

## **Conclusioni scientifiche relative alla rivalutazione completa del rapporto rischio/beneficio del Metilfenidato da parte del Comitato per i Medicinali ad uso Umano dell'EMEA (CHMP) inerente i rischi cardiovascolari, cerebrovascolari e gli effetti sull'accrescimento corporeo a seguito dell'uso di farmaci a base di tale principio attivo.**

### **Introduzione**

Il 22 giugno 2007 la Commissione Europea ha chiesto l'avvio di una procedura di deferimento al CHMP per tutti i medicinali contenenti metilfenidato. La Commissione ha ritenuto che andassero valutati alcuni dubbi sulla sicurezza, comprendenti disordini cardiovascolari e cerebrovascolari, potenzialmente associati al trattamento con metilfenidato.

Il metilfenidato è disponibile in Europa da decenni per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini dai 6 anni di età in su. Si tratta di un farmaco simile alle anfetamine classificato come farmaco controllato, il che impone restrizioni sulla prescrizione e la manipolazione.

Il metilfenidato è indicato come parte di un programma di trattamento completo per l'ADHD nei bambini di oltre 6 anni di età in cui le sole misure correttive si dimostrino insufficienti. Il trattamento va condotto sotto la supervisione di uno specialista di disturbi comportamentali dell'infanzia. Il trattamento farmacologico viene di norma interrotto durante o dopo la pubertà.

L'ADHD viene definito dai segni fondamentali che sono mancanza di attenzione, iperattività e impulsività. L'ADHD compare spesso in concomitanza con altre comorbidità come comportamento di opposizione/sfida e disturbo della condotta, problemi di apprendimento, ansia, depressione, tic e sindrome di Tourette. Sebbene i criteri diagnostici dell'ADHD escludano i bambini con disordini dello sviluppo, come sindrome di Asperger, alcuni studiosi sostengono che tali patologie possono coesistere.

I bambini con ADHD di grado severo possono sviluppare scarsa autostima e problemi emotivi e sociali. L'ADHD può inoltre avere gravi ripercussioni sull'educazione del bambino. Per alcuni di questi bambini il trattamento con metilfenidato, unitamente ad altre forme di trattamento non strettamente medico, può ridurre i sintomi dell'iperattività e migliorare la qualità di vita. I segni di ADHD possono permanere fino all'adolescenza e all'età adulta e possono essere associati a persistenti problemi di ordine emotivo e sociale, disoccupazione, criminalità e abuso di sostanze.

### ***Rischio cardiovascolare***

#### ***Dati degli studi clinici***

Nel complesso i dati relativi ai rischi cardiovascolari provenienti da tutti gli studi clinici condotti sui prodotti contenenti metilfenidato mostrano che i principali eventi cardiovascolari segnalati si riferiscono ad episodi di ipertensione, aumento della frequenza cardiaca o aritmia (principalmente tachicardia) e prolungamento del tratto QT. L'analisi dei dati fornita dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio mostra un effetto altamente variabile del metilfenidato sulla pressione sanguigna e la frequenza cardiaca. Nei casi in cui sono stati forniti l'anamnesi o l'elenco dei medicinali concomitanti, tali dati non hanno fornito prove definitive sui fattori di rischio predittivi di effetti cardiovascolari dovuti all'uso di metilfenidato.

Il metilfenidato esplica un'azione ben documentata sulla pressione sanguigna e sulla frequenza cardiaca (aumento della frequenza del polso, aumento della pressione sanguigna e tachicardia sono riconosciuti quali eventi avversi del metilfenidato ed elencati nelle informazioni sul prodotto).

Sebbene i dati forniti suggeriscano che nella maggior parte dei pazienti tali effetti scompaiono sospendendo la terapia, non vi sono dati affidabili sufficienti sulla portata degli effetti del metilfenidato sulla pressione sanguigna e sulla frequenza cardiaca nonché sugli effetti di lungo periodo o sulle conseguenze a livello clinico a carico del sistema cardiovascolare.

### Dati provenienti da segnalazioni spontanee

I dati presentati sul rischio di disturbi cardiovascolari riguardano vari periodi di segnalazione. Sebbene la maggior parte delle segnalazioni si riferisca a bambini e adolescenti, si è notato un numero superiore al previsto di segnalazioni riguardanti gli adulti (nei casi in cui l'età era stata indicata) per tutti gli eventi avversi principali. Complessivamente gli eventi cardiovascolari segnalati sono costituiti perlopiù da aritmie cardiache (compresa tachicardia), ipertensione, arresto cardiaco, ischemia, prolungamento del tratto QT, con qualche segnalazione di morte improvvisa. Nei casi in cui l'indicazione era segnalata, si trattava per lo più di ADHD, ma vi era anche una parte significativa di segnalazioni relativa ad altre indicazioni.

Dai dati presentati non è emerso un *pattern* coerente di dosaggio o dei tempi di esordio.

È stato rilevato un chiaro segnale per la sicurezza riguardante il fenomeno di Raynaud ed è parere del CHMP che, dal riesame dei dati, emergano prove sufficienti per sospettare l'esistenza di una relazione di causa-effetto tra uso di metilfenidato e tali reazioni. Tutti i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono pertanto aggiungere il fenomeno di Raynaud nelle informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti metilfenidato.

### Dati pre-clinici

I dati preclinici presentati sul rischio di disordini cardiovascolari suggerivano che il metilfenidato non abbia un effetto sui canali del potassio del tipo *inward rectifying* ad attivazione rapida (che svolgono una funzione nell'eccitabilità neuronale e nella frequenza cardiaca) o sulla durata potenziale dell'azione. È stato tuttavia ritenuto plausibile un effetto simpatomimetico sul sistema cardiovascolare. Inoltre sono emerse prove precliniche di un effetto diretto del metilfenidato sulla struttura dei tessuti cardiaci. Le revisioni condotte sulla letteratura pubblicata e sui dati epidemiologici sono pervenute alla stessa conclusione.

### Cianosi

Nei dati preclinici o delle sperimentazioni cliniche non sono emerse prove di un maggiore rischio di cianosi associato al metilfenidato. Le segnalazioni di post-commercializzazione comprendono casi di cianosi centrale, periferica e non specificata. Le informazioni sul prodotto della maggior parte dei farmaci contenenti metilfenidato commercializzati nell'UE contengono avvertenze per l'uso nei pazienti con cardiopatie di base ed elencano, nel paragrafo 4.8, molti dei disturbi segnalati con cianosi come possibili ADR. Nel paragrafo 4.8 di alcuni riassunti delle caratteristiche del prodotto relativi al metilfenidato sono elencati come possibili reazioni anche sensazione di freddo a livello periferico e fenomeno di Raynaud.

Concludendo, **per quanto riguarda i rischi cardiovascolari è stato riconosciuto che esiste un rischio potenziale**. Per tale motivo il CHMP ha chiesto di sviluppare la parte delle informazioni sul prodotto con consigli sulla valutazione pre-trattamento dei pazienti e sullo screening e il monitoraggio continui in corso di trattamento con tali prodotti.

### ***Rischio cerebrovascolare***

Negli studi pre-clinici non sono emerse prove riferibili a tale rischio.

La maggior parte degli eventi cerebrovascolari emersi negli studi clinici erano emicrania, con un tasso di incidenza più elevato nel gruppo trattato con metilfenidato rispetto al gruppo trattato con placebo. Negli studi clinici non sono emersi eventi correlati ad altri disturbi cerebrovascolari nei bambini.

Dal riesame condotto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei dati spontanei di post-commercializzazione è emerso che le segnalazioni di eventi cerebrovascolari riguardavano principalmente: accidente cerebrovascolare, ictus, infarto cerebrale e ischemia cerebrale nonché un numero limitato di altri eventi. Erano presenti casi non influenzati da valori confondenti e senza disordini cerebrovascolari di base pregressi in cui erano segnalati infarto cerebrale e occlusione arteriosa cerebrale, occlusione dell'emisfero cerebrale destro ed evento ischemico cerebrale. I dati presentati suggerivano che gli eventi si fossero verificati entro le dosi raccomandate.

Come richiesto dal CHMP le sezioni pertinenti delle informazioni sul prodotto sono state modificate armonizzando le informazioni sulla sicurezza riferite al rischio cerebrovascolare.

### ***Rischio psichiatrico***

Gli eventi avversi a livello psichiatrico di particolare interesse correlati al metilfenidato e segnalati negli studi clinici comprendevano aggressività, comportamento violento, psicosi, forme maniacali, irritabilità e suicidarietà. Ove presenti le informazioni sul *dechallenge* (sospensione) del farmaco suggerivano che il metilfenidato potrebbe agire quale causa nello sviluppo di gravi disturbi di carattere psichiatrico.

Gli eventi avversi di carattere psichiatrico interessanti emersi più frequentemente nelle segnalazioni spontanee erano comportamento anormale, alterazione del pensiero, rabbia, ostilità, aggressività, agitazione, tic, irritabilità, ansia, pianto, depressione, sonnolenza, ADHD aggravata, iperattività psicomotoria, disordine emotivo, nervosismo, disordine psicotico, variazioni dell'umore, pensieri morbosi, disturbo ossessivo-compulsivo, cambiamento/disturbo della personalità, irrequietezza, stato confusionale, allucinazioni, letargia, paranoia e suicidarietà.

Il riesame dei dati pre-clinici contenuti nelle risposte indica che il metilfenidato causa mutazioni comportamentali in modelli animali, consistenti principalmente in iperattività e comportamento stereotipato.

La letteratura scientifica suggerisce inoltre che il metilfenidato possa esacerbare i disturbi psichiatrici nei pazienti con ADHD. È stata inoltre osservata la difficoltà nella maggior parte degli studi di determinare gli effetti del metilfenidato a causa della comorbilità di ADHD e disturbi psichiatrici.

Il riesame di tutti i dati disponibili ha evidenziato che i termini più specifici "iperfocalizzazione" e "comportamenti ripetitivi" rispecchiano gli effetti osservati del metilfenidato e vanno aggiunti quali possibili effetti avversi nelle informazioni sul prodotto. Inoltre saranno presentati non appena disponibili i risultati dello studio in corso sulla suicidarietà e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si sono impegnati ad esaminare gli esiti psichiatrici in uno studio di lungo termine.

### ***Effetti sulla crescita***

Negli studi pre-clinici sono emerse alcune prove di un effetto del metilfenidato su alcuni parametri della crescita, sulla maturazione sessuale e sugli ormoni collegati nonché sulla tossicità per lo sviluppo. Tali risultanze tuttavia non erano coerenti tra tutti gli studi passati in rassegna.

Gli studi clinici portati a termine presentano una serie di conclusioni sugli effetti del metilfenidato sulla crescita e la maturazione sessuale. La letteratura scientifica non è concorde sugli effetti del metilfenidato sulla crescita e la maturazione sessuale. Si prevede che gli studi in corso sulla crescita e la maturazione sessuale forniranno dati validi su tali possibili rischi.

Complessivamente si può concludere che rimane non chiaro l'esatto meccanismo causale di tali effetti del metilfenidato sulla crescita. Le informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti metilfenidato contengono, nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, avvertenze su questo punto.

Il CHMP ha deciso che, al fine di contenere al minimo qualsiasi effetto sulla crescita, andranno inserite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo avvertenze, indicazioni sul monitoraggio (frequenza, metodo di misurazione) ed azioni necessarie migliorate e armonizzate.

### ***Uso off label/uso improprio/diversione***

In base ai dati presentati sono stati individuati i rischi significativi derivanti da un uso *off label*, da un uso improprio o dalla diversione del medicinale. Le rassegne cumulative hanno mostrato che una larga parte dei casi di post-commercializzazione analizzati era stata utilizzata in indicazioni non collegate all'ADHD. Alcune di queste si riferivano a patologie a cui corrispondevano avvertenze contrarie o controindicazioni all'uso di metilfenidato.

L'uso del metilfenidato non è indicato nei pazienti che possono presentare alcuni sintomi di ADHD, anche se non formalmente diagnosticata. È pertanto necessario sviluppare in tal senso le informazioni sul prodotto e inserire indicazioni per i medici che prescrivano il medicinale sul suo corretto uso. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si sono impegnati a distribuire materiali informativi che contengano indicazioni per i medici che prescrivano il medicinale.

### ***Gravidanza e allattamento***

La sicurezza dell'uso dei prodotti contenenti metilfenidato durante la gravidanza e l'allattamento è stata valutata dal CHMP e successivamente discussa in seno al gruppo di lavoro sulla sicurezza (SWP) nel dicembre 2008. In generale negli animali non sono emersi segni di teratogenicità. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato modificato di conseguenza.

### **3. Discussione complessiva sulla sicurezza e conclusioni**

La presente valutazione scientifica del metilfenidato ha passato in rassegna i dati disponibili sulla sicurezza provenienti da studi clinici, studi pre-clinici, segnalazioni spontanee e letteratura pubblicata.

Le conclusioni di tale valutazione hanno portato il CHMP a proporre un miglioramento e un'armonizzazione delle informazioni sui prodotti dei vari medicinali con l'inserimento di un monitoraggio pre- e post-trattamento, l'aggiornamento dei paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) relativi alle controindicazioni e alle avvertenze, l'armonizzazione delle informazioni sulle reazioni avverse, il controllo della posologia e dell'uso e l'aggiornamento delle informazioni sull'uso in gravidanza e durante l'allattamento.

Il foglio illustrativo è stato modificato in base all'aggiornamento proposto del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Il foglio illustrativo sarà valutato in termini di leggibilità per l'utilizzatore e i risultati saranno sottoposti alle autorità di regolamentazione.

### **4. Rapporto rischi/benefici**

Considerando assieme tutti questi elementi, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti metilfenidato per il trattamento dell'ADHD nei bambini dai 6 anni di età in su è favorevole e ha raccomandato il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio modificando il riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo conformemente a quanto emerso dalla rivalutazione ed a quanto conseguentemente raccomandato dal CHMP.