

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tuzulby 20 mg compresse masticabili a rilascio prolungato
Tuzulby 30 mg compresse masticabili a rilascio prolungato
Tuzulby 40 mg compresse masticabili a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tuzulby 20 mg compresse masticabili a rilascio prolungato

Ogni compressa contiene 20 mg di metilfenidato cloridrato equivalenti a 17,30 mg di metilfenidato.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 6,1 mg di aspartame (E 951).

Tuzulby 30 mg compresse masticabili a rilascio prolungato

Ogni compressa contiene 30 mg di metilfenidato cloridrato equivalenti a 25,95 mg di metilfenidato.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 9,15 mg di aspartame (E 951).

Tuzulby 40 mg compresse masticabili a rilascio prolungato

Ogni compressa contiene 40 mg di metilfenidato cloridrato equivalenti a 34,59 mg di metilfenidato.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 12,2 mg di aspartame (E 951).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile a rilascio prolungato.

Le compresse masticabili a rilascio prolungato di Tuzulby da 20 mg sono compresse rivestite a forma di capsula di 6,8 x 14,7 mm, punteggiate, di colore biancastro, con inciso "N2" "N2" su un lato e divise in due parti uguali sull'altro lato.

La compressa masticabile può essere divisa in dosi uguali.

Le compresse masticabili a rilascio prolungato di Tuzulby da 30 mg sono compresse rivestite a forma di capsula di 7,7 x 16,8 mm, punteggiate, di colore biancastro, con inciso "N3" "N3" su un lato e divise in due parti uguali sull'altro lato.

La compressa masticabile può essere divisa in dosi uguali.

Le compresse masticabili a rilascio prolungato di Tuzulby da 40 mg sono compresse rivestite a forma di capsula di 8,5 x 18,5 mm, punteggiate, di colore biancastro, con inciso "NP14" su un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tuzulby è indicato come parte di un programma di trattamento completo del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni in cui le sole misure correttive si dimostrino insufficienti.

Il trattamento deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista in disturbi comportamentali infantili. La diagnosi deve essere effettuata secondo i criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, Quarta Edizione (DSM-IV) o secondo le linee guida della Classificazione Internazionale delle Malattie, Decima Revisione (ICD-10) e deve basarsi su un'anamnesi completa e una valutazione del paziente. La diagnosi non può essere effettuata solo in base alla presenza di uno o più sintomi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Le compresse masticabili a rilascio prolungato di Tuzulby sono costituite da un componente a rilascio immediato (30% della dose, che assicura un rapido inizio dell'azione) e da un componente a rilascio prolungato (70% della dose, studiato per mantenere i livelli plasmatici terapeutici per un periodo prolungato). Questo medicinale è studiato per fornire livelli plasmatici terapeutici per un periodo di circa 8 ore dopo la somministrazione (vedere anche paragrafo 5.2).

Titolazione della dose

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

Potrebbero essere disponibili altri medicinali contenenti metilfenidato a dosaggi diversi.

Il passaggio da medicinali contenenti metilfenidato a rilascio immediato a Tuzulby compresse masticabili a rilascio prolungato, somministrato in dose singola, fornisce un'esposizione complessiva al metilfenidato comparabile a quella della stessa dose totale della formulazione a rilascio immediato somministrata due volte al giorno.

La dose raccomandata di Tuzulby deve essere pari alla dose giornaliera totale della formulazione contenente metilfenidato a rilascio immediato, senza superare la dose totale di 60 mg. Nella tabella sottostante sono forniti alcuni esempi.

Dose di metilfenidato a rilascio immediato	Dose di Tuzulby
10 mg di metilfenidato due volte al giorno	20 mg una volta al giorno
15 mg di metilfenidato due volte al giorno	30 mg una volta al giorno
20 mg di metilfenidato due volte al giorno	40 mg una volta al giorno
30 mg di metilfenidato due volte al giorno	60 mg una volta al giorno

Trattamento dei disordini ipercinetici/dell'ADHD nei bambini e negli adolescenti (a partire dai 6 anni fino a meno di 18 anni)

Per i pazienti di età da 6 anni fino a meno di 18 anni, la dose iniziale raccomandata è di 20 mg somministrati per via orale una volta al giorno al mattino. La dose può essere aumentata o diminuita settimanalmente con incrementi di 10 mg, 15 mg o 20 mg. Le dosi da 10 mg e 15 mg possono essere ottenute dividendo a metà rispettivamente le compresse da 20 mg e 30 mg. La dose deve essere personalizzata in base alle esigenze terapeutiche e alle risposte del paziente.

La dose massima giornaliera di metilfenidato è di 60 mg per il trattamento di bambini e adolescenti (a partire dai 6 anni fino a meno di 18 anni) affetti da ADHD.

Uso prolungato (oltre 12 mesi) nei bambini e negli adolescenti (a partire dai 6 anni fino a meno di 18 anni)

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 (più di 12 mesi) nei bambini e negli adolescenti (a partire dai 6 anni fino a meno di 18 anni) affetti da ADHD deve rivalutare periodicamente l'utilità dell'uso prolungato del medicinale per il singolo paziente, con periodi di sospensione temporanea del medicinale per valutare il comportamento del paziente in assenza di terapia farmacologica. Si raccomanda di sospendere la terapia con metilfenidato almeno una volta all'anno per valutare le condizioni del bambino (preferibilmente durante le vacanze scolastiche). Il miglioramento può persistere anche quando la somministrazione del medicinale viene interrotta temporaneamente o definitivamente.

Riduzione della dose e interruzione del trattamento

Il trattamento deve essere interrotto se i sintomi non migliorano dopo un adeguato aggiustamento della dose nell'arco di un mese. Se si verifica un peggioramento paradossale dei sintomi o altre reazioni avverse gravi, il dosaggio deve essere ridotto o interrotto.

Popolazioni speciali

Adulti

Il metilfenidato non è indicato per l'uso in adulti affetti da ADHD. La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa fascia d'età.

Anziani

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

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

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

Popolazione pediatrica

Il metilfenidato non deve essere utilizzato in bambini di età inferiore a 6 anni. La sicurezza e l'efficacia di metilfenidato per i pazienti di questa fascia d'età non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Tuzulby è per uso orale.

Tuzulby deve essere somministrato per via orale una volta al giorno al mattino con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Tuzulby deve essere masticato e non ingoiato intero o frantumato.

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 delle monoamino ossidasi (MAO), o entro un minimo di 14 giorni dalla sospensione di tali medicinali, a causa del rischio di crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.5)
- Ipertiroidismo o tireotossicosi

- Diagnosi o storia di depressione di grado severo, anoressia nervosa/disturbi anoressici, tendenze suicide, sintomi psicotici, disturbi dell'umore severi, mania, schizofrenia o disturbi di personalità psicopatica/borderline
- Diagnosi o storia di disturbo bipolare (affettivo) ed episodico (tipo 1) di grado severo (non ben controllato)
- Disturbi cardiovascolari preesistenti tra cui ipertensione severa, 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) (vedere paragrafo 4.4)
- Disturbi cerebrovascolari preesistenti, aneurisma cerebrale, anomalie vascolari tra cui vasculite o ictus o fattori di rischio noti per disturbi cerebrovascolari

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La decisione di utilizzare il medicinale deve basarsi su una valutazione molto approfondita della gravità e della cronicità dei sintomi del bambino/adolescente in relazione all'età.

Screening pre-trattamento

Prima di prescrivere il medicinale, è necessario effettuare una valutazione iniziale dello stato cardiovascolare del paziente, inclusa pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Una storia medica 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 o inspiegata o di aritmia maligna ed un'accurata registrazione, su un grafico della crescita, della statura e del peso del paziente prima del trattamento (vedere paragrafo 4.3).

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 sottoposti a terapia a lungo termine (vale a dire oltre 12 mesi) devono essere sottoposti a un attento monitoraggio continuo secondo le indicazioni di cui ai paragrafi 4.2 e 4.4 per quanto riguarda lo stato cardiovascolare, la crescita, l'appetito, l'insorgenza *ex novo* o il peggioramento di disturbi psichiatrici preesistenti. I disturbi psichiatrici da monitorare sono riportati di seguito e includono (ma non sono limitati a) tic motori o verbali, comportamento aggressivo o ostile, agitazione, ansia, depressione, psicosi, mania, deliri, irritabilità, mancanza di spontaneità, ritiro e ostinazione eccessiva.

Il medico che decide di usare il metilfenidato per un periodo prolungato (oltre 12 mesi) nei bambini e negli adolescenti affetti da ADHD deve rivalutare periodicamente l'utilità dell'uso prolungato del medicinale per il singolo paziente, con periodi di sospensione temporanea del medicinale per valutare il comportamento del paziente in assenza di terapia farmacologica. Si raccomanda di sospendere la terapia con metilfenidato almeno una volta all'anno per valutare le condizioni del bambino/adolescente (preferibilmente durante le vacanze scolastiche). Il miglioramento può persistere anche quando la somministrazione del medicinale viene interrotta temporaneamente o definitivamente.

Stato cardiovascolare

I pazienti per i quali si sta considerando una terapia a base di stimolanti devono essere sottoposti ad un'attenta anamnesi (inclusa la storia familiare relativa a casi di morte improvvisa o di morte inspiegata o di aritmia maligna) e a un esame obiettivo per valutare la presenza di una malattia cardiaca e devono essere sottoposti a un'ulteriore valutazione specialistica cardiologica se i risultati iniziali suggeriscono tale anamnesi o malattia. 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 a un'immediata valutazione specialistica cardiologica.

L'analisi dei dati ricavati dagli studi clinici su bambini ed adolescenti affetti da ADHD trattati con metilfenidato ha dimostrato che, rispetto ai controlli, i pazienti trattati con metilfenidato possono comunemente presentare variazioni della pressione arteriosa 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 non sono note, ma non si può escludere la possibilità di complicazioni cliniche in conseguenza degli effetti emersi dai dati relativi agli studi clinici. Si raccomanda pertanto cautela nel trattamento di pazienti con condizioni cliniche di base tali da poter essere compromesse da aumenti della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca. Vedere paragrafo 4.3 per le condizioni in cui il trattamento con metilfenidato è controindicato.

Lo stato cardiovascolare deve essere attentamente monitorato. La pressione arteriosa e il polso devono essere registrati su un grafico percentile a ogni aggiustamento della dose e in seguito almeno ogni 6 mesi.

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

È stata riportata morte improvvisa in bambini, alcuni dei quali con anomalie cardiache strutturali o con altri problemi cardiaci gravi, in associazione all'uso di stimolanti del sistema nervoso centrale (SNC) alle dosi normali utilizzate nei bambini e negli adolescenti. Sebbene alcuni problemi cardiaci gravi possano da soli comportare un incremento del rischio di morte improvvisa, i medicinali 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 a un' aumentata vulnerabilità verso gli effetti simpaticomimetici di un medicinale stimolante.

Uso inappropriato ed eventi cardiovascolari

L'uso inappropriato di stimolanti del sistema nervoso centrale può essere associato a morte improvvisa e ad altre reazioni avverse cardiovascolari gravi.

Disturbi cerebrovascolari

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

La vasculite cerebrale sembra essere una reazione idiosincratca molto rara all'esposizione al metilfenidato. Esiste una lieve evidenza che sia possibile identificare i pazienti a maggior rischio e che l'esordio iniziale dei sintomi possa costituire la prima indicazione di un problema clinico sottostante. Una diagnosi precoce, basata su un elevato indice di sospetto, può consentire la pronta sospensione del metilfenidato e l'inizio tempestivo del trattamento. Tale diagnosi deve pertanto essere presa in considerazione per qualsiasi paziente che sviluppi nuovi sintomi neurologici compatibili con ischemia cerebrale durante la terapia con metilfenidato. Questi sintomi possono includere cefalea intensa, intorpidimento, debolezza, paralisi e compromissione della coordinazione, della vista, della parola, del linguaggio o della memoria.

Disturbi psichiatrici

La comorbidità di disturbi psichiatrici nell'ADHD è comune e deve essere tenuta in considerazione quando si prescrivono prodotti stimolanti. In caso di comparsa di sintomi psichiatrici o di esacerbazione di disturbi psichiatrici preesistenti, il metilfenidato non deve essere somministrato a meno che i benefici non superino i rischi per il paziente.

Lo sviluppo di nuovi disturbi psichiatrici o il peggioramento di quelli preesistenti deve essere monitorato a ogni aggiustamento della dose, poi almeno ogni 6 mesi e a ogni visita; potrebbe essere opportuno interrompere il trattamento.

Esacerbazione di sintomi psicotici o maniacali preesistenti

Nei pazienti psicotici, la somministrazione di metilfenidato può esacerbare i sintomi dei disturbi comportamentali 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 e adolescenti in assenza di un'anamnesi di psicosi o manie può essere provocata dal metilfenidato alle dosi abituali (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano sintomi maniacali o psicotici, deve essere considerato un possibile ruolo causale del metilfenidato e potrebbe essere opportuno interrompere il trattamento.

Comportamento aggressivo o ostile

L'insorgenza o il peggioramento dell'aggressività o dell'ostilità possono essere causati dal trattamento con stimolanti. I pazienti trattati con metilfenidato devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza o il peggioramento di comportamenti aggressivi o ostilità all'inizio del trattamento, a ogni aggiustamento della dose e successivamente almeno ogni 6 mesi e a ogni visita. I medici devono valutare la necessità di un aggiustamento del regime posologico nei pazienti che manifestano alterazioni del comportamento, tenendo presente che potrebbe essere appropriato un aumento o una riduzione della dose.

Tendenza suicida

I pazienti che manifestano idea o comportamento suicida durante il trattamento per ADHD devono essere immediatamente valutati dal loro 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 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 all'esacerbazione di tic motori e verbali. È stato segnalato anche un peggioramento della sindrome di Tourette. Prima di somministrare il metilfenidato è necessario valutare la storia familiare ed effettuare una valutazione clinica dei tic o della sindrome di Tourette nei bambini. Durante il trattamento con metilfenidato, i pazienti devono essere monitorati regolarmente per rilevare l'insorgenza o il peggioramento di tic. Il monitoraggio deve essere effettuato a ogni aggiustamento della dose e poi almeno ogni 6 mesi o a ogni visita.

Ansia, agitazione o tensione

Il metilfenidato è associato al peggioramento di ansia, agitazione o tensione preesistenti. L'uso del metilfenidato deve essere preceduto da una valutazione clinica dell'ansia, dell'agitazione o della tensione e i pazienti devono essere monitorati regolarmente per rilevare l'insorgenza o il peggioramento di tali sintomi durante il trattamento, a ogni aggiustamento della dose e successivamente almeno ogni 6 mesi o a ogni visita.

Disturbo bipolare

Deve essere prestata 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 il trattamento con metilfenidato, i pazienti con sintomi depressivi concomitanti devono essere adeguatamente controllati per determinare se siano a rischio di disturbo bipolare; tale screening deve includere un'anamnesi psichiatrica dettagliata, comprensiva della storia familiare relativa a casi di suicidio, disturbo bipolare e depressione. In questi pazienti è essenziale un

attento monitoraggio continuo (vedere sopra "Disturbi psichiatrici" e paragrafo 4.2). I pazienti devono essere monitorati per eventuali sintomi a ogni aggiustamento della dose, poi almeno ogni 6 mesi e a ogni visita.

Crescita

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

Gli effetti del metilfenidato sull'altezza e sul peso finali sono attualmente sconosciuti e sono in fase di studio.

La crescita deve essere monitorata durante il trattamento con metilfenidato: altezza, peso e appetito devono essere registrati almeno ogni 6 mesi con la compilazione di un grafico della crescita. Nei pazienti che non crescono o non aumentano di altezza o di peso come previsto potrebbe essere necessario interrompere il trattamento.

Convulsioni

Il metilfenidato deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da epilessia. Il metilfenidato può abbassare la soglia delle crisi nei pazienti con una storia di crisi epilettiche, in pazienti con precedenti anomalie dell'EEG in assenza di convulsioni e raramente in pazienti senza una storia di convulsioni e nessuna anomalia dell'EEG. Se la frequenza delle crisi aumenta o si verificano nuove crisi, il trattamento con metilfenidato deve essere interrotto.

Abuso, uso improprio e diversione

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

Il metilfenidato deve essere usato con cautela nei pazienti con nota dipendenza da droghe o alcol a causa di un possibile rischio di abuso, uso improprio o diversione.

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

Quando si decide un percorso terapeutico per l'ADHD, devono essere tenuti in considerazione l'età del paziente, la presenza di fattori di rischio per il disturbo da uso di sostanze (come il disturbo oppositivo-provocatorio o di condotta e il disturbo bipolare) e l'abuso di sostanze pregresso o attuale. Si raccomanda cautela nel caso dei pazienti emotivamente instabili, come quelli con una storia di dipendenza da droghe o alcol, perché potrebbero aumentare 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 adatti e deve essere preso in considerazione un trattamento a base di medicinali non-stimolanti.

Ritiro

È necessaria un'attenta supervisione quando il trattamento viene interrotto poiché si possono smascherare stati di depressione e un'iperattività cronica. Per alcuni pazienti potrebbe essere necessario un follow-up a lungo termine.

È necessaria un'attenta supervisione quando il trattamento viene interrotto dopo un abuso del medicinale poiché si può verificare una depressione severa.

Scelta della formulazione del metilfenidato

La scelta della formulazione del prodotto contenente metilfenidato dovrà essere effettuata dallo specialista curante in base al singolo paziente e dipenderà dalla durata dell'effetto desiderata.

Ricerca di sostanze d'abuso

Questo prodotto contiene metilfenidato, che può dare luogo a falsi positivi nei test di laboratorio per le amfetamine, in particolare con i test di screening immunoenzimatici.

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, comprese quelle indicative di gravi patologie renali o epatiche, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Priapismo

Sono state segnalate erezioni prolungate e dolorose in associazione con i prodotti a base di metilfenidato, principalmente in associazione con una modifica del regime di trattamento con metilfenidato. I pazienti che sviluppano erezioni anormalmente prolungate o frequenti e dolorose devono consultare immediatamente un medico.

Eccipienti con effetti noti

Aspartame (E 951)

Tuzulby 20 mg compresse masticabili a rilascio prolungato contiene 6,1 mg di aspartame (E 951) in ogni compressa.

Tuzulby 30 mg compresse masticabili a rilascio prolungato contiene 9,15 mg di aspartame (E 951) in ogni compressa.

Tuzulby 40 mg compresse masticabili a rilascio prolungato contiene 12,2 mg di aspartame (E 951) in ogni compressa.

L'aspartame è una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché l'organismo non riesce a eliminarla correttamente.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa masticabile a rilascio prolungato, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazione farmacocinetica

Non è noto come il metilfenidato possa influire sulle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali somministrati contemporaneamente. Si raccomanda pertanto cautela nell'associare il metilfenidato ad altri medicinali, in particolare quelli con una finestra terapeutica ristretta.

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

Tuttavia, ci sono segnalazioni che indicano che il metilfenidato può inibire il metabolismo degli anticoagulanti cumarinici, degli anticonvulsivanti (ad esempio fenobarbital, fenitoina, primidone) e di alcuni antidepressivi (antidepressivi triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina). Quando si inizia e si interrompe il trattamento con metilfenidato, potrebbe essere necessario aggiustare la dose dei medicinali già assunti e stabilirne le concentrazioni plasmatiche (o, per la cumarina, i tempi di coagulazione).

Interazioni farmacodinamiche

Medicinali antipertensivi

Il metilfenidato può ridurre l'efficacia dei medicinali usati per trattare l'ipertensione.

Uso con medicinali che alzano la pressione arteriosa

Si consiglia cautela nei pazienti trattati con metilfenidato in concomitanza con altri medicinali che possono anch'essi aumentare la pressione arteriosa (vedere anche i paragrafi sulle condizioni cardiovascolari e cerebrovascolari nel paragrafo 4.4).

A causa di possibili crisi ipertensive, il metilfenidato è controindicato nei pazienti in trattamento (contemporaneamente o nelle due settimane precedenti) con inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.3).

Uso con alcol

L'alcol può esacerbare le reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale causate dai medicinali psicoattivi, tra cui il metilfenidato. È consigliabile quindi che i pazienti si astengano dall'assunzione di alcol durante il trattamento.

Uso con anestetici alogenati

Esiste il rischio di un improvviso aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca durante gli interventi chirurgici. Se è previsto che il paziente venga sottoposto a un intervento chirurgico, il trattamento con metilfenidato non deve essere somministrato il giorno dell'intervento.

Uso con α_2 agonisti ad azione centrale (ad es. clonidina)

Sono state segnalate reazioni avverse gravi, tra cui morte improvvisa, in caso di uso concomitante di clonidina. La sicurezza dell'uso del metilfenidato in combinazione con la clonidina o altri alfa-2 agonisti ad azione centrale non è stata valutata sistematicamente.

Uso con medicinali dopaminergici

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati di uno studio di coorte su un totale di circa 3400 gravidanze esposte nel primo trimestre non suggeriscono un aumento del rischio complessivo di difetti alla nascita. Si è riscontrato un piccolo aumento dell'incidenza di malformazioni cardiache (rischio relativo aggiustato complessivo, 1,3; IC al 95%, 1,0-1,6) corrispondente a 3 neonati in più con malformazioni cardiache congenite ogni 1000 donne che avevano ricevuto metilfenidato durante il primo trimestre di gravidanza, rispetto alle gravidanze non esposte. Sono stati segnalati con segnalazioni spontanee casi di tossicità cardiorespiratoria neonatale, in particolare tachicardia fetale e sofferenza respiratoria.

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

Il metilfenidato non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che non si stabilisca clinicamente che posticipare il trattamento costituisce un rischio maggiore per la gravidanza stessa.

Allattamento

Il metilfenidato è stato rilevato nel latte di donne trattate con metilfenidato.

È stato segnalato il caso di un neonato che ha presentato una diminuzione non specificata del peso 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.

Non può essere escluso un rischio per il neonato/lattante.

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

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti del metilfenidato sulla fertilità umana.

Il metilfenidato non ha compromesso la fertilità nei topi maschi o femmine.

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

Il metilfenidato altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Può causare capogiri, sonnolenza e disturbi visivi, tra cui difficoltà nell'accomodazione visiva, diplopia e visione offuscata. I pazienti devono essere avvisati di queste reazioni avverse e, qualora presenti, di evitare di svolgere attività potenzialmente pericolose quali guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

In generale, le reazioni avverse più comuni associate al trattamento con metilfenidato segnalate con una frequenza molto comune sono appetito ridotto, insonnia, nervosismo, mal di testa, cefalea e bocca secca.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 sono riportate tutte le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e nell'esperienza post-marketing con il metilfenidato, nonché quelle segnalate con altre formulazioni di metilfenidato cloridrato. Nei casi in cui le frequenze delle reazioni avverse osservate con metilfenidato e con altre formulazioni a base di metilfenidato risultavano differenti, è stata utilizzata la frequenza maggiore dei database della sicurezza.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi ed organi e alla categoria di frequenza MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite	Comune

Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, porpora trombocitopenica	Molto raro
	Pancitopenia	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni da ipersensibilità quali edema angioneurotico, reazioni anafilattiche, gonfiore auricolare, condizioni bollose, condizioni esfoliative, orticaria, prurito*, eruzioni cutanee ed eruzioni*	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione*	Diminuzione dell'appetito**	Molto comune
	Anoressia, peso moderatamente ridotto, aumento di altezza rallentato*	Comune
Disturbi psichiatrici*	Insonnia, nervosismo	Molto comune
	Comportamento anomalo, aggressività*, labilità affettiva, agitazione*, anoressia, ansia*, depressione*, irritabilità, irrequietezza** disturbi del sonno**, libido diminuita**, attacco di panico, stress, bruxismo	Comune
	Ipervigilanza, allucinazioni uditive, visive e tattili*, umore alterato, sbalzi d'umore, collera, ideazione suicidaria*, lacrimosità, disturbo psicotico*, tic*, peggioramento dei tic preesistenti o della sindrome di Tourette*, tensione, povertà affettiva	Non comune
	Mania*, disorientamento, alterazioni della libido	Raro
	Tentativo di suicidio, suicidio*, umore depresso transitorio*, pensiero anormale, apatia, comportamenti ripetitivi, overfocusing	Molto raro
	Deliri*, disturbi del pensiero*, stato confusionale, dipendenza, logorrea*****	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Tremori**, sonnolenza, capogiri, discinesia, iperattività psicomotoria	Comune
	Sedazione, acatisia, appetito ridotto	Non comune
	Convulsioni, movimenti coreoatetoidi, deficit neurologico ischemico reversibile, sindrome neurolettica maligna (NMS)***	Molto raro
	Disturbi cerebrovascolari* (compresi vasculite, emorragie cerebrali, accidenti cerebrovascolari, arterite cerebrale, occlusione cerebrale),	Non nota

	convulsioni da grande male*, emicrania, disfemia	
Patologie dell'occhio	Diplopia, visione offuscata	Non comune
	Difficoltà nell'accomodazione visiva, midriasi, disturbi della vista	Raro
Patologie cardiache	Tachicardia, palpitazioni, aritmia	Comune
	Dolore toracico	Non comune
	Angina pectoris	Raro
	Arresto cardiaco, infarto miocardico	Molto raro
	Tachicardia sopraventricolare, bradicardia, extrasistole ventricolari, extrasistole	Non nota
Patologie vascolari	Iperensione, freddo periferico**	Comune
	Arterite e/o occlusione cerebrale, fenomeno di Raynaud	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Nausea**, bocca secca**	Molto comune
	Dolore addominale, diarrea, fastidio allo stomaco, vomito, dispepsia*, mal di denti*	Comune
	Stipsi	Non comune
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici	Non comune
	Anomalie della funzione epatica, incluso coma epatico	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi**, alopecia, prurito, eruzione cutanea, orticaria	Comune
	Edema angioneurotico, condizioni bollose, condizioni esfoliative	Non comune
	Eruzione cutanea maculare, eritema	Raro
	Eritema multiforme, dermatite esfoliativa, eruzione fissa da farmaci	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Comune
	Mialgia, contrazioni muscolari, tensione muscolare	Non comune
	Spasmi muscolari	Molto raro
	Trisma	Non nota
Patologie renali e urinarie	Ematuria	Non comune
	Incontinenza	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ginecomastia	Raro
	Disfunzione erettile, priapismo, erezione aumentata e prolungata	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, ritardo della crescita in caso di uso prolungato nei bambini e negli adolescenti*, sensazione di agitazione, stanchezza**, sete	Comune
	Dolore toracico	Non comune
	Morte cardiaca improvvisa*	Molto raro
	Fastidio al torace, iperpiressia	Non nota
Esami diagnostici	Variazione della pressione arteriosa e della frequenza	Comune

	cardiaca (solitamente un aumento)*, peso diminuito*	
	Soffio cardiaco*, enzimi epatici aumentati	Non comune
	Fosfatasi alcalina ematica aumentata, bilirubina ematica aumentata, conta delle piastrine diminuita, anormalità della conta dei globuli bianchi	Molto raro

* Vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"

** Reazioni avverse osservate in studi clinici condotti su pazienti adulti, segnalate con una frequenza maggiore rispetto a bambini e adolescenti.

*** Le segnalazioni erano scarsamente documentate e nella maggior parte dei casi i pazienti assumevano anche altri medicinali, quindi il ruolo del metilfenidato non è chiaro.

**** Questi effetti indesiderati si verificano solitamente all'inizio del trattamento e possono essere alleviati dall'assunzione concomitante di cibo.

***** Sono stati descritti casi di abuso e dipendenza più frequentemente con le formulazioni a rilascio immediato.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati anche casi molto rari di morte improvvisa in bambini, alcuni dei quali con anomalie cardiache strutturali o con altri gravi problemi cardiaci, in associazione all'uso di stimolanti del SNC alle dosi normali utilizzate nei bambini. Lo stato cardiovascolare deve essere attentamente valutato e monitorato (vedere paragrafo 4.4).

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 riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nel trattamento di pazienti con sovradosaggio, è necessario tenere conto del rilascio ritardato di metilfenidato da formulazioni con durata d'azione prolungata.

Segni e sintomi

Il sovradosaggio acuto, dovuto principalmente a iperstimolazione del sistema nervoso centrale e simpatico, può provocare vomito, agitazione, tremori, iperreflessia, contrazioni muscolari, convulsioni (che possono essere seguite da coma), euforia, confusione, allucinazioni, delirium, sudorazione, rossore, cefalea, iperpiressia, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, ipertensione, midriasi, secchezza delle membrane mucose e rabdomiolisi.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da metilfenidato. Il trattamento consiste nel fornire misure di supporto appropriate.

Il paziente deve essere protetto dall'autolesionismo e dagli stimoli esterni che potrebbero aggravare l'iperstimolazione già presente. Se i segni e i sintomi non sono troppo severi e il paziente è cosciente, lo stomaco può essere svuotato mediante induzione del vomito o lavanda gastrica. Prima di eseguire la lavanda gastrica, controllare l'agitazione e le convulsioni, se presenti, e proteggere le vie aeree. Altre misure per la disintossicazione gastrointestinale includono la somministrazione di carbone attivo e di un purgante. In caso di intossicazione severa, prima di effettuare la lavanda gastrica deve essere somministrata una dose accuratamente titolata di una benzodiazepina.

È necessario adottare trattamenti intensivi per mantenere la circolazione e la respirazione adeguate; potrebbero essere necessarie procedure di raffreddamento esterno 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: psicoanalitici, psicostimolanti, sostanze impiegate per il trattamento dell'ADHD e farmaci nootropici, codice ATC: N06BA04.

Meccanismo d'azione

Il metilfenidato è uno stimolante del SNC (psicostimolante) con effetti più pronunciati sulle attività centrali che su quelle motorie. Il metilfenidato esiste in quattro stereoisomeri, di cui la forma treo è la configurazione farmacodinamicamente attiva. L'isomero D è farmacologicamente più attivo dell'isomero L.

Il meccanismo d'azione negli esseri umani non è del tutto compreso; tuttavia, si ritiene che l'effetto sia dovuto all'inibizione della ricaptazione della dopamina nello striato senza innescare un rilascio di dopamina. In particolare, il metilfenidato si lega ai trasportatori della dopamina (DAT) e della noradrenalina (NET), che sono solitamente responsabili della ricaptazione di questi neurotrasmettitori dalla fessura sinaptica. Blocca questi trasportatori, provocando un aumento dei livelli sinaptici di dopamina (DA) e noradrenalina (NE) e un aumento della DA extracellulare nello striato, nel nucleo accumbens e nella corteccia prefrontale. Sia i sottotipi 1 (D1) e 2 (D2) del recettore della DA, sia il recettore μ -oppioide sono importanti per gli effetti gratificanti e terapeutici del metilfenidato. Tuttavia, il meccanismo attraverso il quale il metilfenidato produce gli effetti cognitivi e comportamentali non è stato ancora chiaramente stabilito.

L'effetto stimolante centrale si esprime, tra l'altro, nell'aumento della capacità di concentrazione, della prontezza di azione e di decisione, dell'attività psicofisica e nella soppressione della stanchezza e dell'affaticamento fisico. L'effetto simpaticomimetico indiretto del metilfenidato nell'uomo può portare anche a un aumento della pressione arteriosa, a un'accelerazione della frequenza del polso e a una riduzione del tono dei muscoli bronchiali. Di solito questi effetti non sono molto pronunciati. Il metilfenidato può ridurre l'appetito e, a dosi elevate, provocare un aumento della temperatura corporea. A dosi elevate o dopo un uso prolungato possono anche manifestarsi stereotipie comportamentali.

Modellazione e simulazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

Sono stati sviluppati modelli PK di popolazione per il metilfenidato per le formulazioni a rilascio prolungato e immediato. È stata dimostrata una similarità tra i trattamenti a rilascio prolungato per quanto riguarda il risultato farmacodinamico.

La modellazione e la simulazione hanno valutato l'impatto delle differenze nella forma del profilo farmacocinetico tra le formulazioni a rilascio prolungato e quelle a rilascio immediato sull'efficacia, rappresentata come punteggio SKAMP nella popolazione target di bambini con ADHD. I risultati dell'analisi hanno supportato la dichiarata non inferiorità clinica nell'intervallo di tempo di 12 ore successivo alla somministrazione delle formulazioni a rilascio prolungato proposte rispetto alla formulazione a rilascio immediato.

Studi di efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia del metilfenidato cloridrato è stata valutata in uno studio multicentrico, a dose ottimizzata, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, condotto su 90 soggetti pediatrici in una classe laboratorio. I soggetti idonei erano maschi o femmine, di età da 6 a 12 anni, con una diagnosi di ADHD combinato o da disattenzione e che necessitavano di un trattamento farmacologico per la loro condizione. La diagnosi è stata effettuata utilizzando la Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS), la Clinical Global Impression of Severity (CGI-S; punteggio ≥ 3) e la Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS; $\geq 90^{\circ}$ percentile nella sottoscala iperattività-impulsività, nella sottoscala disattenzione o nel punteggio totale). Lo studio è iniziato con un periodo di ottimizzazione della dose in aperto di 6 settimane con una dose iniziale di metilfenidato cloridrato di 20 mg. Ai pazienti è stato chiesto di masticare ogni compressa una volta al giorno al mattino. La dose poteva essere aumentata settimanalmente con incrementi da 10 a 20 mg fino al raggiungimento di una dose ottimale o della dose massima di 60 mg/die. Ottantasei (86) dei 90 soggetti arruolati sono quindi entrati in un periodo di trattamento randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli, della durata di una settimana, con la dose ottimizzata individualmente di metilfenidato cloridrato o placebo. Al termine del periodo di trattamento in doppio cieco, i valutatori e gli insegnanti delle classi laboratorio hanno valutato l'attenzione e il comportamento dei soggetti durante tutto il giorno, utilizzando la scala di valutazione Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn e Pelham (SKAMP). Il punteggio SKAMP-Combined, misurato a 0,75, 2, 4, 8, 10, 12 e 13 ore post-dose durante la giornata della classe laboratorio alla fine del periodo di trattamento in doppio cieco, è stato utilizzato per valutare i parametri di efficacia primaria e secondaria principali. L'endpoint primario di efficacia era la media degli effetti del trattamento in tutti i punti temporali specificati sopra durante la giornata in aula. I parametri di efficacia secondaria principali erano l'insorgenza e la durata dell'effetto clinico.

In totale sono stati valutati 85 soggetti, con un'età media (deviazione standard, SD) di 9,6 (1,69) anni, sia maschi che femmine, di etnia ispanico/latina o non ispanico/latina, il 27,1% con ADHD da disattenzione e il 72,9% con ADHD combinato, tutti con un ADHD-RS $\geq 90^{\circ}$ percentile al basale. In totale, 39 (43,3%) soggetti avevano assunto medicinali in precedenza. I medicinali più comuni usati in precedenza erano simpaticomimetici ad azione centrale (37,8%). Il metilfenidato cloridrato si è rivelato superiore al placebo in maniera statisticamente significativa per quanto riguarda l'endpoint primario. Il metilfenidato cloridrato ha mostrato miglioramenti rispetto al placebo anche 0,75, 2, 4 e 8 ore dopo la somministrazione. L'inizio dell'efficacia del metilfenidato cloridrato è stato determinato 2 ore dopo la somministrazione e l'efficacia è stata mantenuta fino al punto temporale di 8 ore. I punteggi della sottoscala SKAMP erano paralleli al punteggio SKAMP-Combined. I risultati di maggior rilievo delle variabili di efficacia primaria e secondarie principali ottenuti dallo studio sono presentati nella tabella seguente (tabella 2).

Tabella 2. Risultati delle variabili di efficacia primaria e secondaria principali

Endpoint di efficacia	Placebo	Metilfenidato cloridrato	Differenza del trattamento
Endpoint primario: Punteggi SKAMP-Combined post-dose alla Visita 9 Media di tutti i punti temporali post-dose n Media LS (SE)	43 19,1 (1,39)	42 12,1 (1,41)	-7,0 (1,99), $p < 0,001$
Endpoint secondari principali: Punteggi SKAMP-Combined post-dose alla Visita 9 0.75 ore post-dose 2 ore post-dose 4 ore post-dose 8 ore post-dose 10 ore post-dose 12 ore post-dose 13 ore post-dose	18,3 (1,60) 20,3 (1,60) 19,9 (1,60) 19,4 (1,60) 17,7 (1,60) 19,4 (1,60) 18,5 (1,60)	10,2 (1,62) 7,5 (1,62) 7,6 (1,62) 11,6 (1,62) 14,3 (1,62) 16,5 (1,62) 16,9 (1,62)	-8,2 (2,28), $p < 0,001$ -12,8 (2,28), $p < 0,001$ -12,3 (2,28), $p < 0,001$ -7,8 (2,28), $p < 0,001$ -3,4 (2,28), $p = 0,133$ -2,9 (2,28), $p = 0,206$ -1,6 (2,28), $p = 0,496$
Punteggi PERMP post-dose alla Visita 9 Media di tutti i punti temporali post-dose	43	42	

n	103,5 (7,20)	128,0 (7,30)	24,5 (10,25), p = 0,017
Media LS (SE)			

LS: minimi quadrati; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; SE: errore standard; SKAMP: scala di valutazione di Swanson, Kotin, Agler, M-Flynn e Pelham.

Sia i punteggi Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) che Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) sono migliorati durante il periodo di ottimizzazione della dose in aperto. Al termine della fase in aperto, tutti i soggetti sono stati considerati molto migliorati o migliorati moltissimo secondo la CGI-I. Sono stati osservati miglioramenti anche secondo la scala di valutazione (RS) dell'ADHD durante il periodo di ottimizzazione della dose in aperto e la maggior parte dei soggetti è stata considerata rispondente secondo la ADHD-RS. Le scale di valutazione psicopatologica completa (CPRS) hanno mostrato una diminuzione dei punteggi tra il basale e la Visita 8.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il principio attivo metilfenidato cloridrato viene assorbito rapidamente e quasi completamente dalle compresse a rilascio immediato. In ragione dell'ampio metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta è stata del $22 \pm 8\%$ per l'enantiomero d- e del $5 \pm 3\%$ per l'enantiomero l-. Le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) di circa 11 ng/ml vengono raggiunte, in media, 1-2 ore dopo la somministrazione di 0,30 mg/kg. L'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) e la C_{max} sono proporzionali alla dose.

Dopo una singola dose orale di 40 mg di metilfenidato cloridrato a digiuno, il metilfenidato ha raggiunto la concentrazione massima (C_{max}) nel plasma in un tempo mediano di 5 ore dopo la somministrazione. La C_{max} e l'esposizione (area sotto la curva, AUC) del metilfenidato erano approssimativamente 12 ng/ml e 112 ng×h/ml, rispettivamente.

Dopo una singola dose orale di 40 mg a stomaco pieno, il metilfenidato cloridrato ha mostrato valori di C_{max} e AUC di circa 15 ng/ml e 133 ng×h/ml, rispettivamente. In soggetti sani, sia l'AUC che la C_{max} erano inoltre proporzionali alla dose nell'intervallo da 20 a 40 mg dopo somministrazione di una singola dose di compresse masticabili a rilascio prolungato assunta a stomaco pieno.

Esiste una notevole variabilità inter- e intra-individuale della concentrazione plasmatica.

Effetto del cibo

Un pasto ricco di grassi non ha avuto alcun effetto sul tempo di raggiungimento della concentrazione di picco e ha aumentato la C_{max} e l'esposizione sistemica ($AUC_{0-\infty}$) del metilfenidato di circa il 20% e il 4%, rispettivamente, dopo la somministrazione di una dose singola di 40 mg di metilfenidato cloridrato.

Distribuzione

Nel sangue, il metilfenidato e i suoi metaboliti si distribuiscono tra il plasma (57%) e gli eritrociti (43%). Il legame del metilfenidato e dei suoi metaboliti alle proteine plasmatiche è basso e si aggira sul 10-33%. Il volume di distribuzione è $2,65 \pm 1,11$ L/kg per d-metilfenidato e $1,80 \pm 0,91$ L/kg per l-metilfenidato.

Biotrasformazione

Il metilfenidato viene metabolizzato rapidamente e quasi completamente dalla carbossilesterasi CES1A1. Viene scomposto principalmente in acido ritalinico. I livelli plasmatici di picco di acido ritalinico vengono raggiunti circa 2 ore dopo la somministrazione di una formulazione a rilascio immediato e sono da 30 a 50 volte superiori a quelli del metilfenidato. L'emivita dell'acido ritalinico è circa il doppio di quella del metilfenidato e la clearance sistemica è pari a 0,17 L/h/kg. Ciò consente l'accumulo nei pazienti con insufficienza renale. Poiché l'acido ritalinico ha poca o nessuna attività

farmacodinamica, questo gioca un ruolo secondario a livello terapeutico. Sono rilevabili solo piccole quantità di metaboliti idrossilati (ad es. idrossimetilfenidato e acido idrossiritalinico). L'attività terapeutica sembra essere limitata principalmente al metilfenidato.

Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche di metilfenidato diminuiscono in modo monofasico dopo la somministrazione orale di metilfenidato cloridrato. L'emivita media di eliminazione terminale plasmatica del metilfenidato è stata di circa 5 ore nei volontari sani dopo la somministrazione di una dose singola da 40 mg. Solo piccole quantità (<1%) di metilfenidato immodificato compaiono nelle urine. La maggior parte della dose viene escreta nelle urine come acido ritalinico (60-86%), presumibilmente indipendente dal pH.

Non sembrano esserci differenze nella farmacocinetica del metilfenidato tra bambini con disordini ipercinetici/ADHD e soggetti adulti sani. I dati sull'eliminazione da pazienti con funzionalità renale normale suggeriscono che l'eliminazione renale del metilfenidato non metabolizzato è difficilmente influenzata dalla funzionalità renale compromessa. L'escrezione renale del principale metabolita acido ritalinico può essere ridotta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità

Negli studi sulla cancerogenicità condotti su ratti e topi nel corso della vita, è stato osservato un aumento del numero di tumori epatici maligni solo nei topi maschi. Il significato di questo risultato per gli esseri umani non è noto.

Il metilfenidato non ha influenzato le prestazioni riproduttive o la fertilità a bassi multipli della dose clinica.

Sviluppo embrionale/fetale in gravidanza

Il metilfenidato non è considerato teratogeno nei ratti e nei conigli. Nei ratti è stata osservata tossicità fetale (ovvero perdita totale della cucciolata) e tossicità materna a dosi tossiche per la madre.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio polistirene sulfonato
Povidone (E 1201)
Triacetina (E 1518)
Acetato di polivinile
Sodio laurilsolfato
Mannitolo (E 421)
Gomma di xantano (E 415)
Crospovidone (E 1202)
Cellulosa microcristallina (E 460)
Gomma di guar (E 412)
Aspartame (E 951)
Acido citrico
Aroma di ciliegia
Talco (E 553b)
Silice colloidale idrata
Magnesio stearato
Alcol polivinilico

Macrogol
Polisorbato 80 (E 433)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione: 30 compresse masticabili a rilascio prolungato in un flacone in HDPE da 60 mL con tappo a prova di bambino (PP) e contenitore con essiccante da 2 g.

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

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

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 compresse masticabili a rilascio prolungato)
EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 compresse masticabili a rilascio prolungato)
EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 compresse masticabili a rilascio prolungato)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA ESTERNA / FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tuzulby 20 mg compresse masticabili a rilascio prolungato
metilfenidato cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa masticabile a rilascio prolungato contiene 20 mg di metilfenidato cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene aspartame (E 951). Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

compresse masticabili a rilascio prolungato

30 compresse masticabili a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

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

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 compresse masticabili a rilascio prolungato)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tuzulby 20 mg *(solo per la scatola esterna)*

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

SCATOLA ESTERNA / FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tuzulby 30 mg compresse masticabili a rilascio prolungato
metilfenidato cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa masticabile a rilascio prolungato contiene 30 mg di metilfenidato cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene aspartame (E 951). Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

compresse masticabili a rilascio prolungato

30 compresse masticabili a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

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

EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 compresse masticabili a rilascio prolungato)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tuzulby 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

SCATOLA ESTERNA / FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tuzulby 40 mg compresse masticabili a rilascio prolungato
metilfenidato cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa masticabile a rilascio prolungato contiene 40 mg di metilfenidato cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene aspartame (E 951). Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

compresse masticabili a rilascio prolungato

30 compresse masticabili a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

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

EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 compresse masticabili a rilascio prolungato)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tuzulby 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tuzulby 20 mg compresse masticabili a rilascio prolungato
Tuzulby 30 mg compresse masticabili a rilascio prolungato
Tuzulby 40 mg compresse masticabili a rilascio prolungato

metilfenidato cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

- L'ultima sezione è una sezione speciale che i bambini o i ragazzi sono invitati a leggere.
1. Cos'è Tuzulby e a cosa serve
 2. Cosa occorre sapere prima di prendere Tuzulby
 3. Come prendere Tuzulby
 4. Possibili effetti indesiderati
 5. Come conservare Tuzulby
 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tuzulby e a cosa serve

Tuzulby contiene il principio attivo metilfenidato cloridrato. Appartiene a un gruppo di medicinali che agiscono sull'attività cerebrale.

Tuzulby è destinato al trattamento di bambini e adolescenti di età compresa tra 6 anni e meno di 18 anni affetti da disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD).

Viene utilizzato in combinazione con programmi di trattamento completi (come terapia psicologica, educativa e sociale) quando tali programmi da soli non sono sufficienti a controllare i sintomi dell'ADHD. La diagnosi deve essere fatta secondo i criteri del Manuale dei disturbi mentali e deve basarsi su un'anamnesi completa e una valutazione del bambino/adolescente.

Il trattamento con Tuzulby non è indicato in tutti i bambini con ADHD e la decisione di utilizzare il medicinale deve essere basata sulla gravità e sulla persistenza dei sintomi in considerazione dell'età del bambino/adolescente.

Tuzulby agisce migliorando il funzionamento di alcune parti del cervello. Sebbene non sia ancora del tutto chiaro il funzionamento del principio attivo contenuto in Tuzulby, si ritiene che aumenti i livelli di dopamina, un ormone che regola l'umore e l'attenzione. Ciò avviene bloccando le proteine nel cervello che riassorbono o riportano la dopamina nei nervi. Questo aiuta a migliorare l'attenzione e la concentrazione e può contribuire a controllare i comportamenti impulsivi.

2. Cosa occorre sapere prima di prendere Tuzulby

Non prenda Tuzulby se lei o il bambino

- è allergico al metilfenidato o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6
- ha una tiroide iperattiva (ipertiroidismo) o livelli ematici insolitamente elevati di ormoni tiroidei (tireotossicosi)

- sta attualmente assumendo inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) (un medicinale per la depressione) o li ha assunti negli ultimi 14 giorni – vedere 'Altri medicinali e Tuzulby'
- ha il glaucoma (pressione elevata nell'occhio)
- ha il feocromocitoma (un tumore alla ghiandola surrenale)
- ha una pressione sanguigna molto alta o una malattia occlusiva arteriosa (restringimento dei vasi sanguigni)
- ha problemi cardiaci (come un infarto, un battito cardiaco gravemente anormale o irregolare [aritmia] o disturbi causati dai canali che controllano l'attività elettrica [canalopatie], dolore e fastidio al torace [angina], insufficienza cardiaca, malattia cardiaca, danni al muscolo cardiaco [cardiomiopatia])
- ha o ha avuto problemi a livello dei vasi sanguigni del cervello (come ictus, aneurisma [gonfiore e indebolimento di una parte di un vaso sanguigno], vasi sanguigni ristretti o bloccati o vasculite [infiammazione dei vasi sanguigni])
- ha o ha avuto problemi di salute mentale come:
 - depressione grave, pensieri suicidi
 - disturbo dell'alimentazione, come l'anoressia nervosa o altri disturbi anoressici
 - psicosi (un grave disturbo mentale in cui una persona perde la capacità di riconoscere la realtà o di relazionarsi con gli altri), disturbo di personalità psicopatica o borderline
 - grave disturbo dell'umore, mania
 - disturbo bipolare grave ed episodico, attuale o precedentemente diagnosticato, non sufficientemente controllato.

Il metilfenidato non deve essere assunto se lei o il bambino rientra in una delle situazioni sopra elencate. In caso di dubbi, consultare il medico o il farmacista prima di assumere metilfenidato.

Avvertenze e precauzioni

Prima di iniziare l'assunzione di Tuzulby parli con il medico in merito a:

- Uso prolungato nei bambini e adolescenti: rivalutazione dell'utilità a lungo termine del medicinale per valutare il comportamento del paziente.
- Malattie cardiovascolari: condizioni che colpiscono il cuore e la circolazione sanguigna, tra cui eventuale storia familiare di morte improvvisa o inspiegata o gravi problemi del ritmo cardiaco. Prima di iniziare il trattamento con Tuzulby, il medico effettuerà un'attenta valutazione, comprensiva di esami e di una revisione della storia clinica sua e della sua famiglia, per verificare la presenza di malattie cardiache o gravi problemi di aritmia. Durante il trattamento, il medico controllerà regolarmente anche la pressione sanguigna e il battito cardiaco, in particolare quando viene modificata la dose, e almeno ogni 6 mesi.
- Sono stati segnalati casi di morte improvvisa nei bambini che assumevano stimolanti a dosi normali, in particolare in quelli affetti da gravi problemi cardiaci o anomalie cardiache strutturali. I medicinali stimolanti non sono raccomandati nei bambini o negli adolescenti con note patologie cardiache gravi, in quanto potrebbero aumentare il rischio di morte improvvisa.
- Se durante il trattamento con Tuzulby si manifestano sintomi di malattie cardiache, come palpitazioni, dolore al petto durante l'esercizio fisico, svenimento o respiro affannoso, informi immediatamente il medico.
- Disturbi cerebrovascolari; i segni e i sintomi neurologici devono essere valutati dopo l'inizio del trattamento con metilfenidato.
- Disturbi psichiatrici; devono essere monitorati a ogni aggiustamento della dose.
- Peggioramento dei sintomi psicotici o maniacali.
- Insorgenza di nuovi sintomi psicotici o maniacali.
- Comportamento aggressivo o ostile.
- Tendenza suicida.
- Tic.
- Ansia, agitazione o tensione.
- Forme di disturbo bipolare.
- Effetti sulla crescita.
- Convulsioni.
- Abuso, uso improprio e diversione.
- Ritiro.

Durante il trattamento, nei ragazzi e negli adolescenti potrebbero verificarsi erezioni prolungate inaspettate. Può essere doloroso e verificarsi in qualsiasi momento. È importante contattare immediatamente il medico se l'erezione dura più di 2 ore, soprattutto se è dolorosa.

Informi il medico o il farmacista se una delle condizioni sopra elencate la riguarda prima di iniziare il trattamento. Questo perché il metilfenidato può peggiorare questi problemi. Il medico vorrà monitorare l'effetto del medicinale su di lei.

Se Tuzulby non viene utilizzato correttamente, potrebbe causare comportamenti anomali. Potrebbe anche causare l'inizio di una dipendenza dal medicinale. Informi il medico se ha mai abusato o ha avuto una dipendenza da alcol, farmaci soggetti a prescrizione medica o droghe.

Controlli che il medico effettuerà prima dell'inizio della terapia con metilfenidato

Questi controlli servono a stabilire se il metilfenidato è il medicinale giusto per lei. Il medico le chiederà informazioni su quanto segue:

- qualsiasi altro medicinale che sta assumendo
- se c'è una storia familiare di morte improvvisa inspiegabile
- qualsiasi altro problema medico (come problemi cardiaci) che lei o la sua famiglia potreste avere
- come si sente, ad esempio se si sente euforico o depresso, se ha pensieri strani o se ha avuto una di queste sensazioni in passato
- se c'è una storia familiare di "tic" (contrazioni ripetute e difficili da controllare di qualsiasi parte del corpo o suoni e parole ripetuti)
- eventuali problemi di salute mentale o comportamentali che lei o altri membri della famiglia avete avuto. Il medico le dirà se è a rischio di sbalzi d'umore (da maniacali a depressivi, il cosiddetto "disturbo bipolare"). Verrà verificata la sua storia clinica in materia di salute mentale e se ci sono casi di suicidio, disturbo bipolare o depressione nella sua famiglia.

È importante che fornisca quante più informazioni possibili. Questo aiuterà il medico a decidere se il metilfenidato è il medicinale giusto per lei. Il medico potrebbe decidere che sono necessari altri esami prima di iniziare la terapia con questo medicinale.

Uso negli adulti e negli anziani

Il metilfenidato non è indicato per l'uso in adulti affetti da ADHD.

Il metilfenidato non deve essere utilizzato negli anziani.

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in queste fasce d'età.

Uso nei bambini di età inferiore a 6 anni

Il metilfenidato non deve essere utilizzato in bambini di età inferiore a 6 anni. La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in queste fasce d'età.

Altri medicinali e Tuzulby

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Il metilfenidato può influenzare l'efficacia di altri medicinali o può causare effetti indesiderati se usato in combinazione con determinati medicinali. Potrebbe quindi essere necessario modificare il dosaggio del medicinale o interromperne del tutto l'assunzione se si assumono altri medicinali. Consulti il medico o il farmacista prima di assumere metilfenidato se già assume:

- medicinali per la depressione
- medicinali per gravi problemi di salute mentale (ad esempio contro la schizofrenia)
- medicinali per l'epilessia
- medicinali usati per ridurre o aumentare la pressione sanguigna
- alcuni rimedi contro la tosse e il raffreddore contenenti medicinali che possono influenzare la pressione sanguigna. È importante consultare il farmacista quando si acquista uno di questi prodotti
- medicinali che fluidificano il sangue per prevenire la formazione di coaguli
- alcol

- medicinali che agiscono come agonisti alfa-2 centrali (ad es. clonidina)

Se ha qualsiasi dubbio che uno qualsiasi dei medicinali che sta assumendo rientri nell'elenco sopra riportato, si rivolga al medico o al farmacista per avere dei chiarimenti prima di assumere metilfenidato.

Intervento chirurgico

Informi il medico se deve sottoporsi a un intervento chirurgico. Non deve assumere metilfenidato il giorno dell'intervento se viene utilizzato un anestetico alogenato (un certo tipo di anestetico). Questo perché durante l'intervento c'è il rischio di un aumento improvviso della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca.

Test anti-stupefacenti

Questo medicinale può dare risultati positivi nei test per l'uso di stupefacenti. Tra questi rientrano anche i test utilizzati nello sport.

Assunzione di Tuzulby con cibo, bevande e alcol

Non beva alcolici durante l'assunzione di questo medicinale. L'alcol può peggiorare gli effetti indesiderati di questo medicinale.

Gravidanza, allattamento

Il metilfenidato non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che il medico non ritenga che i benefici derivanti dall'assunzione di questo medicinale superino i rischi per il feto.

Non allatti durante l'assunzione di Tuzulby, a meno che il medico non le dica che può farlo.

Se sta allattando, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se assume il metilfenidato, potrebbe avvertire capogiri, avere difficoltà di concentrazione o visione offuscata. In presenza di tali effetti indesiderati può essere pericoloso effettuare attività come guidare, usare macchinari, andare in bicicletta o a cavallo o arrampicarsi sugli alberi.

Questo medicinale contiene aspartame

Ogni compressa masticabile da 20 mg contiene 6,1 mg di aspartame (E 951).

Ogni compressa masticabile da 30 mg contiene 9,15 mg di aspartame (E 951).

Ogni compressa masticabile a rilascio prolungato da 40 mg contiene 12,2 mg di aspartame (E 951).

L'aspartame è una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso se soffre di fenilchetonuria, una rara malattia genetica in cui la fenilalanina si accumula perché l'organismo non riesce a eliminarla correttamente.

Questo medicinale contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa masticabile a rilascio modificato, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Tuzulby

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. In caso di dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Il trattamento deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista in disturbi comportamentali infantili.

- Di solito il medico inizierà il trattamento con una dose bassa (20 mg) e la aumenterà gradualmente secondo necessità. La dose massima giornaliera è di 60 mg.
- Se sta già assumendo metilfenidato a rilascio immediato, il medico potrebbe prescrivere una dose equivalente di Tuzulby (metilfenidato a rilascio prolungato).

- Tuzulby va assunto una volta al giorno. Tuzulby può essere assunto con o senza cibo. Tuzulby è una compressa masticabile a rilascio prolungato. Ciò significa che dopo l'assunzione della compressa, il medicinale viene rilasciato nell'organismo nell'arco della giornata.
- Le compresse devono essere masticate.
- L'assunzione di metilfenidato con il cibo può aiutare ad alleviare dolori di stomaco, nausea e vomito.
- Le compresse masticabili di Tuzulby da 20 mg e 30 mg sono incise (divise in due) e possono essere tagliate. Tuzulby 20 mg e 30 mg può essere suddiviso in dosi uguali.

Non ingerire il contenitore con essiccante contenuto nel flacone.

Trattamento prolungato

Se si assume Tuzulby per più di un anno, il medico dovrà sospendere il trattamento per un breve periodo per verificare se il medicinale è ancora necessario. Questa attività può essere pianificata durante le vacanze scolastiche. I miglioramenti osservati durante l'assunzione del medicinale potrebbero persistere anche dopo la sospensione della terapia.

Se prende più Tuzulby di quanto dovrebbe

L'assunzione di una quantità eccessiva di Tuzulby può provocare gravi effetti indesiderati a carico del sistema nervoso. Se assume una dose eccessiva di medicinale, contatti immediatamente un medico o chiami un'ambulanza. Comunichi loro la quantità di medicinale che ha assunto.

I segni di sovradosaggio possono includere: vomito, agitazione, tremori, aumento dei movimenti incontrollati, contrazioni muscolari, crisi convulsive (che possono essere seguite dal coma), sensazione di estrema felicità, confusione, vedere, sentire o percepire cose che non sono reali (allucinazioni), sudorazione, rossore, mal di testa, febbre alta, alterazioni del battito cardiaco (lento, veloce o irregolare), pressione sanguigna alta, pupille dilatate, secchezza del naso e della bocca, spasmi muscolari, febbre, urine rosso-marroni che potrebbero essere possibili segni di una rottura anomala dei muscoli (rabdomiolisi). Se nota uno di questi sintomi, chiami immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Tuzulby

Non assuma una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se dimentica una dose, attenda il momento della dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Tuzulby

Se interrompe improvvisamente l'assunzione di questo medicinale, i sintomi dell'ADHD potrebbero ripresentarsi o potrebbero manifestarsi effetti indesiderati come la depressione. Il medico potrebbe decidere di ridurre gradualmente la quantità di medicinale assunta ogni giorno, prima di interromperlo del tutto. Consulti il medico prima di interrompere l'assunzione di Tuzulby.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso del prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico le parlerà di questi effetti indesiderati.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi. Se si verifica uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito, contatti immediatamente un medico:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- battito cardiaco irregolare (palpitazioni, tachicardia, aritmia).
- cambiamenti di umore o sbalzi di umore o cambiamenti di personalità.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- pensare o desiderare di suicidarsi (tendenza suicida).
- suicidio.

- sentire o udire cose che non sono reali; questi sono sintomi di psicosi.
- linguaggio e movimenti corporei incontrollati (sindrome di Tourette), povertà affettiva.
- segni di allergia quali eruzione cutanea, sensazione di prurito o orticaria, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo, respiro affannoso, respiro sibilante o difficoltà respiratorie, prurito.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1000)

- sentirsi insolitamente eccitati, iperattivi e disinibiti (mania).

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10 000)

- attacco cardiaco, infarto miocardico.
- crisi convulsive (crisi epilettiche, convulsioni, epilessia).
- desquamazione della pelle o chiazze rosso-violacee, eritema multiforme.
- spasmi muscolari incontrollabili che colpiscono occhi, testa, collo, corpo e sistema nervoso, dovuti a una temporanea mancanza di afflusso di sangue al cervello.
- paralisi o problemi di movimento e vista, difficoltà nel parlare; questi possono essere segni di problemi a carico dei vasi sanguigni del cervello.
- diminuzione del numero di cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) che può aumentare la predisposizione alle infezioni, causare sanguinamento e lividi più facilmente e diminuzione dei globuli bianchi.
- un aumento improvviso della temperatura corporea, pressione sanguigna molto alta e gravi convulsioni ('sindrome neurolettica maligna'). Non è certo che questo effetto indesiderato sia causato dal metilfenidato o da altri medicinali che possono essere assunti in combinazione con il metilfenidato.

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

- pensieri indesiderati che continuano a tornare.
- svenimento inspiegabile, dolore al petto, respiro affannoso; possono essere segni di problemi cardiaci.
- incapacità di controllare l'escrezione di urina (incontinenza).
- spasmo dei muscoli della mascella che rende difficile l'apertura della bocca (trisma).
- balbuzie.

Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra elencati, consulti immediatamente un medico.

Altri effetti indesiderati includono quanto segue; se diventano gravi, informi il medico o il farmacista:

Molto comune (interessa più di 1 persona su 10)

- appetito ridotto.
- cefalea.
- sentirsi nervoso (nervosismo).
- non riuscire a dormire (insonnia).
- nausea.
- bocca secca.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- dolore alle articolazioni (artralgia).
- temperatura elevata (febbre).
- caduta o diradamento insolito dei capelli.
- sonnolenza o intontimento insoliti.
- perdita di appetito (anoressia).
- attacchi di panico.
- riduzione del desiderio sessuale.
- mal di denti.
- digrignamento eccessivo dei denti (bruxismo).
- rinofaringite.

- prurito, eruzione cutanea o eruzioni cutanee rosse e pruriginose in rilievo (orticaria).
 - sudorazione eccessiva.
 - tosse, mal di gola o irritazione del naso e della gola, respiro affannoso o dolore al petto.
 - variazioni della pressione sanguigna, solitamente pressione alta, battito cardiaco accelerato (tachicardia), mani e piedi freddi.
 - tremori, sensazione di capogiri, movimenti che non si riescono a controllare, essere insolitamente attivi
 - sentirsi aggressivi, agitati, ansiosi, depressi, irritabili, avere un comportamento anomalo, problemi di sonno, stanchezza.
 - dolore di stomaco, diarrea, nausea, fastidio allo stomaco e vomito.
- Questi effetti indesiderati si verificano solitamente all'inizio del trattamento ed è possibile ridurli assumendo il medicinale con il cibo.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- stipsi.
- fastidio al torace.
- sangue nelle urine (ematuria).
- visione doppia o visione offuscata (diplopia).
- dolore muscolare, contrazioni muscolari, tensione muscolare.
- aumento nei valori dei test per la funzionalità del fegato (osservati in un esame del sangue).
- collera, sensazione di irrequietezza o pianto, eccessiva consapevolezza dell'ambiente circostante, tensione.
- sedazione, appetito ridotto.
- condizioni esfoliative.
- soffio cardiaco.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1000)

- cambiamenti nel desiderio sessuale.
- sensazione di disorientamento.
- pupille dilatate, difficoltà a vedere.
- angina pectoris.
- gonfiore del seno negli uomini (ginecomastia).
- arrossamento della pelle, eruzione cutanea rossa in rilievo.

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000)

- attacco di cuore.
- morte improvvisa.
- crampi muscolari.
- piccoli segni rossi sulla pelle.
- infiammazione o blocco dei vasi sanguigni nel cervello.
- funzionalità anormale del fegato, tra cui insufficienza epatica e coma.
- variazioni nei risultati degli esami, compresi gli esami del fegato e del sangue.
- tentativo di suicidio, pensiero anormale, mancanza di sensazioni o emozioni, ripetizione reiterata di un'azione, essere ossessionati da una cosa.
- intorpidimento delle dita delle mani e dei piedi, che formicolano e cambiano colore (da bianco a blu, poi rosso) quando sono fredde (fenomeno di Raynaud).

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

- emicrania.
- febbre molto alta.
- battiti cardiaci lenti, veloci o irregolari.
- una grave crisi ('convulsioni da grande male'), emicrania.
- credere a cose che non sono vere, confusione, idee deliranti.
- forte dolore di stomaco, spesso accompagnato da nausea e vomito.
- problemi ai vasi sanguigni del cervello (ictus, arterite cerebrale o occlusione cerebrale).
- disfunzione erettile, erezioni permanenti, a volte dolorose, o erezioni più frequenti.
- disturbi delle cellule del sangue (aumento e diminuzione).

- parlare eccessivamente e in modo incontrollato.
- pancitopenia.

Effetti sulla crescita

Se utilizzato per più di un anno, il metilfenidato può causare una crescita ridotta in alcuni bambini e adolescenti. Questo interessa meno di 1 bambino su 10.

- Potrebbe verificarsi una mancanza di aumento di peso o di crescita in altezza.
- Il medico controllerà attentamente l'altezza, il peso e l'alimentazione.
- Se la crescita non è quella prevista, il trattamento con metilfenidato potrebbe essere sospeso per un breve periodo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre possibile segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'appendice V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tuzulby

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tuzulby

- Il principio attivo è il metilfenidato cloridrato.

Ogni compressa masticabile da 20 mg contiene 20 mg di metilfenidato cloridrato.

Ogni compressa masticabile da 30 mg contiene 30 mg di metilfenidato cloridrato.

Ogni compressa masticabile da 40 mg contiene 40 mg di metilfenidato cloridrato.

- Gli altri eccipienti sono sodio polistirene sulfonato, povidone (E 1201), triacetina (E 1518), acetato di polivinile, sodio laurilsolfato, mannitolo (E 421), gomma di xantano (E 415), crospovidone (E 1202), cellulosa microcristallina (E 460), gomma di guar (E 412), aspartame (E 951), acido citrico, aroma di ciliegia, talco (E 553b), silice colloidale idrata, magnesio stearato, alcol polivinilico, macrogol, polisorbato 80 (E 433)

Descrizione dell'aspetto di Tuzulby e contenuto della confezione

Le compresse masticabili a rilascio prolungato di Tuzulby da 20 mg sono compresse rivestite a forma di capsula di 6,8 x 14,7 mm, punteggiate, di colore biancastro, con inciso "N2" "N2" su un lato e divise in due parti uguali sull'altro lato.

La compressa masticabile può essere divisa in dosi uguali.

Le compresse masticabili a rilascio prolungato di Tuzulby da 30 mg sono compresse rivestite a forma di capsula di 7,7 x 16,8 mm, punteggiate, di colore biancastro, con inciso "N3" "N3" su un lato e divise in due parti uguali sull'altro lato.

La compressa masticabile può essere divisa in dosi uguali.

Le compresse masticabili a rilascio prolungato di Tuzulby da 40 mg sono compresse rivestite a forma di capsula di 8,5 x 18,5 mm, punteggiate, di colore biancastro, con inciso "NP14" su un lato e lisce sull'altro lato.

Tuzulby è disponibile in un flacone con tappo a prova di bambino e contenitore con essiccante da 2 g, contenente 30 compresse masticabili a rilascio prolungato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcellona
Spagna

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm France
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm France
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Neuraxpharm Sweden AB
Tlf: +46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Malta

Neruaxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel.: +34 93 602 24 21

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V.
Tel.: +31 70 208 5211

Eesti

Neruaxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 602 24 21

Norge

Neuraxpharm Sweden AB
Tlf: +46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Ελλάδα

Österreich

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

España

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Tel: +34 93 602 24 21

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

Neuraxpharm Sweden AB
Sími: +46 (0)8 30 91 41
(Svíþjóð)

Italia

Neuraxpharm Italy S.p.A.
Tel: +39 0736 980619

Κύπρος

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

Latvija

Laboratorios Lesvi, S.L.
Tel: +34 93 602 24 21

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.: +43 2236 389836

Polska

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

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 910 259 536

România

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

Slovenija

Neruaxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 602 24 21

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Neuraxpharm Sweden AB
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

Neuraxpharm Sweden AB
Tel: +46 (0)8 30 91 41

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali:

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