice colloidale anidra  
Metilcellulosa  
Acido sorbico  
Lacca di alluminio contenente indigotina (E132)

***Involucro della capsula***

Gelatina  
Titanio diossido (E 171)  
Sodio laurilsolfato  
Acqua depurata

Inoltre, nell'involucro delle capsule di Medikinet 10 mg e 20 mg:

Eritrosina (E 127)  
Blu patentato V (E 131)

Inoltre, nell'involucro delle capsule di Medikinet 30 mg e 40 mg:

Eritrosina (E 127)  
Ossido di ferro nero (E172)  
Indigotina (E132)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astucci da 28 o 30 capsule rigide a rilascio modificato, confezionate in blister di PVC/PVdC, sigillati a caldo con foglio di alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente

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

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG  
Kuhloweg 37  
58638 Iserlohn  
Germania

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

041438019 - "5 mg capsule rigide a rilascio modificato" 28 capsule in blister PVC/PVDC-AI  
041438021 - "5 mg capsule rigide a rilascio modificato" 30 capsule in blister PVC/PVDC-AI  
041438033 - "10 mg capsule rigide a rilascio modificato" 28 capsule in blister PVC/PVDC-AI  
041438045 - "10 mg capsule rigide a rilascio modificato" 30 capsule in blister PVC/PVDC-AI  
041438058 - "20 mg capsule rigide a rilascio modificato" 28 capsule in blister PVC/PVDC-AI  
041438060 - "20 mg capsule rigide a rilascio modificato" 30 capsule in blister PVC/PVDC-AI  
041438072 - "30 mg capsule rigide a rilascio modificato" 28 capsule in blister PVC/PVDC-AI  
041438084 - "30 mg capsule rigide a rilascio modificato" 30 capsule in blister PVC/PVDC-AI  
041438096 - "40 mg capsule rigide a rilascio modificato" 28 capsule in blister PVC/PVDC-AI  
041438108 - "40 mg capsule rigide a rilascio modificato" 30 capsule in blister PVC/PVDC-AI

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

Data della prima autorizzazione: 22 Febbraio 2013  
Data del rinnovo più recente: 02 febbraio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**