

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Equasym 10 mg capsule rigide a rilascio modificato

Equasym 20 mg capsule rigide a rilascio modificato

Equasym 30 mg capsule rigide a rilascio modificato

Equasym 40 mg capsule rigide a rilascio modificato

Equasym 50 mg capsule rigide a rilascio modificato

Equasym 60 mg capsule rigide a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 10 mg di metilfenidato cloridrato, corrispondenti a 8,65 mg di metilfenidato.
Ogni capsula contiene 20 mg di metilfenidato cloridrato, corrispondenti a 17,30 mg di metilfenidato.
Ogni capsula contiene 30 mg di metilfenidato cloridrato, corrispondenti a 25,94 mg di metilfenidato.
Ogni capsula contiene 40 mg di metilfenidato cloridrato, corrispondenti a 34,59 mg di metilfenidato.
Ogni capsula contiene 50 mg di metilfenidato cloridrato, corrispondenti a 43,24 mg di metilfenidato.
Ogni capsula contiene 60 mg di metilfenidato cloridrato, corrispondenti a 51,89 mg di metilfenidato.

Eccipienti con effetti noti

45 mg di saccarosio/capsula per Equasym 10 mg

90 mg di saccarosio/capsula per Equasym 20 mg

135 mg di saccarosio/capsula per Equasym 30 mg

180 mg di saccarosio/capsula per Equasym 40 mg

225 mg di saccarosio/capsula per Equasym 50 mg

270 mg di saccarosio/capsula per Equasym 60 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio modificato.

Equasym 10 mg capsula: la capsula ha testa opaca verde scuro, con impresso "S544" in bianco, e corpo opaco bianco con impresso "10 mg" in nero.

Equasym 20 mg capsula: la capsula ha testa opaca blu, con impresso "S544" in bianco, e corpo opaco bianco con impresso "20 mg" in nero.

Equasym 30 mg capsula: la capsula ha testa opaca marrone-rossastro, con impresso "S544" in bianco, e corpo opaco bianco con impresso "30 mg" in nero.

Equasym 40 mg capsula: la capsula ha testa opaca giallo avorio, con impresso "S544" in nero, e corpo opaco bianco con impresso "40 mg" in nero.

Equasym 50 mg capsula: la capsula ha testa opaca viola, con impresso "S544" in bianco, e corpo opaco bianco con impresso "50 mg" in nero.

Equasym 60 mg capsula: la capsula ha testa opaca bianca, con impresso “S544” in nero, e corpo opaco bianco con impresso “60 mg” in nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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 le sole misure correttive si dimostrino insufficienti. Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di uno specialista in disturbi comportamentali in età pediatrica. La diagnosi dovrebbe essere fatta in base ai criteri del DSM-IV o alle linee guida ICD-10 e si deve basare su un'anamnesi o una valutazione completa 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, psicologico, 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 questa sindrome e la decisione di utilizzare il medicinale si deve basare su una valutazione molto approfondita della gravità e della cronicità dei sintomi in relazione all'età del bambino.

È essenziale un idoneo programma educativo, e di solito è necessario un intervento psico-sociale. Nei casi in cui le sole misure correttive si dimostrano 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 fatto in questo modo, secondo le indicazioni autorizzate e secondo le linee guida relative alla prescrizione e alla diagnosi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Equasym consiste di un componente a rilascio immediato (30% della dose) e di un componente a rilascio modificato (70% della dose). Pertanto, Equasym 10 mg fornisce una dose a rilascio immediato di 3 mg e una dose a rilascio prolungato di 7 mg di metilfenidato cloridrato. La parte a rilascio prolungato di ciascuna dose è concepita per mantenere una risposta al trattamento per tutto il pomeriggio, senza la necessità di una dose di mezzogiorno. È concepita per fornire livelli plasmatici terapeutici per un periodo di circa 8 ore, compatibile con la giornata scolastica anziché con l'intera giornata (vedere paragrafo 5.2 “Proprietà farmacocinetiche”). Ad esempio, 20 mg di Equasym sono destinati a sostituire 10 mg a colazione e 10 mg a pranzo di metilfenidato cloridrato a rilascio immediato.

Popolazione pediatrica: bambini (dai 6 anni di età) e adolescenti:

La terapia deve essere iniziata sotto il controllo di uno specialista in disturbi comportamentali in età infantile e/o adolescenziale.

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. Un'anamnesi completa deve indicare i medicinali assunti in concomitanza, nonché la comorbidità di disturbi o sintomi medici e psichiatrici, sia pregressi che in atto, la storia familiare di morte cardiaca improvvisa/inspiegata ed

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

- È 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.
- È 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.

È 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. Ciò si ottiene di norma utilizzando una formulazione a rilascio immediato, assunta in dosi rificate. La dose giornaliera iniziale raccomandata è 5 mg una o due volte al giorno (ad es. a colazione e pranzo), procedendo a un aumento, se necessario, con incrementi settimanali di 5-10 mg della dose giornaliera, secondo la tollerabilità e il grado di efficacia osservati. Equasym 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.

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

Per posologie non realizzabili/attuabili con questo dosaggio, sono disponibili altri dosaggi di questo medicinale e altri medicinali contenenti metilfenidato.

Pazienti attualmente in trattamento con metilfenidato: i pazienti stabilizzati con una formulazione di metilfenidato cloridrato a rilascio immediato possono passare alla dose giornaliera di Equasym equivalente in milligrammi.

Equasym non deve essere assunto troppo tardi al mattino, perché può causare disturbi del sonno. Se l'effetto del medicinale si esaurisce precocemente nel tardo pomeriggio o alla sera, possono ripresentarsi disturbi del comportamento e/o incapacità di addormentarsi. Una piccola dose di una compressa di metilfenidato cloridrato a rilascio immediato nella tarda giornata può aiutare a risolvere questo problema. In tale caso, si potrebbe considerare la possibilità di ottenere un adeguato controllo dei sintomi con un regime di metilfenidato a rilascio immediato in bisomministrazione giornaliera. Devono essere valutati i pro e i contro di una piccola dose serale di metilfenidato a rilascio immediato, rispetto ai disturbi nell'addormentamento.

Il trattamento con Equasym non deve essere continuato se è necessaria una tarda dose supplementare di metilfenidato a rilascio immediato, a meno che la stessa dose supplementare non fosse necessaria anche per un regime a rilascio immediato tradizionale alla dose di colazione/pranzo equivalente. Deve essere impiegato il regime che consente di ottenere il controllo soddisfacente dei sintomi con la dose giornaliera totale minima.

Equasym deve essere somministrato la mattina prima di colazione.

Le capsule possono essere ingerite intere con l'aiuto di liquidi o, in alternativa, la capsula può essere aperta e il contenuto sparso su una piccola quantità (cucchiaino) di composta di mele e somministrato immediatamente, senza conservarlo per l'utilizzo futuro. Dopo la somministrazione del medicinale

sparso sulla composta di mele si raccomanda l'assunzione di liquidi, ad es. acqua. Le capsule e il relativo contenuto non devono essere frantumati o masticati.

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

La sicurezza e l'efficacia dell'uso a lungo termine del metilfenidato non sono state valutate 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 proseguire 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, il trattamento deve essere interrotto. Se paradossalmente i sintomi peggiorano o se subentrano altri eventi avversi seri, 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 deve essere usato negli anziani. La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

Bambini di età inferiore a 6 anni

Il metilfenidato non deve essere usato nei bambini al di sotto dei 6 anni. La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa fascia d'età.

4.3 Controindicazioni

Equasym è controindicato nei pazienti con:

- 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 delle monoaminossidasi, o nell'arco di almeno 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, tendenze suicide, 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, cardiomiopatie, 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 cronicità 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 sono state valutate 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, idee deliranti, irritabilità, mancanza di spontaneità, astinenza 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 proseguire 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 deve essere usato negli 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 deve essere usato nei bambini al di sotto dei 6 anni. La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa fascia d'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 cardiaca 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 tale anamnesi o malattia, essi devono essere sottoposti ad ulteriori esami cardiologici. 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 consenso di uno specialista in cardiologia pediatrica (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”).

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 possano da soli portare ad un incremento del rischio di morte improvvisa, i prodotti stimolanti non sono raccomandati in bambini o adolescenti con note anomalie cardiache strutturali, cardiomiopatia, gravi anomalie del ritmo cardiaco o altri problemi cardiaci gravi che possano esporli ad un'umentata vulnerabilità verso gli effetti simpaticomimetici provocati da un farmaco stimolante del sistema nervoso centrale.

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 cardiovascolari gravi.

Disturbi cerebrovascolari

Vedere paragrafo 4.3 per i disturbi cerebrovascolari per i 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, linguaggio o memoria.

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

Disturbi psichiatrici

La co-morbilità di disturbi psichiatrici nell'ADHD è comune e deve essere tenuta in considerazione quando vengono prescritti prodotti stimolanti. In caso di insorgenza di sintomi psichiatrici o di

peggioremento di disturbi psichiatrici preesistenti, il metilfenidato non deve essere somministrato a meno che i benefici del trattamento siano maggiori dei rischi per il paziente.

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 di 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 potrebbe essere opportuno un aumento o una riduzione della dose. Può essere considerata l'interruzione del trattamento.

Tendenza suicida

I pazienti che durante il trattamento per ADHD manifestano tendenza o 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. È 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 è 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.

Forme di 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 una moderata riduzione dell'aumento ponderale e un ritardo della crescita.

Ad oggi gli effetti del metilfenidato sulla statura e sul peso finale 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.

Crisi convulsive

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

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.

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 oppositivo provocatorio 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

È necessario un attento controllo quando il trattamento viene interrotto, poiché si possono smascherare stati di depressione e di iperattività cronica. Alcuni pazienti possono richiedere un follow-up prolungato.

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

Stanchezza

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

Eccipienti

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”.

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 desiderata.

Ricerca di sostanze

Questo medicinale contiene metilfenidato, che 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 non inibiscono in maniera rilevante il citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Tuttavia, esistono segnalazioni ad indicazione 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, o 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 qualsiasi altro farmaco che può alzare la pressione sanguigna (vedere anche le sezioni sulle condizioni cardiovascolari e cerebrovascolari al paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

Uso con alcol

L'alcol può esacerbare le reazioni avverse a carico del SNC causate dai farmaci psico-attivi, metilfenidato compreso. È consigliabile quindi che i pazienti si astengano dall'assumere alcolici durante il trattamento.

Uso con anestetici alogenati

Esiste il rischio di un improvviso aumento della pressione sanguigna 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)

Sono stati riportati casi di eventi avversi gravi, inclusa morte improvvisa, in associazione all'uso di clonidina. Non è stata valutata sistematicamente la sicurezza d'uso 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 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.

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

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva solamente con dosi tossiche 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.

Allattamento

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

È 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.

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

Il metilfenidato può causare capogiri, sonnolenza e disturbi visivi, incluse difficoltà nella messa a fuoco, diplopia e visione offuscata. Esso può alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli o 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 Equasym nonché le reazioni avverse osservate con altre formulazioni a base di metilfenidato cloridrato. Nei casi in cui le frequenze delle reazioni avverse osservate con Equasym 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); 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	Reazione avversa da farmaco
Infezioni ed infestazioni	
Comune:	nasofaringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro:	anemia, leucopenia, trombocitopenia, porpora
Non nota:	trombocitopenica pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	reazioni di ipersensibilità quali edema angioneurotico, reazioni anafilattiche, gonfiore auricolare, malattie bollose, malattie esfoliative, orticaria, prurito, eritema ed eruzioni cutanee
Disturbi del metabolismo e della nutrizione*	
Comune:	anoressia, diminuzione dell'appetito, moderato ritardo della crescita ponderale e della statura in caso di uso prolungato nei bambini*
Disturbi psichiatrici *	
Molto comune:	insonnia, nervosismo
Comune:	anoressia, labilità emotiva, aggressività*, agitazione*, ansia*, depressione*, irritabilità, comportamento anomalo,
Non comune:	bruxismo**, disturbi psicotici*, allucinazioni uditive, visive e tattili*, collera, ideazione suicidaria*, alterazioni dell'umore, sbalzi d'umore, irrequietezza, lacrimosità, tic*, aggravamento di tic preesistenti o della sindrome di Tourette*, ipervigilanza,
Raro:	disturbi del sonno
Molto raro:	mania*, disorientamento, alterazioni della libido tentativi di suicidio (incluso suicidio portato a termine)*, depressione dell'umore transitoria*, anomalie del pensiero,
Non nota:	apatia, comportamenti ripetitivi, <i>overfocusing</i> idee deliranti*, disturbi del pensiero*, stato confusionale, dipendenza, logorrea
Sono stati descritti casi di abuso e dipendenza più frequentemente con le formulazioni a rilascio immediato (frequenza non nota)	
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	cefalea
Comune:	capogiri, discinesia, iperattività psicomotoria, sonnolenza,
Non comune:	sedazione, tremori
Molto raro:	convulsioni, movimenti coreo-atetoidi, deficit neurologico ischemico reversibile, sindrome neurolettica maligna (NMS; 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)
Non nota:	disturbi cerebrovascolari* (inclusa vasculite, emorragie cerebrali, accidenti cerebrovascolari, arterite cerebrale, occlusione cerebrale), convulsioni da grande male*, emicrania, disfemia
Patologie dell'occhio	
Non comune:	diplopia, visione offuscata
Raro:	difficoltà nella messa a fuoco, midriasi, disturbi della vista
Patologie cardiache	
Comune:	aritmia, tachicardia, palpitazioni
Non comune:	dolore toracico
Raro:	angina pectoris

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa da farmaco
Molto raro: Non nota:	arresto cardiaco, infarto miocardico tachicardia sopraventricolare, bradicardia, extrasistoli ventricolari, extrasistoli
Patologie vascolari*	
Comune: Molto raro:	ipertensione arterite e/o occlusione cerebrale, sensazione di freddo alle estremità, fenomeno di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune: Non comune: Non nota:	tosse, dolore faringolaringeale dispnea epistassi
Patologie gastrointestinali	
Comune: Non comune:	dolore addominale, diarrea, nausea, mal di stomaco e vomito, secchezza della bocca. costipazione
Patologie epatobiliari	
Non comune: Molto raro:	aumento degli enzimi epatici anomalie della funzione epatica, incluso coma epatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune: Non comune: Raro: Molto raro:	alopecia, prurito, rash, orticaria edema angioneurotico, malattie bollose, malattie esfoliative iperidrosi, rash maculare, eritema eritema multiforme, dermatite esfoliativa, eruzione fissa da farmaci
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune: Non comune: Molto raro: Non nota:	artralgia mialgia, contrazione muscolare crampi muscolari trisma**
Patologie renali e urinarie	
Non comune: Non nota:	ematuria incontinenza
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Raro: Non nota:	ginecomastia priapismo, aumento del numero delle erezioni ed erezioni prolungate*, disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune: Non comune: Molto raro: Non nota:	piressia, ritardo nello sviluppo in caso di uso prolungato nei bambini* dolore toracico, stanchezza morte cardiaca improvvisa* fastidio al torace, iperpiressia
Esami diagnostici	
Comune: Non comune: Molto raro:	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 formula leucocitaria

*Vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"

** 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 dell’Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Nel trattare i pazienti con sovradosaggio, si deve tenere presente il rilascio ritardato del metilfenidato da formulazioni con durata d’azione prolungata.

Segni e sintomi

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

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da metilfenidato.

Il trattamento consiste nel fornire misure di supporto appropriate.

Il paziente deve essere protetto dall’autolesione e 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 deve essere somministrata 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, psicostimolanti e agenti utilizzati per l’ADHD e nootropi, simpaticomimetici ad azione centrale, codice ATC: N06BA04

Meccanismo d’azione

Equasym è un lieve stimolante del SNC, con effetti più accentuati sulle attività mentali che sulle attività motorie. La sua modalità d’azione nell’uomo non è pienamente compresa, ma si ritiene che i suoi effetti siano dovuti alla stimolazione corticale e forse alla stimolazione del sistema di attivazione reticolare.

In uno studio cardine, 318 soggetti di età compresa tra 6 e 12 anni hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio, su 327 soggetti randomizzati. Il punteggio per la scala IOWA Connors Rating Scale, l’endpoint primario di efficacia, valutato dagli insegnanti durante la giornata scolastica, ha evidenziato i seguenti risultati per la popolazione per protocollo (279 pazienti trattati per 21 giorni):

	Placebo (N=39)^a	Metilfenidato a rilascio immediato (N=120)^b	Equasym (N=120)
Media al basale (SD)	6,0 (3,64)	6,1 (3,74)	5,8 (3,59)
Giorno 21/Ritiro			
Media dei minimi quadrati (SE)	7,7 (0,50)	4,3 (0,29)	4,5 (0,29)
IC al 95%	6,69, 8,66	3,71, 4,84	3,98, 5,10
Differenza dal placebo	-	-3,4	-3,1
IC al 95% per la differenza	-	-4,53, -2,26	-4,26, -2,00
Valore p ^c	-	<0,001	<0,001
Differenza dal MIR	-	-	-0,3
Limite inferiore dell'IC al 97,5% per la differenza	-	-	-1,06
^a N=38 al Giorno 7; ^b N=118 al Giorno 7; ^c I gruppi di trattamento sono stati confrontati utilizzando l'ANCOVA, con gli effetti per il trattamento e il basale come covariate			

Rispetto a questi risultati per il criterio di efficacia primario, sono state osservate differenze tra i gruppi Equasym e metilfenidato a rilascio immediato per la variabile di efficacia secondaria della scala Parent IOWA Connors. Ciò si basava su valutazioni effettuate più tardi la sera, indicando una certa perdita di efficacia di Equasym nell'ultima parte della giornata, rispetto al metilfenidato a rilascio immediato in bisomministrazione giornaliera. Vedere anche paragrafo 5.2 (Proprietà farmacocinetiche) e paragrafo 4.2 (Posologia e modo di somministrazione).

Il meccanismo mediante il quale Equasym esercita i propri effetti mentali e comportamentali nei bambini non è chiaramente stabilito, né vi sono evidenze conclusive che dimostrino come questi effetti siano correlati alla condizione clinica del sistema nervoso centrale. Si ritiene che blocchi la ricaptazione della noradrenalina e della dopamina nel neurone pre-sinaptico e aumenti il rilascio di queste monoamine nello spazio extraneuronale. Equasym è una miscela racemica degli enantiomeri *d*- e *l*-*treo* del metilfenidato. L'enantiomero-*d* è più attivo farmacologicamente dell'enantiomero-*l*.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il profilo plasmatico di Equasym mostra due fasi di rilascio del principio attivo, con un netto incremento iniziale, simile a quella della compressa a rilascio immediato di metilfenidato, e una seconda parte ascendente circa tre ore dopo, seguita da un graduale declino.

I picchi di concentrazione plasmatica di circa 40 nmol/litro (11 ng/ml) si raggiungono, in media, 1-2 ore dopo la somministrazione di 0,30 mg/kg. I picchi di concentrazione plasmatica, tuttavia, mostrano una notevole variabilità interindividuale.

L'intervallo delle concentrazioni a 1,5 ore era 3,2-13,3 ng/ml, con una media di 7,7 ng/ml. La seconda fase del rilascio ha prodotto una seconda concentrazione massima osservata nella maggior parte dei soggetti 4,5 ore dopo la somministrazione, mentre le concentrazioni osservate erano comprese tra 4,9 e 15,5 ng/ml, con una media di 8,2 ng/ml. La somministrazione di una formulazione a rilascio prolungato a colazione, invece di due compresse in formulazione a rilascio immediato (colazione e pranzo), può ridurre il livello minimo pre-pranzo e il picco post-pranzo di metilfenidato, e i livelli plasmatici possono essere inferiori dopo la fine della giornata scolastica. I dati derivati dagli studi clinici suggeriscono che i diversi profili di farmacocinetica possono comportare, per alcuni pazienti, un diverso modello di controllo del comportamento e dei sintomi durante la giornata, rispetto a un regime di metilfenidato a rilascio immediato tradizionale. In particolare, potrebbe verificarsi una certa riduzione del controllo dei sintomi nel tardo pomeriggio e all'inizio della sera (vedere paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche). Queste differenze devono essere tenute in considerazione nella valutazione delle esigenze individuali.

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC), così come il picco di concentrazione plasmatica, sono proporzionali alla dose.

Effetti del cibo

L'ingestione insieme ad alimenti ad alto contenuto di grassi ne ritarda l'assorbimento (T_{max}) di circa un'ora e aumenta la concentrazione massima (C_{max}) di circa il 30% e la quantità assorbita (AUC) di circa il 17%.

Somministrazione per aspersione

C_{max} , T_{max} e AUC del contenuto sparso della capsula di Equasym sono simili (bioequivalenti) a quelli della capsula intatta. Equasym può essere quindi somministrato sia come capsula intatta, oppure la capsula può essere aperta e il contenuto ingerito, senza masticare, subito dopo l'aspersione su composta di mele o altro alimento morbido simile.

Età

La farmacocinetica di Equasym non è stata studiata in bambini al di sotto di 7 anni.

Disponibilità sistemica

A causa dell'ampio metabolismo di primo passaggio, la disponibilità sistemica è pari a circa il 30% (11-51%) della dose.

Distribuzione

Nel sangue, il metilfenidato e i suoi metaboliti si distribuiscono nel plasma (57%) e negli eritrociti (43%). Il metilfenidato e i suoi metaboliti hanno un basso tasso di legame alle proteine plasmatiche (10-33%). La distribuzione apparente è stata calcolata in 13,1 litri/kg.

Eliminazione

Il metilfenidato viene eliminato dal plasma con un'emivita media di 2 ore, mentre la clearance sistemica media calcolata è di 10 litri/h/kg.

Entro 48-96 ore, il 78-97% della dose somministrata viene escreto nelle urine e l'1-3% nelle feci, sotto forma di metaboliti.

La maggior parte della dose è escreta nelle urine come acido 2-fenil-2-piperidil-acetico (PPAA, 60-86%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenicità

In studi di carcinogenicità condotti nell'arco della 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.

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

Gravidanza - sviluppo embrio/fetale

Il metilfenidato non è ritenuto essere teratogeno nei ratti e nei conigli. Nei ratti è stata osservata tossicità fetale (ovvero perdita totale della prole) e materna con dosaggi tossici per la madre.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Sfere di zucchero (saccarosio, amido di mais)

Povidone da K29 a K32

Opadry Clear YS-1-7006 (ipromellosa, macrogol 400 e macrogol 8000)

Dispersione acquosa di etilcellulosa

Dibutile sebacato

Involucro della capsula

Gelatina

Titanio biossido (E171)

Solo capsule da 10 mg: carminio d'indaco (E132), ossido di ferro giallo (E172)

Solo capsule da 20 mg: carminio d'indaco (E132)

Solo capsule da 30 mg: carminio d'indaco (E132), ossido di ferro rosso (E172)

Solo capsule da 40 mg: ossido di ferro giallo (E172)

Solo capsule da 50 mg: carminio d'indaco (E132), ossido di ferro rosso (E172)

Inchiostro da stampa bianco (solo capsule da 10, 20, 30 e 50 mg):

Gomma lacca

Propilenglicole

Sodio idrossido

Povidone K16

Titanio biossido (E171)

Inchiostro da stampa nero:

Gomma lacca lucidante 45% (20% esterificata) in etanolo

Propilenglicole

Ammonio idrossido 28%

Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Aclar trasparente o opaco, con supporto in foglio di alluminio e rivestimento di chiusura in vinile.

Confezioni da 10, 20, 30 mg:

10 capsule rigide a rilascio modificato

28 capsule rigide a rilascio modificato

30 capsule rigide a rilascio modificato

60 capsule rigide a rilascio modificato

100 capsule rigide a rilascio modificato (solo capsule da 10 mg e 20 mg).

Confezioni da 40, 50, 60 mg:

28 capsule rigide a rilascio modificato

30 capsule rigide a rilascio modificato

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza,
50-58 Baggot Street Lower,
Dublin 2,
D02 HW68,
Irlanda

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

AIC n. 041889015 - 10 mg capsule rigide a rilascio modificato - 10 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889039 - 10 mg capsule rigide a rilascio modificato - 28 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889041 - 10 mg capsule rigide a rilascio modificato - 30 capsule in blister PVC /Aclar/Al
AIC n. 041889054 - 10 mg capsule rigide a rilascio modificato - 60 capsule in blister PVC /Aclar/Al
AIC n. 041889066 - 10 mg capsule rigide a rilascio modificato - 100 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889080 - 20 mg capsule rigide a rilascio modificato - 10 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889092 - 20 mg capsule rigide a rilascio modificato - 28 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889104 - 20 mg capsule rigide a rilascio modificato - 30 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889116 - 20 mg capsule rigide a rilascio modificato - 60 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889128 - 20 mg capsule rigide a rilascio modificato - 100 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889130 - 30 mg capsule rigide a rilascio modificato - 10 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889142 - 30 mg capsule rigide a rilascio modificato - 28 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889155 - 30 mg capsule rigide a rilascio modificato - 30 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889167 - 30 mg capsule rigide a rilascio modificato - 60 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889179- 40 mg capsule rigide a rilascio modificato - 28 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889181 - 40 mg capsule rigide a rilascio modificato - 30 capsule in blister PVC /Aclar/Al
AIC n. 041889193- 50 mg capsule rigide a rilascio modificato - 28 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889205 - 50 mg capsule rigide a rilascio modificato - 30 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889217 - 60 mg capsule rigide a rilascio modificato - 28 capsule in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041889229- 60 mg capsule rigide a rilascio modificato - 30 capsule in blister PVC/Aclar/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

capsule da 10 mg, 20 mg, 30 mg: 18/07/2013

capsule da 40 mg, 50 mg, 60 mg: 10/12/2013

Data del rinnovo più recente: 12/01/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2023