

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome  
da iperattività e deficit di attenzione  
per il Registro nazionale ADHD  
(*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*)**

Pietro Panei, Elena Germinario, Ilaria Itró,  
Massimo Marzi, Massimiliano Bugarini

*Dipartimento del Farmaco*

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**09/20**

Istituto Superiore di Sanità

**Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di attenzione per il Registro nazionale ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*).**

Pietro Panei, Elena Germinario, Ilaria Itró, Massimo Marzi, Massimiliano Bugarini

2009, iii, 58 p. Rapporti ISTISAN 09/20

L'ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) è una delle patologie psichiatriche a più alta prevalenza nella fascia d'età compresa tra 6 anni compiuti e 18 anni. Si tratta di una sindrome a eziologia multifattoriale. La diagnosi è clinica e necessita della somministrazione di test e dell'osservazione del bambino nei vari contesti di vita. Il trattamento più efficace è quello multimodale che si basa su terapie psico-comportamentali e farmacologiche associate. La gestione dell'ADHD richiede una presa in carico globale del paziente da parte di varie figure professionali (neuropsichiatra, pediatra, psicologo, insegnante). Il protocollo italiano definisce il percorso diagnostico-terapeutico per garantire accuratezza della diagnosi e appropriatezza del trattamento.

*Parole chiave:* ADHD, Diagnosi, Farmaci, Terapia

Istituto Superiore di Sanità

**Diagnostic and therapeutic protocol of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder for the Italian ADHD Registry.**

Pietro Panei, Elena Germinario, Ilaria Itró, Massimo Marzi, Massimiliano Bugarini

2009, iii, 58 p. Rapporti ISTISAN 09/20

ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) is one of the most prevalent psychiatric diseases in the age class within 6 and 18 years. The aetiology of this syndrome is multifactorial. ADHD must be diagnosed clinically by specific tests and child's observation in different life contexts. Behavioural plus pharmacological treatment is the most effective one. The management of ADHD is complex and involves many professionals as paediatricians, psychologists, paediatric neurologists and teachers. Italian ADHD protocol defines a new way to assure a careful diagnosis and suitable treatment.

*Key words:* ADHD, Diagnosis, Drugs, Therapy

Lo studio è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nell'ambito del Programma di Ricerca Indipendente sui Farmaci, contratto n. FARM5AJL82.

Per informazioni su questo documento scrivere a: [pietro.panei@iss.it](mailto:pietro.panei@iss.it).

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Panei P, Germinario E, Itró I, Marzi M, Bugarini M. *Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di attenzione per il Registro nazionale ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/20).

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2009

### **Comitato scientifico**

Antonio ADDIS, farmacologo  
*Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

Dante BESANA, neuropsichiatra  
*AO Alessandria*

Maurizio BONATI, medico  
*IRF Mario Negri, Milano*

Carlo CALZONE, neuropsichiatra  
*ASL Matera*

Antonella COSTANTINO, neuropsichiatra  
*Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano*

Paolo CURATOLO, neuropsichiatra  
*Università Tor Vergata, Roma*

Alberto LOIZZO, farmacologo  
*Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Nello MARTINI, farmacologo  
*Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

Gian Marco MARZOCCHI, psicologo clinico  
*Università Bovisa, Milano*

Gabriele MASI, neuropsichiatra  
*IRCCS “Stella Maris”, Pisa*

Pietro PANELI, pediatra  
*Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Patrizia POPOLI, medico  
*Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Pierluigi TUCCI, pediatra  
*FIMP, Firenze*

Stefano VELLA, medico  
*Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Mauro VENEGONI, medico  
*Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

Alessandro ZUDDAS, neuropsichiatra  
*Università, Cagliari*



# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	1
<b>PARTE I - Protocollo ADHD</b> .....	3
<b>Premessa</b> .....	5
<b>1. Epidemiologia</b> .....	6
<b>2. Diagnosi</b> .....	7
2.1. Interviste diagnostiche .....	7
2.2. Valutazione dei sintomi dell'ADHD.....	8
2.3. Questionario per i genitori e per gli insegnanti.....	8
2.4. Valutazione del livello cognitivo .....	9
2.5. Valutazione delle abilità di lettura e calcolo .....	9
2.6. Scale di autovalutazione per ansia e depressione.....	9
<b>3. Terapie</b> .....	10
3.1. Terapie psico-comportamentali .....	10
3.1.1. Il <i>parent training</i> .....	10
3.1.2. L'intervento a scuola.....	11
3.1.3. Ogni terapia va adattata al bambino .....	12
3.2. Terapie farmacologiche .....	14
3.2.1. Farmacologia clinica del metilfenidato .....	14
3.2.3. Farmacocinetica del metilfenidato .....	16
3.2.4. Farmacologia clinica dell'atomoxetina .....	18
3.2.5. Farmacocinetica dell'atomoxetina .....	19
3.2.6. Altre terapie farmacologiche .....	24
3.3. Terapie combinate.....	24
<b>Bibliografia</b> .....	25
<b>PARTE II - Procedure Operative Standard del Registro nazionale dell'ADHD</b> .....	29
Obiettivi del Registro.....	31
Struttura del Registro .....	31
Periodo di attività del Registro .....	31
Popolazione di riferimento.....	31
Procedure.....	31
Consenso.....	33
Trattamenti.....	33
<i>Monitoring e quality assurance</i> .....	36
<b>Allegato 1 - Consenso informato</b> .....	37
<b>Allegato 2 - Scheda tecnica Ritalin</b> .....	40
<b>Allegato 3 - Scheda tecnica Stattera</b> .....	46



## INTRODUZIONE

La *Consensus Conference* italiana sulla Sindrome da iperattività con deficit di attenzione (ADHD, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*), svoltasi a Cagliari nel marzo 2003, aveva richiamato l'attenzione sulla necessità di poter disporre di tutti gli strumenti diagnostici e terapeutici esistenti, di comprovato beneficio, per ottimizzare l'assistenza ai soggetti affetti da questa sindrome. Nei mesi successivi, la Commissione Unica del Farmaco (CUF), ha riclassificato il metilfenidato spostandolo dalla tabella I alla tabella IV e ne ha approvato l'uso per il trattamento dell'ADHD mediante predisposizione di piani terapeutici individuali. L'autorizzazione all'immissione in commercio del metilfenidato e dell'atomoxetina in Italia, dispensabile da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rende necessario il monitoraggio dell'uso di queste sostanze nella popolazione pediatrica affetta dalla ADHD trattata con questi farmaci da soli o in associazione con altri farmaci o con terapie non farmacologiche, al fine di garantirne la sicurezza d'uso. Per soddisfare questa necessità viene dato mandato ad una Commissione tecnico-scientifica di istituire un Registro nazionale coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la Conferenza permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano e con la Direzione Generale dei Medicinali e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute.

Questo rapporto è composto dal protocollo scientifico del registro italiano dell'ADHD, dalle procedure operative standard (SOP, *Standing Operating Procedure*) cui devono attenersi i centri di riferimento per la diagnosi e cura dell'ADHD e i servizi territoriali di neuropsichiatria dell'infanzia e adolescenza, dal consenso informato per i pazienti e le loro famiglie e dalle schede tecniche complete dei due farmaci autorizzati in Italia per il trattamento multimodale dell'ADHD.

Complessivamente rappresenta la linea guida italiana per la diagnosi e la terapia dell'ADHD al pari di quanto ha fatto nel Regno Unito il *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) o analoghe istituzioni in altri paesi europei ed extra-europei.

È, innanzitutto, uno strumento di lavoro per tutti coloro che si occupano di ADHD ma rappresenta anche la sintesi delle evidenze scientifiche disponibili e, quindi, è anche un utile strumento per il ricercatore.





**PARTE I**  
**Protocollo ADHD**



## PREMESSA

La sindrome da iperattività/deficit di attenzione (ADHD, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) è uno dei più comuni disordini dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente, caratterizzato da iperattività, impulsività, incapacità a concentrarsi. La sindrome si manifesta generalmente prima dei 7 anni d'età.

È stata descritta clinicamente e definita nei criteri diagnostici e terapeutici soprattutto ad opera degli psichiatri e dei pediatri statunitensi (*American Psychiatric Association* DSM-IV 1994; *American Academy of Pediatrics* DSM-PC 1996). Su questi temi si è raggiunto un sufficiente consenso nella comunità scientifica internazionale.

In Italia, l'istituzione del Registro nazionale dell'ADHD è il risultato di un processo le cui tappe principali sono:

- Giugno 2002 pubblicazione delle Linee guida della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e Adolescenza (SINPIA);
- Marzo 2003 Conferenza italiana di consenso a Cagliari;
- Luglio 2003 Decreto CUF di riclassificazione del metilfenidato e approvazione per la terapia dell'ADHD;
- Febbraio 2004 il Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità e l'AIFA attivano il Registro nazionale dell'ADHD;
- 8 Marzo 2007 autorizzazione all'immissione in commercio di metilfenidato (Ritalin) e atomoxetina (Strattera) da parte del CdA dell'AIFA;
- 20 Giugno 2007 attivazione del Registro web: <http://www.farmaco-iss.org/>
- 12 Marzo 2008 audizione alla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA sui risultati preliminari a un anno di distanza dall'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci per l'ADHD;
- 18 Luglio 2008 presentazione al Parlamento del primo rapporto sull'attività del Registro nazionale dell'ADHD.

Sito internet: <http://www.iss.it/adhd/index.php?lang=1>

Il Registro vincola la prescrizione del metilfenidato e dell'atomoxetina alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro clinico accreditato (Centro di riferimento). Questo passaggio è finalizzato a garantire accuratezza diagnostica e ad evitare un uso improprio del farmaco.

## 1. EPIDEMIOLOGIA

Tra il 1982 e il 1996 sono stati condotti dieci studi che, basandosi sui criteri diagnostici del *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III)*, hanno valutato la prevalenza di ADHD. A seconda degli studi, si hanno valori di prevalenza che oscillano tra il 4% e il 12%. Una revisione sistematica di questi studi (Green, 1999), utilizzando il modello degli effetti random per i pool di dati altamente eterogenei, stima una prevalenza del 6,8% (95% IC 5-9%) con i criteri del DSM-III e del 10,3% (95% IC 7,7-13,4%) utilizzando i criteri del DSM-III-R.

Esiste un solo studio di prevalenza basato sui criteri del DSM-IV che stima un valore di ADHD del 6,8%.

La prevalenza tra i maschi è tre volte più alta che nelle femmine: 9,2% (95% IC 5,8-13,6%) vs 3% (95% IC 1,9-4,5%).

In Italia, uno studio condotto in due regioni del centro su un campione di 232 bambini ha evidenziato una prevalenza del 3,6%, in base alla presenza di almeno 8 criteri maggiori del DSM-III-R. Un ulteriore 6,9% era un caso potenziale (Gallucci, 1993). Lo studio, condotto nelle scuole di Firenze e Perugia, nel 1993, ha individuato 9 casi su 250 bambini esaminati. Lo studio del 1998, con i pediatri della città di Torino, ha dato una prevalenza del 2,52%. In questo caso la popolazione era di 47,781 assistiti e sono stati individuati 1.203 casi. Uno studio del 2002, in Friuli Venezia Giulia, su 64.800 bambini sono stati diagnosticati 280 casi di ADHD con una prevalenza dello 0,43%. A Roma sono stati condotti due studi, nel 1999 e nel 2003. Nel primo la prevalenza è stata dell'1,51% (12 casi su 794 bambini esaminati), nel secondo la prevalenza è stata dello 0,91% (23 casi su 2.511 bambini). Questi due studi sono stati condotti dai pediatri di libera scelta. Lo studio di Cesena del 2003, condotto dai Servizi territoriali su una popolazione di 11.980 soggetti d'età compresa tra 7 e 14 anni, ha dato una prevalenza di ADHD dell'1,1% (131 casi). Uno studio più recente, svolto a Firenze mediante un questionario per gli insegnanti di 1891 bambini al termine della prima elementare, ha riportato la presenza di sintomi di ADHD nel 7,1% dei bambini (10,4% maschi e 3,8% femmine). Tali sintomi non erano attribuiti primariamente, sulla base del questionario usato, ad altri disturbi psicopatologici o a condizioni socio - ambientali note. Sebbene tale stima non corrisponde ad una diagnosi clinica di ADHD, in quanto manca la valutazione del clinico e la considerazione della pervasività e della significativa compromissione funzionale al di fuori del contesto scolastico (ad es. nelle relazioni familiari o sociali extrascolastiche), appare in ogni caso coerente con dati raccolti con analoga metodologia in altri paesi europei (Mugnaini, 2006). Un secondo studio recente su un campione di 1575 genitori e 1085 insegnanti di bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, rappresentativo per stratificazione geografica e ambientale della popolazione italiana, oltre che confermare la validità fattoriale dei diversi costrutti di inattenzione, iperattività/impulsività come diversi da oppositività/provocatorietà (ODD) e disturbi di condotta (CD), ha evidenziato la correlazione tra prevalenza del disturbo e fonti di informazione considerate: la prevalenza risultava del 3,5% secondo i genitori (2,5 per ADHD, 0,7 per ADHD+ODD e 0,3 per ADHD+CD) dell'11,4 secondo gli insegnanti (8,6 per ADHD, 2,2 per ADHD+ODD e 0,6 per ADHD+CD), mentre l'1,5 % dei bambini studiati risultava talmente compromesso da essere riconosciuto come ADHD sia dai genitori che dagli insegnanti (Zuddas, 2006).

Complessivamente il quadro epidemiologico si caratterizza per la variabilità della stima dell'incidenza del disturbo, riconducibile ai differenti set di studi, degli strumenti utilizzati e degli approcci metodologici seguiti.

## 2. DIAGNOSI

Il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività è “una situazione/stato persistente di disattenzione e/o iperattività e impulsività più frequente e grave di quanto tipicamente si osservi in bambini di pari livello di sviluppo” (DSM-IV). La disattenzione, l'iperattività e l'impulsività sono comunemente noti come i sintomi chiave di questa sindrome. Essi devono essere presenti per almeno 6 mesi e aver fatto la loro comparsa prima dell'età di 7 anni. L'*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) dell'Organizzazione mondiale della sanità utilizza il termine “disturbo ipercinetico” (F90) per una diagnosi definita più restrittivamente (WHO ICD-10, 2007). Essa differisce dalla classificazione del DSM-IV in quanto tutti e tre i problemi di attenzione, iperattività e impulsività devono essere contemporaneamente presenti e deve essere soddisfatto il criterio più rigoroso della loro presenza in una molteplicità di setting, mentre la presenza di un altro disturbo costituisce un criterio di esclusione. In base ai criteri diagnostici sistematizzati nel *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-III; DSM-III-R; DSM-IV) e nel *Diagnostic and statistical manual for primary care, child and adolescent version* (DSM-PC). La diagnosi di ADHD si basa sulla presenza di:

- 6 o più dei 9 sintomi di disattenzione
- oppure
- 6 o più dei 9 sintomi di iperattività/impulsività.

La Consensus Conference italiana ha definito i criteri e gli strumenti necessari per una corretta diagnosi di ADHD. Questi criteri sono esposti in dettaglio nelle linee guida SINPIA “ADHD: Diagnosi & terapia farmacologiche”. Di seguito si sintetizzano gli aspetti salienti del processo diagnostico.

### 2.1. Interviste diagnostiche

La *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version* (K-SADS-PL) è stata adattata da Kaufman *et al.* (1997) dalla versione originale di Puig-Antich *et al.* (1980). Essa è costituita da un'intervista semi-strutturata che registra informazioni sui sintomi psichiatrici e sul funzionamento sociale degli adolescenti al momento della somministrazione e raccoglie informazioni relative agli anni precedenti. Sebbene il nome includa soltanto i Disturbi Affettivi e la Schizofrenia, la K-SADS-PL codifica tutti i maggiori sintomi psichiatrici dell'infanzia e adolescenza e permette di formulare diagnosi secondo i criteri del DSM-IV. La K-SADS-PL comprende inoltre un sommario delle informazioni diagnostiche riguardanti tutta la vita del paziente e la *Children's Global Assessment Scale* (CGAS; Shaffer *et al.* 1983), per una valutazione sintetica del funzionamento adattivo.

La *Parent Interview for Children Symptoms, revised for DSM-IV* (PICS IV, Ickowicz *et al.* 2002), può essere considerata lo strumento diagnostico nordamericano più vicino alla realtà europea e italiana in particolare. Lo strumento è stato standardizzato (sebbene senza differenziazione “etnica”) a Toronto, Canada, dove circa in un quinto della popolazione ha origine italiana (immigrazione in gran parte tra il 1945 e il 1965), e ancora parla la lingua o un dialetto italiano. La PICS-IV è un'intervista semistrutturata specificamente sviluppata per la diagnosi dei disturbi dirompenti del comportamento (ADHD, Disturbo oppositivo-provocatorio e Disturbo di condotta) e per lo screening di altri disturbi psichiatrici. È stata derivata dal Kiddie SADS e dalla PACS (Taylor, 1998). All'intervistato viene richiesto non di *quantificare* ma di

*descrivere* il comportamento del bambino, che viene poi valutato in maniera quantitativa dall'intervistatore. L'intervistatore incoraggia i genitori a descrivere il bambino con un dettaglio sufficiente a stabilire se uno specifico sintomo (comportamento) è clinicamente indicativo, anche considerando fattori che possono modulare la percezione da parte del genitore, quali ambiente sociale, livello culturale, pregiudizi, ecc.

## 2.2. Valutazione dei sintomi dell'ADHD

Scala di valutazione dei sintomi dell'ADHD e dei sintomi dei disturbi dirompenti del comportamento: è possibile usare sia l'*ADHD Rating Scale* (DuPaul; 1991 18 items che corrispondono ai sintomi riportati dal DSM-IV) che la *SNAP-IV* (Swanson JM, 2001) simile alla precedente ma con in più gli 8 items relativi al disturbo oppositivo provocatorio e i 15 relativi al disturbo di condotta.

La gravità dei sintomi è misurata con il *Clinical Global Impression – ADHD- Severità* (CGI-ADHD-S; Guy 1967; NIMH 1985).

## 2.3. Questionario per i genitori e per gli insegnanti

Sono generalmente utilizzate le *Conner's Rating Scale* o la *CBCL*. Delle *Conner's Parent & Teacher Rating Scale-revised* (CPRS-R; CTR-R; Conners, 1998) esistono una versione lunga (CPRS-R-L 80 items; CTRS-R-L 59 items) e una breve (CPRS-R-S 27 items; CTRS-R-L 28 items). Esiste inoltre una scala di autovalutazione per adolescenti, sia in forma lunga (CASS:L 87 items) che breve (CASS:S 27 items). Utilizzare per genitori e insegnanti le forme lunghe di cui esiste una traduzione autorizzata e validazione italiana (Nobile M, 2007). Le scale di Conners sono state utilizzate in centinaia di studi riportati nella letteratura anglosassone (Wainwright *et al.*, 1996). Esse permettono di rilevare importanti informazioni sul comportamento sociale, accademico ed emotivo dei bambini d'età compresa tra 3 e 17 anni. Composta di 8 items, la versione rivista (1997) permette non solo di misurare gli aspetti dimensionali, valutando Oppositività, Problemi cognitivi, Iperattività, Ansietà-timidezza, Perfezionismo, Problemi di socializzazione, Problemi di natura psicosomatica, ma anche di definire una diagnosi categoriale di alcuni disturbi dirompenti del comportamento, e in particolare il Disturbo da deficit attentivo con iperattività.

In alternativa si possono utilizzare le diverse versioni della *Child Behaviour Check list*. Di tali questionari è in corso la validazione italiana. Lo svantaggio principale è costituito dal maggior numero di items.

Possono essere inoltre utilizzate scale più ridotte per genitori e insegnanti quali la Scala per i Disturbi di Attenzione/iperattività per Insegnati e Genitori (SDAI e SDAG rispettivamente; Marzocchi & Cornoldi, 2000) e la versione Italiana della *Disruptive Behavior Disorder rating scales* (DBD- Pelham, 1992; Pillow, 1998) di cui esistono traduzione (SCOD-I, SCOD-G; Marzocchi, 2001; Marzocchi, 2003) e validazione (Zuddas, 2006) italiane.

## 2.4. Valutazione del livello cognitivo

È pratica comune utilizzare la classica *Scala di Intelligenza Wechsler per bambini Riveduta* (WISC-R, OS, Firenze, 1994). Sebbene la compilazione di tutte le prove che compongono la scala permetta, oltre che valutare il livello cognitivo complessivo del bambino, anche di raccogliere numerose informazioni utili sul funzionamento cognitivo del soggetto, nella gran parte dei casi può essere opportuno utilizzare i soli items *Aritmetica*, *Vocabolario*, *Cubi* e *Storie figurate*. Utilizzando la taratura italiana di Orsini, è possibile convertire il punteggio ottenuto per queste prove ottenendo valori di QI totale, verbale e di performance, corrispondente a quelli ottenibili con l'esecuzione della batteria completa. Tale procedura ridotta è quella da utilizzare per la valutazione dei bambini afferenti al Registro nazionale ADHD.

## 2.5. Valutazione delle abilità di lettura e calcolo

Uno dei più frequenti motivi d'invio dei bambini con ADHD alle strutture sanitarie è costituito dalle difficoltà scolastiche. È necessario eseguire sui bambini in età scolare una rapida prova di valutazione delle abilità di lettura e comprensione del testo, e alcune semplici prove di calcolo aritmetico, utilizzando le *Prove MT* (Cornoldi & Colpo, 1998) per la valutazione delle abilità di lettura e comprensione del testo, integrate, nei casi dubbi, dalle Prove 4, 5 e 6 della Batteria per la valutazione della dislessia (Sartori, 1995).

Per le prove di calcolo si usano le prove della batteria AC-MT (Cornoldi, 2001) per le Abilità del Calcolo. Queste ultime vanno ripetute nel corso del test da singola dose di metilfenidato (vedi oltre). È consigliabile anche la Batteria per la Discalculia Evolutiva (Biancardi & Nicoletti, 2005).

Diverse figure professionali possono somministrare tali prove: medico, psicologo, logopedista, educatore professionale, (psico) pedagogo. Questa figura professionale va utilizzata anche per la gestione dei rapporti con le istituzioni scolastiche, cruciali nella vita del bambino.

## 2.6. Scale di autovalutazione per ansia e depressione

Bambini e adolescenti sono gli informatori migliori per i propri sintomi internalizzanti, più attendibili di genitori e insegnanti. Le informazioni dirette devono essere integrate dalla compilazione della Scala di Auto-Valutazione dell'ansia per Bambini (*Multidimensional Anxiety Scale for Children*, MASC) (March, 1997) oppure il Questionario d'Ansia per l'Età Evolutiva (Busnelli, 1974) e dal Questionario per la Depressione nei Bambini (*Children Depression Inventory*, CDI) (Kovacs 1992).

### 3. TERAPIE

I soggetti affetti da ADHD possono essere sottoposti a terapie:

- Psico-comportamentali
- Farmacologiche (metilfenidato, atomoxetina)
- Combinate (Psico-comportamentali+farmacologiche)

#### 3.1. Terapie psico-comportamentali

La terapia psico-comportamentale include un ciclo di incontri di *parent training* (svolto in gruppo o singolarmente in base alle caratteristiche dei genitori) e la consulenza sistematica agli insegnanti. Il *parent training* è composto di 10 sedute semi-strutturate secondo il manuale di Vio, Marzocchi e Offredi (1999) che include una serie di informazioni sull'ADHD e altre attività formative relative alla comprensione del problema e l'applicazione di strategie comportamentali. La consulenza sistematica agli insegnanti include 4 incontri con gli insegnanti secondo le indicazioni del testo di Cornoldi e collaboratori (Cornoldi, 2001); consiste in una serie di attività di osservazione e comprensione delle caratteristiche del bambino per diventare capaci di modulare le richieste degli insegnanti e ridurre i comportamenti disfunzionali del bambino con ADHD.

##### 3.1.1. Il *parent training*

Dalla fine degli anni Sessanta hanno cominciato a comparire una serie di progetti di *parent education* e di *parent training* in particolare nei Paesi di cultura anglosassone, finalizzati all'incremento delle abilità genitoriali nel gestire i problemi che quotidianamente possono insorgere nell'educazione, anche a prescindere dall'eventuale presenza di figli particolarmente "difficili" o con diagnosi di ADHD. La necessità di operare in modo attento e sistematico anche con i genitori di questi bambini nasce da almeno quattro considerazioni: 1) la famiglia è una risorsa importante per cercare di favorire i comportamenti positivi del bambino, soprattutto nell'età prescolare; 2) il lavoro con il bambino, a volte non è sufficiente per osservare l'apprendimento di adeguati comportamenti a casa e a scuola; 3) l'istinto materno e paterno, ovvero la disponibilità dei genitori ad affrontare le problematiche sollevate dal figlio con ADHD, non sono sufficienti a modificare i comportamenti iperattivi e/o la disattenzione; 4) la frequente presenza di relazioni disfunzionali dei membri della famiglia con il bambino ne aggravano il suo profilo psicologico.

Il *parent training* è stato suggerito come una via per migliorare il comportamento di bambini con ADHD aiutando i genitori a riconoscere l'importanza delle relazioni con i coetanei, ad insegnare, in modo naturale e quando ve n'è il bisogno, le abilità sociali e di crescita, ad acquisire un ruolo attivo nell'organizzazione della vita sociale del bambino, e a facilitare l'accordo fra adulti nell'ambiente in cui il bambino si trova a vivere. I *parent training* sono mirati e tendono a distinguere le problematiche coniugali dagli aspetti relativi all'educazione dei figli. Gli incontri si possono svolgere a gruppi di 5-6 coppie, oppure singolarmente. Il clinico è in grado di valutare se i genitori possono trarre giovamento dal gruppo, perché riescono ad integrarsi e a dialogare con gli altri, oppure necessitano di un confronto diretto perché la complessità della situazione lo richiede, oppure perché hanno difficoltà nel comprendere le interazioni e le consegne.



I più efficaci programmi di *parent training* utilizzano una combinazione di materiale scritto e di istruzioni verbali. Ai genitori si insegna a dare chiare istruzioni, a rinforzare positivamente i comportamenti accettabili, a ignorare alcuni comportamenti problematici, e a utilizzare in modo efficace le punizioni. Accanto all'insegnamento di tecniche comportamentali, un passaggio molto importante riguarda l'interpretazione che i genitori fanno dei comportamenti negativi del figlio. Come nel training con il ragazzo, è fondamentale lavorare sulle attribuzioni perché da queste dipende il loro vissuto e benessere, e di conseguenza il modo di porsi nei confronti del figlio.

La prima sezione di introduzione prevede la comprensione del problema, la preparazione al cambiamento e la definizione del problema. Durante gli incontri mirati alla comprensione del problema vengono fornite delle informazioni corrette sull'ADHD, si creano delle aspettative realistiche riguardo all'intervento, si raccolgono delle informazioni dai genitori rispetto all'attuale situazione e si danno informazioni sul training. Gli incontri che servono a preparare i genitori al cambiamento hanno l'obiettivo di rendere espliciti i pensieri e i comportamenti dei genitori nei confronti del figlio. Infine, durante i colloqui che servono a definire in modo più preciso il problema, ai genitori si insegna ad analizzare le situazioni, allo scopo di identificare i fattori che favoriscono l'instabilità del bambino: gli antecedenti (eventi che predicono l'insorgenza di comportamenti negativi), i comportamenti-problema (analisi precisa di quello che il bambino compie) e le conseguenze (cosa succede dopo che il bambino ha manifestato un comportamento problematico). Già durante questi primi incontri si analizza lo stretto rapporto tra le caratteristiche del bambino, quelle dei genitori e quelle delle situazioni contingenti.

La seconda fase serve ad introdurre alcune tecniche educative per la gestione del comportamento del bambino. Durante questi incontri si fornisce un aiuto ai genitori per strutturare la loro vita familiare in modo da aiutare il bambino a prevedere ciò che accadrà in famiglia, tramite la creazione di abitudini, routine, regole, e soprattutto fornendo delle informazioni di ritorno (i genitori informano il bambino su come si sta comportando). Sempre durante la seconda sezione si cerca di insegnare ai genitori ad individuare in modo più preciso i comportamenti negativi del bambino. In queste occasioni il genitore dovrebbe cercare di tentare una soluzione al problema mostrandosi come modello positivo; ovvero sottolineando la fatica e gli sforzi che ciascuna persona compie per migliorarsi. Il bambino osserva e imita i genitori, se questi sono modelli positivi, credibili e non troppo lontani da sé. Con l'aiuto di un consulente, i genitori possono auto-osservarsi su come si propongono ai loro figli di fronte alle situazioni complesse e come applicano le strategie di soluzione dei problemi. Uno degli obiettivi delle terapie psicosociali è proprio quello di trasmettere al paziente buone abilità di soluzione dei problemi; per questo si utilizza il modellamento del comportamento dei genitori per trasferire queste abilità anche ai bambini. Sempre all'interno della seconda sezione, durante gli incontri successivi vengono insegnate tecniche specifiche, come ad esempio il costo della risposta, o il time-out (già accennati in precedenza) per far fronte a comportamenti gravemente disturbanti.

La terza e ultima sezione si concentra sull'uso flessibile di tutto ciò che è stato appreso durante gli incontri precedenti. In questi ultimi incontri i genitori devono imparare anche a riconoscere gli eventi "premonitori" di comportamenti problematici del bambino per riuscire ad agire con un certo anticipo ed evitare i soliti inconvenienti.

### **3.1.2. L'intervento a scuola**

Il coinvolgimento degli insegnanti fa parte integrante ed essenziale di un percorso terapeutico per il trattamento del bambino con ADHD. La procedura di consulenza sistematica, prevede incontri regolari durante tutto l'anno scolastico, con una frequenza quindicinale per i primi tre mesi e mensile nel periodo successivo. A questi incontri sarebbe auspicabile

partecipasse l'intero team di insegnanti, per quanto riguarda le scuole elementari e i docenti col maggior numero di ore settimanali, nel caso delle scuole medie inferiori.

La consulenza sistematica agli insegnanti deve avere diversi obiettivi: 1) informare sulle caratteristiche dell'ADHD e sul trattamento che viene proposto; 2) fornire appositi strumenti di valutazione (questionari e tabelle di osservazione) per completare i dati diagnostici; 3) mettere gli insegnanti nella condizione di potenziare le proprie risorse emotive e migliorare la relazione con l'alunno; 4) spiegare come utilizzare specifiche procedure di modificazione del comportamento all'interno della classe; 5) informare su come strutturare l'ambiente classe in base ai bisogni e alle caratteristiche dell'alunno con ADHD; 6) suggerire particolari strategie didattiche, per facilitare l'apprendimento dell'alunno con ADHD; 7) spiegare come lavorare, all'interno della classe, per migliorare la relazione tra il bambino con ADHD e i compagni.

Solamente l'ausilio di una serie di informazioni dettagliate sulle caratteristiche del disturbo consente all'insegnante di assumere un atteggiamento più costruttivo nel rapporto con il bambino. Anche nel caso degli insegnanti, le informazioni sull'ADHD permettono di ridefinire le attribuzioni: l'alunno iperattivo non si comporta così perché vuol fare impazzire le maestre, ma perché soffre di un disturbo specifico. Spesso, infatti, il docente può sentirsi minacciato nella propria immagine e nella propria autostima per le difficoltà che incontra nel contenere il comportamento dell'alunno. Questa tentazione può portare ad una progressiva diminuzione della capacità di controllare le proprie reazioni nei confronti del bambino e quindi, ad aumentare gli atteggiamenti punitivi. Se poi l'alunno manifesta frequenti comportamenti aggressivi verso i compagni, l'insegnante vivrà uno stato continuo di ansia riguardo alla sicurezza degli altri alunni. È quindi importante che lo psicologo destini parte dei primi incontri di consulenza al potenziamento delle capacità di autocontrollo emotivo degli insegnanti, prima ancora di collaborare con loro per far acquisire un maggior autocontrollo al bambino. La parte più importante della consulenza sistematica alla scuola è quella dedicata a far apprendere all'insegnante alcune tecniche di modificazione del comportamento da applicare con l'alunno con ADHD. L'apprendimento di queste procedure richiede uno stretto contatto con lo psicologo o il pedagogo e una frequente supervisione; infatti, se applicate con costanza e precisione, le tecniche di modificazione del comportamento non tarderanno a dare i loro frutti e il tempo impiegato per la loro attuazione sarà un buon investimento per l'intera classe. È necessario rilevare che la consulenza sistematica agli insegnanti ha una certa utilità se tutti gli operatori sentono di formare un team per aiutare il bambino e non si fermano ad uno sterile, quanto improduttivo, gioco di sapere e potere. Un'altra area d'intervento da considerare nell'ambito della consulenza scolastica, è quella riguardante il rapporto tra il bambino e i compagni di classe. Le strategie attuabili dagli insegnanti a questo riguardo si dovrebbero integrare con un training d'addestramento alle abilità sociali. Alcuni accorgimenti per aiutare l'alunno con ADHD a migliorare il rapporto coi compagni consistono nel: 1) rinforzare gli altri alunni quando includono il bambino con ADHD nelle loro attività; 2) programmare attività in cui il bambino con ADHD possa dare il suo contributo; 3) programmare attività nelle quali la riuscita dipende dalla cooperazione tra gli alunni; 4) quando è possibile, assegnare al bambino con ADHD incarichi di responsabilità; 5) rompere i raggruppamenti fissi tra i bambini.

### **3.1.3. Ogni terapia va adattata al bambino**

Programmare un trattamento significa soprattutto adattare la terapia in base alla situazione sociale in cui si trova inserito il paziente. Il clinico deve tenere in considerazione diversi fattori che determinano una certa scelta terapeutica, tra cui la comorbidità del bambino, la situazione familiare (in particolare il livello socio-economico e il vissuto dei genitori stessi), la

collaborazione con la scuola, la possibilità per i genitori di recarsi frequentemente presso il servizio di riferimento.

Per quanto riguarda il problema della comorbidità, è necessario suddividere le problematiche emotive (ansia o depressione) da quelle cognitive (disturbi di apprendimento, livello intellettivo ai limiti della norma) o comportamentali (compresenza di aggressività o disturbi della condotta). Se il problema riguardasse “solo” i sintomi (e anche in misura non troppo severa) un modesto uso del farmaco supportato da una consulenza sistematica a genitori e insegnanti probabilmente riuscirebbe ad arginare la situazione. Il bambino potrebbe avere un buon inserimento nel proprio ambiente di vita e gli adulti non vivrebbero più forti situazioni di stress. Questo è il caso meno problematico e anche il meno frequente. Molto più frequenti sono le situazioni in cui oltre ai sintomi dell'ADHD si presentano associati altri disturbi. Quando i problemi riguardano soprattutto la sfera emotiva è opportuno integrare il trattamento con un percorso terapeutico per il bambino, lavorando in particolare sulla gestione delle emozioni e sullo sviluppo di risposte comportamentali alternative a vissuti negativi di ansia o di depressione. Contemporaneamente i genitori e gli insegnanti dovrebbero essere formati in modo più specifico sulle problematiche emotive del ragazzo. Se, oltre all'ADHD, si osservano comportamenti oppositivi o aggressivi, la formazione dei genitori e degli insegnanti diventa prioritaria visto che questi si trovano spesso nella condizione di non saper affrontare le infrazioni alle regole e reagire alle frequenti provocazioni. Nel caso, infine, di compresenza di altri disordini cognitivi (disturbi di apprendimento o livelli intellettivi ai limiti inferiori della norma) è necessario accompagnare un training specifico su alcune abilità scolastiche (lettura, scrittura, soluzione di problemi aritmetici, comprensione del testo, studio). Non si tratta semplicemente di fare lezioni di ripasso ma di proporre modalità alternative per affrontare compiti cognitivi che per il bambino sono di difficile esecuzione. In ambito psicopedagogico ci sono numerose proposte di training riabilitativi su specifici aspetti cognitivi che causano ritardi di apprendimento scolastico.

Anche le caratteristiche genitoriali determinano la tipologia di intervento multimodale. Spesso i familiari presentano problemi relazionali non direttamente conseguenti alle difficoltà create dal figlio ADHD, in questo caso non è opportuno confondere il *parent training* con una terapia familiare: il primo mira esclusivamente a fornire ai genitori gli strumenti per la gestione e l'educazione del bambino, la seconda, invece, può prendere in esame tutte le problematiche derivanti da un rapporto coniugale conflittuale. Il grado di coinvolgimento dei genitori nel trattamento dei bambini con ADHD dipende anche dal livello di comprensione: genitori di basso livello socio-culturale non riusciranno ad usufruire pienamente di un *parent training*; perciò diventa molto più utile lavorare più direttamente con la scuola, ed eventualmente con il ragazzo, se anch'egli non presenta livelli intellettivi ai limiti inferiori della norma. Proprio nei casi in cui la famiglia non ha le risorse per usufruire di un intervento psico-educativo, l'uso dei farmaci può essere di notevole aiuto, visto che questi richiedono una partecipazione ridotta della famiglia, dal punto di vista psicologico.

Come già accennato, anche la scuola ha un ruolo fondamentale in questo processo terapeutico; molto spesso insegnanti comprensivi e sensibili sono in grado di favorire un buon esito del trattamento. Il terapeuta deve essere in grado di riconoscere la qualità di questo rapporto e lavorare sensibilmente per fare in modo che si evitino reciproche colpevolizzazioni tra insegnanti e genitori e si strutturi almeno un clima di collaborazione e reciproco rispetto. Nel caso in cui quest'obiettivo sembra molto difficile da raggiungere è necessario considerare la possibilità di fare riunioni con la contemporanea presenza dei genitori e degli insegnanti, al fine di stabilire e concordare obiettivi comuni, prima di procedere con interventi specifici.

## 3.2. Terapie farmacologiche

I farmaci registrati in Italia per la terapia farmacologica dell'ADHD sono il metilfenidato (scheda tecnica in Allegato 2) somministrato in base al peso corporeo, mediamente 0,3-0,6 mg/kg/dose in due-tre dosi die, e l'atomoxetina (scheda tecnica in Allegato 3) somministrata in base al peso corporeo, mediamente 1,2 mg/kg/dose in singola dose giornaliera (raramente in due dosi dimezzate).

Il farmaco di prima scelta è il metilfenidato somministrato in base al peso corporeo, mediamente 0,3-0,6 mg/kg/dose in due-tre dosi die.

### 3.2.1. Farmacologia clinica del metilfenidato

Il metilfenidato, appartiene alla classe degli psicostimolanti, e è uno dei farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) maggiormente studiati e utilizzati in età evolutiva. È considerato a tutt'oggi la terapia farmacologica di riferimento per bambini, adolescenti e adulti con ADHD. Tutti gli psicostimolanti inibiscono la ricattura (*reuptake*) sinaptica delle monoamine bloccando il trasportatore presinaptico; alcuni ne stimolano anche il rilascio dalle terminazioni sinaptiche.

#### 3.2.1.1. Meccanismi d'azione

- *Blocco del reuptake delle monoamine*

A differenza dell'amfetamina, il metilfenidato inibisce in maniera specifica i trasportatori sinaptici per la dopamina (DAT) e la noradrenalina e, come la cocaina, presenta minimi effetti sul rilascio sinaptico di monoamine e sui meccanismi d'accumulo e rilascio dalle vescicole sinaptiche. Il metilfenidato tende a rimanere legato al DAT più a lungo (ore anziché di minuti) rispetto alla cocaina: tale meccanismo è stato invocato per spiegare la minore potenzialità di dipendenza tra i due farmaci (vedi oltre). Si è comunemente ritenuto che il metilfenidato, come la cocaina e differentemente dall'amfetamina, mostrasse una maggiore affinità per il sistema dopaminergico rispetto al sistema noradrenergico. Studi recenti, condotti nell'animale da esperimento utilizzando tecniche di microdialisi cerebrale, hanno dimostrato che, in alcune aree cerebrali quali l'ippocampo, il metilfenidato a basse dosi (inefficaci a modulare la funzione dopaminergica nel nucleo accumbens) è in grado di modulare i livelli extraneuronali di noradrenalina. A dosi terapeutiche il metilfenidato e la destroamfetamina, non mostrano pressoché alcun effetto sul sistema serotoninergico. Il metilfenidato, a differenza dell'amfetamina, non è in grado di inibire l'attività delle monoaminossidasi (MAO), principali enzimi catabolici per le monoamine, non aumentando quindi i livelli sinaptici di neurotrasmettitore.

- *Modulazione dei livelli sinaptici di dopamina*

Fisiologicamente il rilascio di dopamina nello spazio sinaptico avviene sia in maniera pulsatile o "fasica" durante l'impulso nervoso che in maniera "tonica", non-pulsatile durante l'intervallo tra impulsi nervosi. I livelli extracellulari di dopamina sono regolati inoltre dalla ricattura della dopamina mediante DAT e dai recettori presinaptici (autorecettori) che, quando stimolati, bloccano l'ulteriore rilascio della dopamina da parte del neurone. Il rapido aumento dei livelli di dopamina extracellulari determinato dal rilascio fasico correlato all'impulso nervoso viene controbilanciato attraverso tre meccanismi: a) rapida diffusione della dopamina dallo spazio sinaptico (e successiva

degradazione da parte di MAO e COMPT extra neuronali), b) ricattura della dopamina da parte del DAT situato sulla membrana presinaptica, c) inibizione dell'ulteriore rilascio dovuto all'azione della dopamina sull'autorecettore.

Basse dosi di psicostimolanti sono in grado di aumentare i livelli tonici di dopamina bloccando la ricattura del neurotrasmettitore mediato da DAT. Durante il rilascio fasico impulso-dipendente, la persistenza di livelli elevati di dopamina dovuti al blocco del DAT fa sì che si attivino gli autorecettori presinaptici impedendo un ulteriore rilascio. La differenza tra livelli di dopamina basali e quelli misurabili nei millisecondi successivi allo stimolo nervoso risulta di circa 60 volte negli animali di controllo (4 vs 250mM) ma solo di 20 volte negli animali trattati con basse dosi (0.5 mg/kg) di amfetamina (25 vs 500mM). L'effetto comportamentale netto, dovuto a tale differenza, è quindi una diminuzione dell'attività motoria e piuttosto che un aumento. Animali da laboratorio in cui è disunita la sintesi di DAT di circa l'80% di animali (knock-down per il DAT) mostrano livelli extracellulari di dopamina più elevati, normale attività motoria in ambiente conosciuto ma iperattività motoria e deficit dell'adattamento (mancata diminuzione dell'attività motoria per esplorare l'ambiente) in ambienti nuovi e sconosciuti. In questi animali la somministrazione di psicostimolanti (amfetamina) è in grado di diminuire l'iperattività motoria: tale effetto permane anche a dosi che provocano iperattività e stereotipi negli animali di controllo. Ciò indica che psicostimolanti possono modulare un sistema neurotrasmettitoriale in maniera pressoché opposta a seconda dello stato funzionale del sistema. Sono in pratica in grado di attivare un sistema ipofunzionante e di deprimerlo quando risulti iperfunzionante.

– *Effetti sulle funzioni esecutive*

Negli ultimi 10 anni numerosi studi neuropsicologici e di neuroimaging hanno permesso di definire le caratteristiche anatomiche e funzionali dei circuiti neuronali dell'attenzione che possono essere suddivisi in tre sottosistemi: di allerta, di orientamento e di controllo esecutivo. Il sistema di controllo esecutivo coordina le risposte multiple e specifiche necessarie per identificare la presenza di un obiettivo, e dirigere le azioni necessarie al suo raggiungimento, attivando e inibendo specifiche attività mentali, ordinando risposte multiple e verificandone l'appropriatezza per il raggiungimento dell'obiettivo stesso. Il sistema di controllo esecutivo è localizzato in diverse aree della corteccia prefrontale, nella circonvoluzione anteriore del cingolo e comprende i nuclei della base: permette di programmare ed eseguire comportamenti indipendenti e finalizzati. Modulandoli sulla base del "quando" e "se", piuttosto che sul "che cosa" o "come". Le catecolamine modulano le funzioni di tutti questi sistemi: nell'animale da laboratorio sia dopamina che noradrenalina diminuiscono l'attività spontanea dei neuroni della corteccia frontale e la risposta a nuovi stimolazioni aspecifiche, aumentando la capacità di risposta a stimoli specifici. Nella corteccia prefrontale gli effetti della stimolazione sia noradrenergica (attivazione dei recettori  $\alpha 1$ ) che dopaminergica (attivazione dei recettori D1, e in parte dei D2) mostrano un andamento a "U rovesciata". Sia una stimolazione molto bassa che una troppo elevata (come ad esempio quella noradrenergica durante lo stress intenso) compromettono la modulazione dell'attenzione sostenuta, della inibizione delle risposte automatiche e più in generale della memoria di lavoro. La capacità degli psicostimolanti di attivare sistemi catecolaminergici ipofunzionanti, inibendo, al contrario, sistemi iperfunzionanti spiegherebbe come tali farmaci possono modulare le capacità di attenzione, autoregolazione e memoria di lavoro in individui in cui tali funzioni siano compromesse come i bambini adolescenti e adulti con ADHD, indipendentemente dal sottotipo clinico e dalle cause che abbiano determinato il disturbo.

### 3.2.3. Farmacocinetica del metilfenidato

#### 3.2.3.1. Assorbimento ed emivita

L'assorbimento gastrointestinale del metilfenidato, è rapido e pressoché completo. La somministrazione orale di metilfenidato induce un picco plasmatico dopo una-due ore con emivita di eliminazione di 3-6 ore: il farmaco inizia a mostrare la sua attività clinica dopo circa mezz'ora dalla somministrazione orale, raggiunge il picco di attività dopo un'ora, per una durata terapeutica dura circa 2-5 ore. Il metilfenidato viene quindi solitamente somministrato 2-3 volte al giorno. Esiste peraltro un'notevole variabilità di risposta clinica tra i singoli individui e l'efficacia non appare correlata con i livelli plasmatici del farmaco.

#### 3.2.3.2. Metabolismo

Il metilfenidato presenta invece un rilevante metabolismo epatico (effetto di primo passaggio) dove viene idrolizzato a livello epatico prima di raggiungere il circolo. La maggior parte del farmaco viene de-esterificato ad acido ritalinico e in misura minore metabolizzato a paraidrossi-metilfenidato. Il significativo effetto di primo passaggio spiega perché la somministrazione parenterale (endovenosa o inalatoria) modifica significativamente gli effetti clinici del farmaco che divengono simili a quelli della cocaina. Non sono state messe in evidenza interazioni tra amfetamina o metilfenidato e i farmaci che interferiscono con il sistema degli enzimi microsomiali epatici quali gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina.

#### 3.2.3.3. Enantiomeri

Il metilfenidato è una amina secondaria con due atomi di carbonio asimmetrici. Può quindi esistere in quattro forme isomeriche: d-treo, l-treo, d-eritro e l-eritro. Inizialmente il metilfenidato in commercio era costituito per l'80% da dl-eritro e per il 20 % da dl-treo. Poiché solo gli isomeri treo sono attivi, le preparazioni attualmente in commercio non contengono più forme eritro- responsabili invece degli effetti cardiovascolari. Poiché il metilfenidato subisce un intenso metabolismo al primo passaggio epatico, i derivati idrossilati potrebbero presentare una significativa stereospecificità nel modulare sia efficacia clinica che gli effetti indesiderati. Nel ratto l'isomero d-treo risulta più potente rispetto alla forma l-treo nell'indurre iperattività motoria e inibizione del *reuptake* di dopamina e noradrenalina. Recentemente è stata presentata alla *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di una preparazione di d-treo metilfenidato. Studi preliminari indicano che tale preparazione mostra una durata d'azione di 8-12 ore e non presenta effetto *rebound* da fine dose.

#### 3.2.3.4. Effetti collaterali e controindicazioni degli psicostimolanti

Gli effetti collaterali associati all'uso del metilfenidato sono comuni a tutti gli psicostimolanti, sono in genere di modesta entità, gestibili da parte del pediatra o del medico di famiglia. I più comuni sono diminuzione di appetito, insonnia ed epigastralgie: l'insonnia può essere prevenuta evitando le somministrazioni serali, la mancanza di appetito e i disturbi gastrointestinali somministrando il farmaco dopo i pasti. Quando il farmaco è somministrato correttamente, perdita di peso o ritardo dell'accrescimento, cefalea e dolori addominali sono rari, temporanei e raramente impongono la modifica o la sospensione della terapia. Il ritardo della crescita (sia in peso che in altezza), rilevabile in alcuni soggetti, è generalmente considerato come temporaneo, nella gran parte dei casi. Recenti studi di decorso suggeriscono, però, differenze significative nelle curve di crescita di bambini ADHD trattati con

psicostimolanti per almeno 24 mesi rispetto a quelli che non avevano mai assunto psicostimolanti, suggerendo l'opportunità di un attento controllo degli indici di crescita dei bambini in terapia protratta con metilfenidato. Gli psicostimolanti possono anche indurre o peggiorare movimenti involontari, tic e idee ossessive: occorre peraltro considerare che in numerosi studi l'incidenza d'insonnia e tic non è risultata superiore a quella riscontrata con placebo.

*Il metilfenidato può indurre palpitazioni, aritmie, cianosi, tachicardia.* Sono stati riportati alcuni casi di arterite cerebrale (Anders, 2006; Trugman, 1988) e sette casi documentati di morte improvvisa in bambini che assumevano metilfenidato (FDA, 2005) pari a 1 su 10 milioni di prescrizioni (prevalenza non significativamente diversa da quella della morte improvvisa spontanea). Poiché nei casi di morte improvvisa da amfetamina sono state riportate concomitanti anomalie strutturali del sistema cardiovascolare (es. origine anomala o stenosi congenita dell'arteria coronarica, ipertrofia valvolare o miocardica) ovvero storia familiare di aritmie ventricolari, un'attenta raccolta anamnestica comprendete storia familiare di patologia cardiovascolare precoce o episodi sincopali durante esercizio fisico (nel caso, consultare il cardiologo), dovrebbe sempre precedere la prescrizione degli psicostimolanti. *L'ECG deve essere eseguito prima dell'inizio della terapia farmacologica per escludere alterazioni del tracciato clinicamente silenti.*

Gli psicostimolanti possono indurre variazioni rapide del tono dell'umore (disforia) con aumento o diminuzione dell'eloquio, ansia, irritabilità, talvolta appiattimento affettivo. Questi sintomi sono più frequenti negli adulti che assumono psicostimolanti; nei bambini, dosi elevate di farmaco possono indurre, paradossalmente, sedazione e diminuzione delle capacità d'apprendimento. Occorre peraltro considerare che tale bassa incidenza di effetti collaterali emerge da studi a breve termine anche se su un elevato numero complessivo di bambini: gli studi di tossicità a lungo termine (anni) sono ancora limitati.

### 3.2.3.5. Tossicologia

Studi di tossicità animale hanno mostrato come alte dosi di stimolanti (25 mg/kg di amfetamine s.c. nel ratto vs 0,3-0,5 mg/kg nel bambino) possono indurre alterazioni dei terminali serotonergici e dopaminergici in aree specifiche dell'SNC. Altre evidenze mostrano che, almeno negli animali adulti, tali alterazioni sono rapidamente reversibili. Recentemente è stato dimostrato che dosi simili a quelle utilizzate in clinica (2 mg/kg) di metilfenidato somministrate per lungo tempo per via orale possono causare in animali molto giovani (prepuberi), ma non in animali adulti, una diminuzione persistente (mesi) e selettiva della densità dei DAT a livello striatale. Il significato clinico di questo dato è ancora controverso.

Altri studi mostrano che dosi elevate (oltre 40mg/kg per due anni) di metilfenidato possono indurre tumori epatici nei roditori (Dunnick & Hailey, 1995), ma tale evenienza non è mai stata riferita nell'uomo. L'*NIH Consensus Statement* sull'ADHD suggerisce cautela nell'uso di dosi estremamente alte di psicostimolanti indicando peraltro che dosi circa trenta volte superiori a quelle utilizzate nei bambini (intossicazione grave) potrebbero produrre tali effetti tossici (NIH, 1998).

### 3.2.3.6. Potenziale d'abuso

Nei bambini, gli effetti terapeutici degli psicostimolanti non diminuiscono con l'uso prolungato, l'abuso e la dipendenza sono praticamente inesistenti. Ciononostante, il numero elevato di bambini e adolescenti con ADHD che assumono psicostimolanti per periodi prolungati ha stimolato numerosi studi per verificarne, nell'animale da esperimento, il potenziale di abuso.

Nei roditori, una delle conseguenze della somministrazione ripetuta di sostanze amfetamino-simili è costituito dall'incremento di alcuni comportamenti indotti da stimolanti (attività motoria, attività esploratoria anche in ambiente conosciuto, stereotipie) in risposta a somministrazioni ripetute. Tale aumento, che tende a persistere anche dopo periodi prolungati di astinenza, viene definito sensibilizzazione comportamentale ed è stato suggerito che tale processo possa essere implicato nello sviluppo della dipendenza. Lo sviluppo della *sensibilizzazione comportamentale* è stato estensivamente dimostrato per somministrazioni di dosi medio-alte di amfetamina e cocaina; al contrario pochi studi hanno misurato gli effetti di somministrazioni ripetute di metilfenidato e i risultati di questi studi appaiono controversi.

La comparsa della sensibilizzazione da metilfenidato appare modulata da diversi fattori quali le dosi del farmaco, la via di somministrazione (orale o parenterale, si veda il paragrafo sul metabolismo), il pattern e la durata della somministrazione, il contesto ambientale in cui la somministrazione avviene: gabbia abituale o ambiente sconosciuto (*open-field*), stato di attività dell'animale (es. correlata al ciclo luce o buio). Somministrazioni parenterali ripetute di basse dosi di metilfenidato (0,5 mg/kg) possono indurre nel ratto sensibilizzazione comportamentale cui corrisponde un aumento significativo di *release* di noradrenalina nell'ippocampo (ma nessuna modificazione dei livelli extracellulari di dopamina nell'accumbens): tali effetti sono stati misurati in animali adulti, mentre non esistono studi che utilizzino la somministrazione orale in animali molto giovani.

L'estrapolazione di questi dati all'uomo, e al bambino in particolare, è difficile: esistono pochissimi studi su animali molto giovani e nessuno sui fenomeni di sensibilizzazione comportamentale in modelli animali di ADHD. Sebbene sia metilfenidato che cocaina bloccano il trasportatore per la dopamina e il metilfenidato risulti più potente della cocaina in tale azione farmacologia, studi effettuati nell'uomo mediante Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), mostrano importanti differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche tra i due composti: quando il metilfenidato viene assunto con dosi e modalità (via orale) "terapeutiche" presenta una cinetica marcatamente differente da cocaina e amfetamina assunte per via parenterale e mostra minore o nessuna capacità di indurre euforia con potenziale d'abuso significativamente inferiore (Volkow & Swanson, 2003b). Esistono alcune evidenze (rapporti di polizia) che modeste quantità di metilfenidato possono essere utilizzate in maniera illecita (per via parenterale), ma i tassi di uso illegale di metilfenidato sono molto bassi.

Una metanalisi dei dati di letteratura a tutt'oggi disponibili, indica che, indipendentemente dall'eventuale sensibilizzazione al metilfenidato, l'esposizione precoce al trattamento farmacologico di bambini con ADHD, piuttosto che favorire, previene l'abuso di sostanze psicotrope in adolescenza o in giovane età adulta (Odd Ratio 1,9) (Wilens, 2003). Possibili meccanismi di tale effetto protettivo includono: riduzione dei sintomi dell'ADHD, soprattutto dell'impulsività, miglioramento del rendimento scolastico e delle relazioni con coetanei e adulti di riferimento, possibile riduzione dell'evoluzione verso il disturbo di condotta e successivamente verso il disturbo antisociale di personalità (Taylor, 2004).

### 3.2.4. Farmacologia clinica dell'atomoxetina

L'atomoxetina, è un inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina a livello presinaptico, con minima attività sui trasportatori di altre monoamine quali dopamina o serotonina.

Poiché in corteccia cerebrale, ma non nello striato né nell'accumbens la dopamina viene ricatturata anche, se non principalmente, dal trasportatore per la noradrenalina (Carboni, 1990; Moron, 2002), il blocco del trasportatore della noradrenalina induce, in corteccia ma non in altre aree cerebrali, un aumento dei livelli extracellulari sia di noradrenalina che di dopamina



(Bymaster, 2002; Swanson, 2006). Ciò comporta una modulazione delle funzioni cognitive della corteccia prefrontale ma nessuna interferenza apparente con i sistemi dopaminergici mesolimbici (n. accumbens) con conseguente assenza di potenziale d'abuso, né con quelli mesostriatali, con assenza di interferenza sui meccanismi di regolazione del movimento involontario.

### **3.2.5. Farmacocinetica dell'atomoxetina**

#### **3.2.5.1. Assorbimento**

L'atomoxetina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale e il cibo influisce poco su tale assorbimento. La concentrazione plasmatica massima di farmaco è raggiunta dopo 1-2 ore, con un'emivita plasmatica di eliminazione di circa 5 ore. Malgrado tale breve emivita plasmatica, il farmaco esercita effetti clinici prolungati nell'arco delle 24 ore, per cui è possibile ricorrere ad un'unica somministrazione giornaliera. Dopo somministrazione ripetuta di una singola dose giornaliera è stata misurata una persistente diminuzione dei livelli plasmatici del principale metabolita cerebrale della noradrenalina (Diidrossi fenilglicole, DHPG): indicando che la ricattura della noradrenalina e quindi il suo metabolismo intraneuronale rimangono inibiti più a lungo della persistenza del farmaco nel plasma permettendo un'unica somministrazione giornaliera.

#### **3.2.5.2. Metabolismo**

L'atomoxetina si lega per il 98% alle proteine plasmatiche, ed è metabolizzata nel fegato dal citocromo P450 2D6. In caso di somministrazione contemporanea di atomoxetina con inibitori del CYP2D6, come fluoxetina, paroxetina o chinidina, il catabolismo del farmaco è più lento. Una frazione della popolazione, costituita dal 7% dei Caucasici e dal 2% degli Afro-Americani, sono caratterizzati da isoforme meno efficienti del citocromo P450 2D6 (metabolizzatori lenti). Nei metabolizzatori lenti, l'emivita di atomoxetina può arrivare a circa 20 ore, producendo picchi di concentrazione di farmaco fino a 5 volte maggiori. Sebbene di norma, a parità di dose assunta, nei metabolizzatori lenti non siano stati osservati maggiori effetti indesiderati rispetto ai metabolizzatori rapidi, particolare attenzione deve essere prestata all'associazione con altri farmaci inibitori del CYP2D6. Il principale metabolita ossidativo di atomoxetina è rappresentato da 4-idrossi-atomoxetina, che viene glucuronidata. Questo metabolita inibisce con la stessa potenza dell'atomoxetina il trasportatore della noradrenalina, ma è presente in concentrazioni molto basse nel plasma (1% della concentrazione di atomoxetina nei metabolizzatori rapidi e 0,1% della concentrazione di atomoxetina nei metabolizzatori lenti). L'atomoxetina viene escreta principalmente come 4-idrossi-atomoxetina-O-glucuronide, fondamentalmente con le urine (oltre l'80% della dose) e, in minor proporzione, nelle feci (meno del 17% della dose). Meno del 3% della dose di atomoxetina viene escreta in forma immodificata (Sauer, 2005).

#### **3.2.5.3. Risposta clinica**

L'efficacia di atomoxetina sui sintomi dell'ADHD è stata esaminata in numerosi studi clinici che hanno coinvolto più di 6000 pazienti (circa 5000 erano bambini e adolescenti). Complessivamente, tutti gli studi clinici hanno fornito l'evidenza dell'efficacia di atomoxetina, somministrata 1 o 2 volte al giorno, nel trattamento dell'ADHD. Il trattamento con atomoxetina è risultato associato ad un significativo miglioramento non solo dei sintomi cardine del disturbo ma anche del funzionamento familiare, scolastico e sociale. Ai fini della registrazione in Nord America, l'efficacia di atomoxetina sui sintomi cardine dell'ADHD è stata dimostrata in 6 trial

registrativi, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio-cieco verso placebo, in cui sono stati arruolati più di 1000 bambini e/o adolescenti (28, 31, 33, 34). Tutti e sei gli studi di efficacia presentavano un disegno simile, con durata di trattamento, compresa tra 6 e 9 settimane, con dosi (tra 0.5 e 2 mg/kg/die) e modalità di somministrazione (una o due volte al giorno) del farmaco variabili.

#### **3.2.5.4. Azione a lungo termine e opportunità di interruzione della terapia dopo un anno**

Uno studio in doppio cieco su 604 bambini e adolescenti, di età compresa tra 6 e 15 anni, condotto dall'Azienda e presentato nel dossier di registrazione, (Michelson, 2004) ha evidenziato che l'atomoxetina è statisticamente superiore al placebo nel miglioramento del quadro clinico e nel prevenire le recidive a 12 e 18 mesi (Buitelaar, 2007). In base a questi dati è possibile che molti pazienti cui sia stata somministrata atomoxetina per un anno con buoni risultati possano consolidare nel tempo tali benefici e godere di un periodo prolungato di sospensione della terapia farmacologica.

#### **3.2.5.5. Risposta in presenza di comorbidità**

In presenza di comorbidità, l'atomoxetina oltre che migliorare i sintomi di ADHD, migliora i sintomi d'ansia, sebbene con un *effect size* minore (0.50) di quello misurabile sui sintomi di ADHD, senza peggiorare sintomi depressivi (Kratochvil, 2005) od i tic vocali o motori (Allen, 2005) eventualmente associati; il miglioramento degli eventuali sintomi di oppositività/provocatorietà osservabile in corso di terapia con atomoxetina appare correlato con la magnitudine degli effetti clinici sull'ADHD (Hazell, 2006; Biederman, 2007).

##### *– Titolazione della dose e modalità di somministrazione*

La somministrazione di atomoxetina viene iniziata al dosaggio di 0,5 mg/kg/die. Tale dose dovrebbe essere mantenuta per 7 giorni, prima di essere aumentata progressivamente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose di mantenimento consigliata è di circa 1,2 mg/kg/die (in base al peso del paziente e ai dosaggi di atomoxetina disponibili). Efficacia e sicurezza dell'atomoxetina sono state valutate in modo sistematico fino a dosi totali giornaliere di 1,8 mg/kg/die (Michelson, 2001).

Per quanto esista una variabilità individuale nel tempo di risposta al trattamento, generalmente l'effetto terapeutico di atomoxetina si manifesta appieno a partire dalla 4<sup>a</sup> settimana di trattamento. Durante il primo mese, infatti, si assiste ad una riduzione dei sintomi che diviene ancora più evidente nelle settimane successive. È ipotizzabile che questa gradualità nel manifestarsi dell'effetto del farmaco, che tende a rafforzarsi progressivamente, sia dovuta al sommarsi di un'azione immediata legata a variazioni neurotrasmettitoriali a livello sinaptico, e di un'azione più lenta, che si sviluppa nel tempo, sulla regolazione recettoriale. È quindi importante che il medico spieghi al paziente e ai suoi familiari che, a differenza del metilfenidato, l'effetto di atomoxetina si manifesta in maniera graduale e progressiva e che è necessario aspettare uno-due mesi per una valutazione attendibile e definitiva della risposta.

##### *– Tollerabilità e sicurezza*

La sicurezza a breve e a lungo termine e la tollerabilità di atomoxetina, sono stati valutati, nell'ambito degli studi clinici su 3294 bambini e adolescenti con ADHD, con più di 1700 soggetti trattati per almeno 6 mesi, 1200 trattati per almeno 1 anno e 425 trattati per più di 2 anni. La maggior parte dei pazienti è stata trattata con una dose totale quotidiana che variava da 1.2 a 2.0 mg/kg/die. Un numero basso, ma significativamente maggiore di pazienti trattati con atomoxetina (4,1%), rispetto a quelli trattati con placebo (1,2%), ha

abbandonato il trattamento per la comparsa di eventi avversi. Il tasso d'interruzione dovuto alla comparsa di eventi avversi era sovrapponibile nei pazienti che assumevano il farmaco due volte al giorno (3,8%) e in quelli che lo assumevano in monosomministrazione (4,4%), nei pazienti con meno di 12 anni (6,0%), e in quelli con più di 12 anni (6,1%). Una medesima tipologia e gravità di eventi avversi è stata osservata in tutti gli studi pediatrici. Gli eventi avversi più comuni nei pazienti che assumevano atomoxetina rispetto a quelli che assumevano il placebo, comprendevano:

- *Disturbi gastrointestinali.* Nausea e vomito possono verificarsi all'inizio del trattamento. Si tratta, in genere, di effetti di entità moderata, di breve durata e che raramente sono stati causa di interruzione del trattamento durante gli studi clinici (Michelson, 2002).
- *Riduzione dell'appetito e calo ponderale.* Una percentuale di pazienti variabile, oscillante tra il 7 e il 24% secondo gli studi, riferisce una riduzione dell'appetito all'inizio del trattamento con atomoxetina, rispetto al 6-7% dei pazienti trattati con placebo (Kelsey, 2004; Weiss, 2005). L'effetto anoressizzante raggiunge il suo picco quando la dose viene incrementata, per poi diminuire con il tempo. La riduzione dell'appetito si associa ad un lieve calo ponderale che tende a limitarsi nel tempo. Gli effetti sull'appetito e sul peso sono dose-dipendenti.
- *Sonnolenza e astenia.* Questi effetti indesiderati sono stati riportati da Michelson (2002) nel 10,6% dei pazienti trattati e da Kelsey (2004) nel 14,5% e nel 9,9%, rispettivamente. Weiss *et al.* (2005) hanno riferito sonnolenza nel 17% dei pazienti trattati.
- *Effetti cardiovascolari.* Il trattamento con atomoxetina è stato associato ad un aumento statisticamente significativo ma transitorio della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. In particolare, negli studi pediatrici controllati con placebo, i pazienti trattati con atomoxetina hanno evidenziato un incremento medio della frequenza cardiaca di circa 6 battiti/minuto e un incremento medio della pressione sistolica e diastolica di circa 2 mm Hg rispetto al placebo. Effetti analoghi sulla pressione arteriosa e la frequenza cardiaca sono stati osservati nello studio di comparazione con metilfenidato, nel gruppo di soggetti trattati con tale farmaco. Non sono state osservate aritmie durante il trattamento con atomoxetina (Wernicke, 2002).

Nei metabolizzatori lenti si verificano in genere aumenti lievemente maggiori della frequenza cardiaca e cali ponderali lievemente più marcati, ma non hanno una significatività clinica rispetto ai metabolizzatori rapidi. L'effetto anoressizzante e la sonnolenza legata al trattamento possono essere limitati diminuendo la dose, somministrando il farmaco in dosi suddivise o dopo un pasto completo, oppure somministrando il farmaco la sera.

L'osservazione di pazienti inclusi in studi clinici di durata superiore a due anni indica che gli effetti collaterali riportati più frequentemente negli studi a lungo termine sono analoghi a quelli osservati negli studi in acuto e la loro incidenza tende a ridursi marcatamente dopo i primi tre mesi di trattamento.

### 3.2.5.6. Potenziale d'abuso

L'atomoxetina non modifica la funzione dopaminergica a livello del nucleo accumbens, suggerendo l'assenza di potenziale d'abuso. Ciò è stato confermato mediante studi sia su primati non umani che su consumatori non dipendenti di stimolanti. Primati non umani, cui era stato insegnato a scegliere tra acquisizione di cibo mediante leva e somministrazione

endovenosa di farmaco (cocaina, metilfenidato, amfetamina, atomoxetina, desomopramina o soluzione fisiologica), preferivano il cibo ad atomoxetina o desimipramina, ma non agli psicostimolanti. Soggetti umani abituati a riconoscere gli effetti degli psicostimolanti senza essere dipendenti, erano in grado dopo somministrazione orale in doppio cieco di riconoscere gli effetti attivanti di metilfenidato e amfetamina, senza riportarli dopo assunzione di triazolam o atomoxetina (Lile, 2006).

Per un confronto dettagliato tra le diverse opzioni di terapia farmacologica possono essere utili sia le linee guida del *National Institute for Clinical Excellence* (<http://www.nice.org.uk/Guidance/CG72>) del Servizio Sanitario Pubblico Inglese (NHS). Utili per l'inquadramento e la gestione del bambino con ADHD le linee guida dello *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*: [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/52/index.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/52/index.html).

### **3.2.5.7. Effetti indesiderati rari, potenzialmente gravi, dell'atomoxetina**

Dopo l'immissione in commercio di atomoxetina nel Regno Unito (2004), l'ente regolatorio britannico (*Medicines and Health Care Products Regulatory Agency*, MHRA) ha raccolto le segnalazioni spontanee di eventi avversi manifestatisi in persone che avevano assunto atomoxetina e le ha confrontate con le informazioni disponibili anche da altre fonti (FDA degli Stati Uniti e l'Ente Regolatorio Canadese).

Sulla base delle segnalazioni spontanee all'MHRA, oltre i più comuni eventi avversi segnalati per metilfenidato (nausea, vomito, cefalea, irritabilità e aggressività) per l'atomoxetina sono stati evidenziati anche: aritmie cardiache, insufficienza epatica acuta, convulsioni e ideazione suicidaria. Poiché al momento dell'immissione in commercio degli stimolanti i rischi dei farmaci erano stati monitorati con minor rigore rispetto alle pratiche attuali, tali eventi avversi hanno indicato l'opportunità di riconsiderare la tollerabilità anche degli stimolanti, soprattutto rispetto agli eventi avversi rari ma potenzialmente gravi sopra indicati.

### **3.2.5.8. Convulsioni**

Sebbene nessun dato degli studi preclinici, né alcuna evidenza ricavabile dagli studi clinici (dai quali erano però stati esclusi i soggetti con epilessia) suggerisse la possibilità di tale evento avverso, le convulsioni di natura epilettica sono state l'evento avverso serio riportato con maggiore frequenza (200 segnalazioni su un totale di 2.2. milioni di soggetti trattati). Sebbene molti dei casi riportati avevano precedentemente riferito convulsioni o assumevano farmaci potenzialmente epilettogeni, in 4 casi l'assunzione di atomoxetina era correlabile all'evento. È peraltro possibile che poiché la diminuzione della soglia epilettogena è riportata tra le caratteristiche degli stimolanti individui predisposti siano stati trattati con atomoxetina.

Sia per l'atomoxetina che per il metilfenidato appare quindi di particolare importanza un'accurata anamnesi, prima della prescrizione e una particolare attenzione nel monitoraggio soprattutto sei soggetti con possibile predisposizione all'epilessia. Tali farmaci non dovrebbero essere prescritti in presenza di epilessia instabile.

### **3.2.5.9. Effetti cardiovascolari**

L'atomoxetina può indurre aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca che devono essere monitorate nel corso della terapia. L'MHRA ha ricevuto segnalazioni di un prolungamento del tratto QT dell'ECG, non tali da permettere di stabilire un legame con l'assunzione del farmaco: appare peraltro opportuna particolare attenzione in caso di somministrazione contemporanea di farmaci che possano inibire il citocromo P 450 2D6 (es. fluoxetina). Tuttavia, come per tutti gli psicostimolanti è necessaria un'attenta valutazione

anche anamnestica della storia cardiovascolare del paziente prima di intraprendere la terapia e un controllo della funzionalità cardiovascolare durante il trattamento.

Un'attenta raccolta anamnestica comprendente storia familiare di patologia cardiovascolare precoce o episodi sincopali durante esercizio fisico (nel caso consultare il cardiologo!), deve precedere la prescrizione di entrambe le classi di farmaci. L'ECG deve essere eseguito prima dell'inizio della terapia farmacologica per escludere alterazioni del tracciato clinicamente silenti e ripetuto periodicamente.

### **3.2.5.10. Tossicità epatica**

Nel 2004 sono stati riportati 2 casi di grave tossicità epatica acuta, risoltasi dopo la sospensione ma ricomparsa, in un caso, dopo ri-somministrazione. Successivamente la FDA ha ricevuto altre sei segnalazioni di casi di epatotossicità grave in soggetti trattati con atomoxetina ed ha lanciato un warning sul rischio di danno epatico causato da atomoxetina nel gennaio 2009 ([http://www.fda.gov/cder/dsn/2009\\_v2\\_no1/postmarketing.htm#atomoxetine](http://www.fda.gov/cder/dsn/2009_v2_no1/postmarketing.htm#atomoxetine)).

### **3.2.5.11. Ideazione suicidaria**

Negli ultimi anni, l'FDA ha messo a punto specifiche metodiche per valutare i comportamenti suicidari indotti da farmaci nel corso degli studi clinici, basate sulla ricerca automatica di parole riportate nelle schede cliniche degli studi (es. nella sezione "commenti dell'investigatore") riferibili a comparsa di irritabilità o ideazioni / comportamenti suicidari. In conformità a tale approccio sono stati analizzati 12 studi con atomoxetina controllati con placebo effettuati su bambini e adolescenti. Tra i 1357 pazienti pediatrici trattati con atomoxetina sono stati identificati 6 casi di eventi correlati a comportamento suicidario (di cui un caso di tentativo di suicidio e cinque casi di ideazione suicidaria); nessuno di tali eventi è stato rilevato nei soggetti che avevano assunto placebo. Questi numeri corrispondono ad una frequenza dello 0,44% nei pazienti trattati con atomoxetina (0,37% riguardo all'ideazione suicidaria e 0,07 per quanto riguarda il tentativo di suicidio). I bambini in cui si sono verificati questi eventi avevano un'età compresa tra 7 e 12 anni. Sebbene nessun caso di suicidio si sia verificato nei pazienti trattati con atomoxetina nel corso di studi clinici, sulla base di tali risultati è stata effettuata, in tutto il mondo, una variazione del foglietto illustrativo e del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Sono stati riportati al MHRA più di 400 casi di ideazione o comportamento suicidario in bambini e adolescenti che assumevano atomoxetina: nella maggioranza dei casi i soggetti assumevano anche altri farmaci o venivano riferite altre patologie concomitanti (soprattutto disturbi dell'umore).

È quindi necessaria una valutazione attenta dello stato psichico del bambino o dell'adolescente prima della prescrizione (sia di atomoxetina che di psicostimolanti) e durante il follow-up.

In conformità a quanto sopra riportato, appare evidente che la decisione di intraprendere la terapia farmacologica deve basarsi sulla attenta valutazione dei rischi sia della prescrizione farmacologica (eventi avversi) che della non prescrizione: aggravamento progressivo della psicopatologia in atto con diminuzione significativa delle capacità di inserimento scolastico, lavorativo, familiare e di "interazione globale", aggravamento delle eventuali comorbidità, evoluzione sfavorevole verso altra psicopatologia quale disturbo antisociale di personalità o disturbi da abuso di sostanza, ecc.

Qualora si decida per la prescrizione farmacologica, le ultime Linee Guida Europee (Banachewski *et al.* 2006) raccomandano:

*Prima della prescrizione sia di atomoxetina che di metilfenidato:*

- effettuare accurato esame fisico
- verificare la possibilità di un'anamnesi personale positiva per epilessia
- valutare tutta la possibile psicopatologia (inclusa suicidalità)
- considerare il rischio cardiovascolare:
  - cardiopatie strutturali (talvolta difficilmente riferibili o evidenziabili)
  - anamnesi familiare positiva per cardiopatia ad esordio precoce
  - indagare sempre su possibili sincopi durante esercizio fisico.

*Durante il monitoraggio:*

- indagare sulla comparsa di:
  - convulsioni
  - irregolarità cardiache (palpitazioni, sincope ecc.)
  - segni di danno epatico (es. sintomi simil-influenzali)
  - irritabilità e ideazione o comportamenti suicidari
- effettuare sempre ECG prima dell'inizio della terapia farmacologica e periodicamente ogni sei mesi.
- effettuare il dosaggio degli enzimi epatici prima dell'inizio della somministrazione del farmaco e ad intervalli regolari durante la terapia.

### **3.2.6 Altre terapie farmacologiche**

Gli antidepressivi triciclici, gli SSRI, gli antipsicotici, i neurolettici, le benzodiazepine e altri farmaci ad azione sull'SNC vengono talora utilizzati nella terapia farmacologica di soggetti affetti da ADHD. In genere si tratta di casi di comorbidità in cui è necessario associare agli psicostimolanti, farmaci elettivi per l'ADHD, altre sostanze specifiche per le patologie associate all'ADHD.

## **3.3. Terapie combinate**

Lo studio MTS condotto dal NIH ha dimostrato che i migliori risultati nella terapia dell'ADHD si ottengono con la terapia combinata (psico-comportamentale e farmacologica). Qualora la sola terapia psico-comportamentale non fosse sufficiente per il trattamento della sindrome, andrebbe attuata la terapia combinata, farmacologica e psico-comportamentale.

## BIBLIOGRAFIA

*Si riportano i principali lavori scientifici consultati dal Comitato Scientifico del Registro Italiano ADHD nella stesura del presente protocollo.*

- Achenbach TM, Rescorla LA. *Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families; 2001.
- Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, *et al.* Atomoxetine treatment in children and adolescent with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005;65:1941-9.
- American Academy of Pediatrics. *The classification of child and adolescent mental diagnoses in primary care. Diagnostic and statistical manual for primary care (DSM-PC), child and adolescent version*. Elk Grove Villane, IL: American Academy of Pediatrics; 1996.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Anders T, Sharfstein S. ADHD Drugs and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2006;354(21):2296-8.
- Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, *et al.* Long-acting medications for the hyperkinetic disorders: A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15:476-95.
- Biancardi A, Nicoletti C. *Batteria per la discalculia evolutiva*. Torino: Omega Edizioni; 2005.
- Biederman J, Spencer TJ, Newcorn JH, Gao H, Milton DR, Feldman PD, Witte MM. Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD: a meta-analysis of controlled clinical trial data. *Psychopharmacology*. 2007;190:31-41.
- Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, Faries DE, Zhang S, Biederman J. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biol Psychiatry* 2007;61:694-9.
- Busnelli C, Dall'Aglio E, Faina P. *Questionario scala d'ansia per l'età evolutiva*. Firenze: OS-Organizzazioni Speciali; 1974.
- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:699-711.
- Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G. Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular concentration in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem* 1990;55:1067-70.
- Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Ebstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998;25:257-68.
- Cornoldi C, Colpo G. *Prove di lettura MT per la scuola elementare – 2*. Firenze: OS-Organizzazioni Speciali; 1998.
- Cornoldi C, Lucangeli D, Bellina M. *Test AC-MT 6-11*. Trento: Erickson; 2001.
- Dunnick JK, Hailey JR. Experimental studies on the long-term effects of methylphenidate hydrochloride, *Toxicology* 1995;103:77-84.
- DuPaul G. Parent and teacher ratings of ADHD symptoms: Psychometric properties in a community-based sample. *J Clin Child Psychol* 1991;20:245-53.
- Gallucci F, Bird HR, Berardi C, Gallai V, Pfanner P, Weinberg A. Symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in an Italian school sample: findings of a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:1051-8.
- Green M, Wong M, Atkins D, Taylor J, Feinleib M. *Diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder*.

- Rockville, MA: Agency for Healthcare Policy and Research; 1999.
- Guy W. CGI, Clinical Global Impression. In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised*. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare; 1967.
- Hazell P, Zhang S, Wolanczyk T, Barton J, Johnson M, Zuddas A, Danckaerts M, Ladikos A, Benn D, Yoran-Hegesh R, Zeiner P, Michelson D. Comorbid ODD and the risk of relapse during 9 months of atomoxetina treatment for ADHD. *Eur Child and Adolescent Psychiatry* 2006;15:105-10.
- Kaufman J, Birmaher B, Rao U, Ryan N. *Test K-SADS-PL*. Trento: Erickson; 2004.
- Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, *et al*. Once-daily atomoxetina treatment for children with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder, including an assessment of evening and morning behavior: A double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004;114 e1-e8.
- Kovacs M. *Children's Depression Inventory Manual*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems, Inc; 1992.
- Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE, Duesenberg D, Emslie GJ, Quintana H, Sarkis EH, Wagner KD, Gao HT, Michelson D, Biederman J. Atomoxetina alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44 915-24.
- Lile JA, Stoops WW, Durell TM, Glaser PE, Rush CR. Discriminative-stimulus, self-reported, performance, and cardiovascular effects of atomoxetina in methylphenidate-trained humans. *Exp Clin Psychopharmacol* 2006;14:136-47.
- Lord J, Paisley S. *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate for hyperactivity in childhood. Version 2*. London: National Institute for Clinical Excellence; 2000.
- March JS, Parker JD, Sullivan K, Stallings P, Conners CK. The multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC): factor structure, reliability, and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(4):554-65.
- Marzocchi GM, Cornoldi C. Una scala di facile uso per l'individuazione di comportamenti problematici dei bambini con deficit di attenzione e iperattività. *Psicologia Clinica dello Sviluppo* 2000;4:43-61.
- Marzocchi GM, Oosterlaan J, De Meo T, Di Pietro M, Pezzica S, Ancilletta B, Sergeant J, Zuddas A. Comportamenti di disattenzione, iperattività e oppositività secondo i genitori: un questionario per la valutazione dei comportamenti dirompenti (SCOD-G) in età evolutiva. *Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza* 2003;70:19-28.
- Marzocchi GM, Oosterlaan J, De Meo T, Di Pietro M, Pezzica S, Cavolina P, Sergeant J, Zuddas A. Scala di valutazione dei Comportamenti Dirompenti per insegnanti (SCOD-I): validazione e standardizzazione di un questionario per la valutazione dei comportamenti dirompenti a scuola. *Giornale di Neuropsichiatria Età Evolutiva* 2001;21:378-93.
- Masi G, Zuddas A. (Ed.). Linee Guida per il disturbo da deficit attentivo con Iperattività (ADHD) in età evolutiva. I: Diagnosi e la terapia farmacologia. *Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva* 2004;24(suppl.1):41-87.
- Michelson D, Allen AJ, Busner J *et al*. Once-daily atomoxetina treatment for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1896-1901.
- Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, *et al*. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:896-904.
- Michelson D, Faries D, Wernicke J, *et al*. Atomoxetina in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001;108:e83.
- Morón JA, Brockington A, Wise R, Rocha B, Hope B. Dopamine uptake through the NET in brain regions with low levels of the DAT: Evidence from knockout mouse lines. *Journal of Neuroscience* 2002;22(2):389-95.



- MTA Cooperative Group, National Institute of Mental Health. Multimodal treatment study of ADHD follow-up: 24 month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;113:754-61.
- Mugnaini D, Masi G, Brovedani P, Chelazzi C, Matas M, Romagnoli C, Zuddas A Teacher reports of ADHD symptoms in Italian children at the end of first grade. *Eur Psychiatry* 2006;21:419-26.
- NIH National Institute of Health. Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *NIH Consensus Statement Online* 1998;16(2):1-37.
- Nobile M, Alberti B, Zuddas A. *CASS: L. Conners Rating Scales – Revised. Versione per adolescenti - Forma estesa. Profilo clinico*. Firenze: Giunti O.S. Organizzazioni Speciali; 2007.
- Pelham WE, Gangy EM, Greenslade KE, Milich R. Teacher ratings of DSM-III-R symptoms for the disruptive behavior disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:210-8.
- Pillow DR, Pelham WE, Hoza B, Molina BSG, Stultz CH. Confirmatory factor analyses examining attention deficit hyperactivity disorder symptoms and other childhood disruptive behaviors. *J Abnorm Child Psychol* 1998;26:293-309.
- Sartori G, Tressoldi PE, Job R. *Batteria per la valutazione della dislessia e della disortografia in età evolutiva*. Firenze: OS - Organizzazioni Speciali; 1995.
- Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(6):571-90.
- Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, *et al*. Clinical relevance of the primary findings of the MTA; success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:168-79.
- Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, Katner J, Svensson KA, Bymaster FP. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology* 2006;50:755-60.
- Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Zuddas A. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13(Suppl 1):I7-I30.
- Taylor E, Sergeant J, Dopfner M, *et al*. Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. European Society for Child and Adolescent Psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1998;7:184-200.
- Trugman JM. Cerebral arteritis and oral methylphenidate. *Lancet* 1988;1:2584-5.
- Volkow ND, Swanson JM What are the long-term effects of methylphenidate treatment? *Biological Psychiatry* 2003a;54(12):1307-09.
- Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 2003b;160:1909-18.
- Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, *et al*. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:647-55.
- Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl.12):50-5.
- Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003;111:179-85.
- World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems, Tenth revision, Vol 3*. Geneva; World Health Organization; 1994.
- Zuddas A, Marzocchi GM, Oosterlaan J, Cavolina P, Ancilletta B, Sergeant JA. Factor structure and cultural aspects of Disruptive Behaviour Disorders symptoms in Italian children. *European Psychiatry* 2006;21:410-8.



## **PARTE II**

### **Procedure Operative Standard del Registro nazionale dell'ADHD**



## Obiettivi del Registro

- Monitorare l'uso dei farmaci per l'ADHD: metilfenidato e atomoxetina.
- Verificare la sicurezza, il beneficio e la compliance alla terapia con metilfenidato o atomoxetina, da soli e in associazione ad altri interventi terapeutici (farmacologici e non farmacologici), a medio e lungo termine, nel soggetto affetto da ADHD.

## Struttura del Registro

Coorte aperta. Registro nazionale: partecipano tutte le Regioni (Centri di riferimento, Servizi di Neuropsichiatria infantile, Pediatri di libera scelta).

## Periodo di attività del Registro

La prima valutazione degli *outcomes* sarà fatta dopo 12 mesi dall'attivazione del Registro e la successiva dopo 24 mesi.

## Popolazione di riferimento

Bambini e ragazzi di età compresa tra 6 e 18 anni con diagnosi di ADHD e indicazione d'uso al metilfenidato o all'atomoxetina da parte dei Centri di riferimento (Vedi Protocollo diagnostico).

## Procedure

Il servizio territoriale di neuropsichiatria infantile formula la diagnosi (Figura 1) e predispone le opportune strategie terapeutiche non farmacologiche. Qualora venga ritenuta opportuna la prescrizione del metilfenidato o di atomoxetina (o per eventuale approfondimento diagnostico) i pazienti vengono inviati ai Centri di Riferimento.

La valutazione della somministrabilità del farmaco, previa eventuale conferma della diagnosi <sup>(\*)</sup> deve essere effettuata dal medico specialista in neuropsichiatria infantile del Centro di Riferimento, per il Metilfenidato, in ambiente clinico (DH o ambulatorio dotato di strumentazione di primo soccorso e rianimazione) dove verrà testata la tollerabilità della prima dose standard (0,3-0,5 mg/kg/unica dose) con monitoraggio dei parametri vitali e osservazione clinica e/o testologica del bambino. È richiesta, per la prima somministrazione del farmaco, anche la presenza di almeno un infermiere. L'atomoxetina sarà somministrata partendo dalla dose di 0,5 mg/kg/die con incrementi settimanali fino alla dose standard di 1,2 mg/kg/die.

---

<sup>(\*)</sup> Strumenti raccomandati per la diagnosi o la conferma diagnostica. Per tutti i pazienti la valutazione diagnostica clinica deve essere integrata da:

- Intervista diagnostica semistrutturata *K-SADS-PL*, *PICS IV* o altro;
- Scala di valutazione dei sintomi dell'ADHD e dei sintomi di disturbo dirompente del comportamento *rating scale* o *SNAP-IV*, *CGI-ADHD-S* o altro;
- Questionario per i genitori e per gli insegnanti *CPS* o *CBCL* o altro;
- Valutazione livello cognitivo *WISC-R* o altro;
- Valutazione delle abilità di lettura e calcolo *Prove MT*, *batteria dislessia, matematiche*;
- Scale di autovalutazione per ansia e depressione *MASC* e *CDI*;
- Altro criterio clinico documentato.

I centri di riferimento si dovranno far carico del protocollo diagnostico dei pazienti che non abbiano effettuato tale iter. Il protocollo diagnostico richiede almeno due operatori (neuropsichiatra infantile, psicologo). Questo *team* viene integrato da psicopedagogo/educatore professionale dove presente.

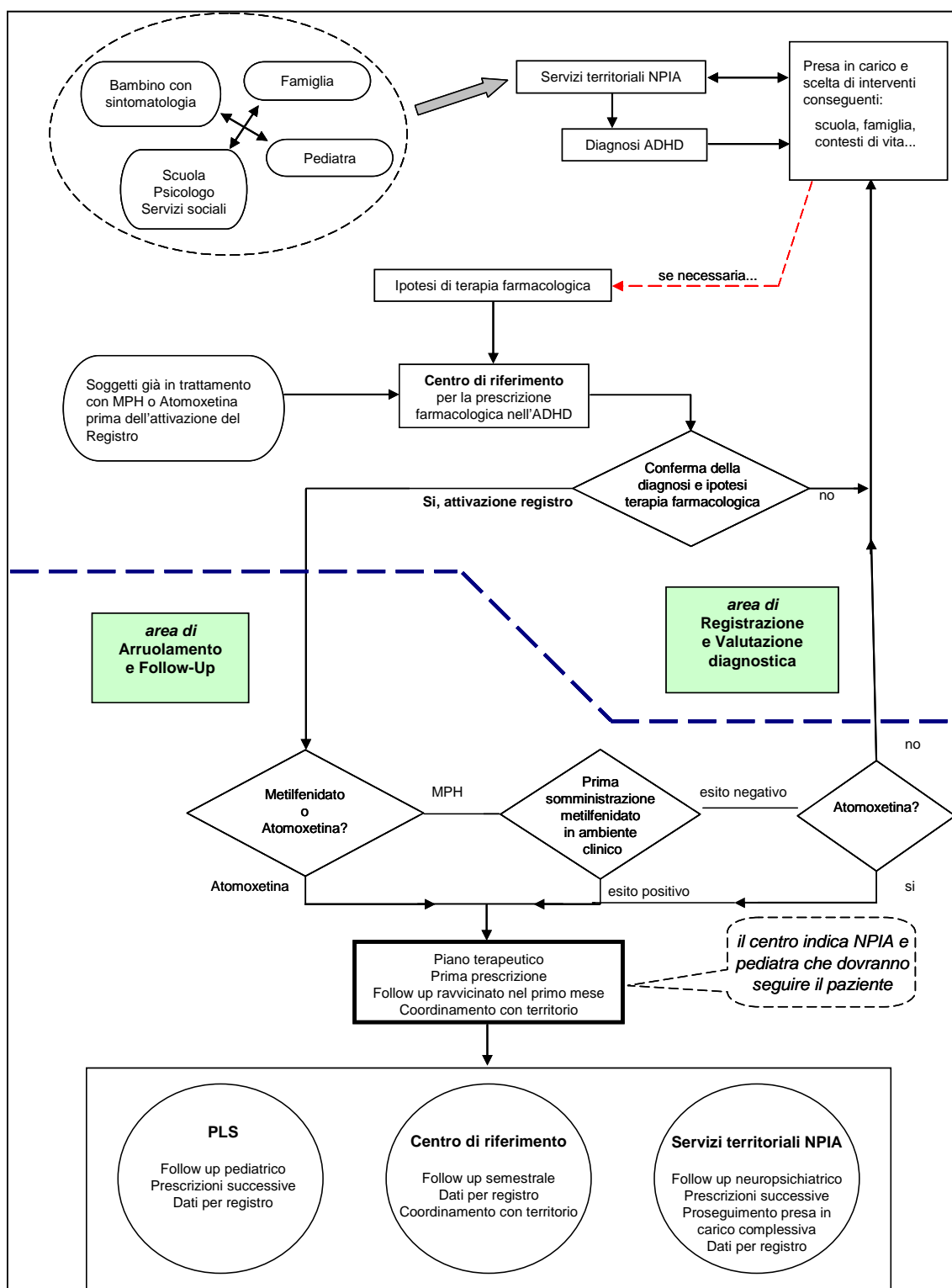


Figura 1. ADHD flow chart

## Consenso

L'accettazione della terapia farmacologica e il trattamento dei dati personali inseriti nel Registro nazionale dell'ADHD deve a sua volta essere autorizzato con consenso informato (Allegato 1).

## Trattamenti

### Terapia farmacologica

#### – *Metilfenidato*

Va somministrato in base al peso corporeo, mediamente 0,3-0,6 mg/kg/dose in due-tre dosi/die in base ad un programma terapeutico di durata semestrale, eventualmente rinnovabile dopo rivalutazione del caso. Ad esempio, per un bambino di 25 Kg di peso, la singola dose è compresa tra 7,5 mg (pari a  $\frac{3}{4}$  di compressa) e 15 mg (pari a una compressa e  $\frac{1}{2}$ ) (Allegato 2).

#### – *Atomoxetina*

L'atomoxetina deve essere somministrata inizialmente ad una dose totale giornaliera di circa 0,5mg/kg<sup>(\*)</sup>. La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni, prima di aumentare progressivamente la dose, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. Si può sulla base del giudizio clinico di efficacia e tollerabilità passare ad un dosaggio intermedio di circa 0,8 mg/kg/die, oppure direttamente alla dose di mantenimento consigliata, che è di circa 1,2mg/kg/die. Dosi superiori a 1,2 mg/kg/die non hanno dimostrato benefici ulteriori sulla base degli studi controllati, ma possono, sulla base del giudizio clinico essere valutate in casi specifici (es. 1,5 mg/kg/die). Non è stata sistematicamente valutata la sicurezza di dosi singole superiori a 1,8 mg/kg/die e di dosi totali giornaliere superiori a 1,8mg/kg. La somministrazione dovrebbe essere in una singola dose, al mattino o alla sera. Solo in caso di problemi di tollerabilità la dose può essere frazionata in due somministrazioni. Le formulazioni disponibili sono di 10, 18, 25, 40 e 60 mg (Allegato 3).

### Terapia farmacologica o combinata

La prima prescrizione del metilfenidato o dell'atomoxetina vengono effettuate dal medico specialista di neuropsichiatria infantile del Centro Regionale di riferimento (Piano terapeutico), che per almeno il primo mese ne valuterà efficacia e tollerabilità, su richiesta del NPI del servizio territoriale che pone la diagnosi e gestisce la presa in carico globale. È necessario un controllo clinico alla prima e alla quarta settimana per confermare la prescrizione: in caso di mancata risposta clinica (inefficacia) la somministrazione del farmaco viene interrotta. Successivamente le prescrizioni potranno essere effettuate dal NPI delle strutture territoriali o dal Pediatra di Famiglia (che andrà sempre tenuto informato).

Solo per il metilfenidato la prima dose (dose test) deve essere somministrata in ambiente protetto (Ambulatorio o DH del Centro di riferimento).

Il bambino sarà ricontrollato presso il Centro di Riferimento a **6, 12, 18 e 24 mesi** e dovrà essere verificata annualmente l'opportunità di interruzione temporanea (es. mese di agosto) o definitiva della terapia.

Alle visite *mensili* di follow-up, effettuate presso NPI e/o PLS, vengono valutati:

---

(\*) Vedi la scheda tecnica della specialità commerciale.

- segni vitali
- accrescimento
- eventuali effetti indesiderati

Si raccomanda la somministrazione, a cura del NPI o del pediatra, dell'*ADHD Rating Scale* o *SNAP-IV*.

Alle visite *semestrali* presso il centro di riferimento vanno valutati:

- segni vitali
- accrescimento
- effetti indesiderati
- scala di valutazione dei sintomi dell'*ADHD* e dei sintomi di disturbo dirompente del comportamento (*ADHD Rating Scale* o *SNAP-IV*)
- questionario per genitori e per insegnanti (*Conner's Parent & Teacher RS*)
- osservazione del bambino in situazione non strutturata, colloquio, esame psichico e neurologico del bambino/adolescente
- scale di autovalutazione per ansia e depressione (*MASC* e *CDI*)
- *C-GAS* e *CGI*

Si discuterà del caso con i genitori, in particolare per le prospettive terapeutiche e la verifica degli interventi psicoeducativi.

**Tabella 1. Attività distinte per status del paziente**

Attività	NPI <sup>(*)</sup>	Pediatra	Centro
Registrazione (e 1ª visita)	X	--	X
Valutazione diagnostica e	X	--	X
Arruolamento	X	--	X
Terapia farmacologica	--	--	X
Sospensione o interruzione della terapia	--	--	/
farmacologica a causa di evento avverso	X	X	X
Scheda evento avverso ( <i>inserimento dell'evento</i> )	X	X	X
Segnalazione evento avverso ( <i>al Ministero</i> )	X	X	X
Modifica della terapia farmacologica	--	--	X
Terapia non farmacologica	X	--	--
Dose Test	--	--	X
Visite al 7° giorno e al 1° mese	--	--	X
Visite al 6°, 12°, 18° e 24° mese	X <sup>(1)</sup>	--	X <sup>(2)</sup>
Altre visite ( <i>comprese le visite extra</i> )	X	X	X

<sup>(1)</sup>: solo per le schede relative alla terapia non farmacologica

<sup>(2)</sup>: per le schede relative alla terapia farmacologica e a tutte le altre

<sup>(\*)</sup> Servizi Territoriali

## Trattamenti non farmacologici

Presso le strutture territoriali di neuropsichiatria infantile e dell'adolescenza dovranno essere continuati i pregressi interventi di presa in carico multimodale. I Centri di riferimento potranno effettuare direttamente la presa in carico per i soggetti del proprio territorio o per gruppi selezionati di pazienti.

## Compliance

È importante che il medico del centro di riferimento regionale sia a conoscenza di tutti i farmaci che il paziente ha utilizzato fino all'ingresso nel Registro. È inoltre importante consultare il medico del centro, prima di assumere qualsiasi terapia diversa da quelle previste



dal protocollo del Registro. È necessario acquisire l'informazione sul numero di giorni di effettiva assunzione della terapia.

### Effetti collaterali e eventi avversi gravi

I farmaci utilizzati possono presentare degli effetti collaterali, alcuni dei quali sono elencati in (Tabella 2). L'elenco include gli effetti collaterali più frequenti o più seri messi in relazione certa o probabile con il farmaco in studio. L'elenco completo degli effetti collaterali si trova nella scheda tecnica, contenuta nella confezione del prodotto e, in allegato, nel modulo per il consenso informato.

Atomoxetina e metilfenidato, essendo di nuova introduzione, sono sottoposti a sorveglianza di tutte le sospette reazioni avverse (attese e non attese, non gravi e gravi) per due anni dalla data di autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di monitorare adeguatamente il profilo di sicurezza.

L'attività di farmacovigilanza attiva è gestita dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'AIFA in collaborazione.

Ai familiari del bambino in trattamento farmacologico va sempre ricordato che:

*“Se Lei avesse dubbi circa i possibili ulteriori effetti collaterali può risolverli insieme al personale medico del centro che tiene in cura suo/a figlio/a”.*

### Interruzione precoce

Il trattamento potrà essere interrotto per decisione dei familiari e del bambino o del Centro di riferimento. In tal caso continuerà il follow up presso il centro di riferimento (descrizione della storia naturale della sindrome).

**Tabella 2. Sospette reazioni avverse di più frequente riscontro**

Visita di follow-up	MESE [ ][ ] Compilare a ogni visita allo scopo di monitorare il profilo di sicurezza a lungo termine					
Evenienza di SPECIFICI eventi avversi (in caso di risposta affermativa compilare la scheda di segnalazione ministeriale)	Anoressia <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Inappetenza <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Dimagrimento <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Dolori addominali <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Dispepsia <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Epigastralgia <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ
	Cefalea <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Irritabilità <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Umore instabile <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Insonnia <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Pensieri ossessivi <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Allucinazioni <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ
	Tic <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Movimenti distonici <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Vertigini <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Tachicardia <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Ipertensione <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	Ritardo di crescita <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ
Evenienza di ALTRI eventi avversi	<input type="checkbox"/> NO, <input type="checkbox"/> SÌ, completa la scheda di segnalazione ministeriale					
Cambiamento dell'esame clinico dall'ultima visita	<input type="checkbox"/> NO, <input type="checkbox"/> SÌ, specificare: [_____]					
Cambiamento o interruzione della terapia	<input type="checkbox"/> NO, <input type="checkbox"/> SÌ, specificare il motivo e compilare il modulo relativo: [_____]					

Durante la visita mensile di follow-up il pediatra o il servizio territoriale di NPI rileva gli eventuali eventi avversi verificatisi e li segnala al centro di riferimento. In caso di eventi avversi

gravi, pericolosi per la vita, la segnalazione al centro di riferimento deve essere immediata. Il centro di riferimento provvede a segnalare tutti gli eventi avversi all'Ufficio per la farmacovigilanza dell'AIFA (usare la scheda di segnalazione ministeriale)

### **Monitoring e Quality assurance**

L'ISS è responsabile della qualità e veridicità dei dati presenti nel data base centrale e presso i centri di riferimento regionali.

I centri di riferimento regionali sono responsabili della qualità e veridicità dei dati trasmessi.

Il *clinical monitoring* del Registro sarà articolato in controlli periodici, via web. Il livello massimo di errore ammesso è del 5%.

### **Data entry**

I dati relativi ad ogni bambino iscritto nel Registro saranno immessi sulla scheda di arruolamento e di follow-up presenti su un'area protetta del portale [www.iss.it](http://www.iss.it) cui i centri, i servizi di NPI e i pediatri potranno accedere mediante *userid* e *password*.

Nei casi in cui non sia disponibile un collegamento internet il CRF può essere inoltrato via fax o via posta prioritaria ai centri di riferimento regionali.

### **Audit**

Il *data warehouse* del Registro è allocato presso l'Istituto Superiore di Sanità che è anche responsabile della sua protezione e gestione. Su indicazione del Comitato Scientifico del Registro o su richiesta degli attori dello stesso possono essere svolte visite di audit.

I siti presso cui effettuare le visite saranno estratti con procedura random. Qualora si riscontrassero criticità in specifici centri verranno svolte delle visite ad hoc.

Lo staff sarà composto da rappresentanti di ciascuna istituzione coinvolta nel Registro: Comitato Scientifico, AIFA, Ministero della Salute.

Durante le visite di audit sarà esaminata tutta la documentazione e le procedure relative al Registro con un confronto incrociato tra dati immessi sul sito web e corrispettivo cartaceo.

## ALLEGATO 1

### Consenso informato

---

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA, ha approvato l'uso del metilfenidato (Ritalin) e dell'atomoxetina (Strattera) per il trattamento dell'ADHD mediante predisposizione di piani terapeutici individuali. Il Consiglio di amministrazione dell'AIFA ha deliberato in data 8 marzo 2007 l'autorizzazione all'immissione in commercio dei due farmaci. L'autorizzazione all'immissione in commercio del metilfenidato e dell'atomoxetina in Italia, dispensabili da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rende necessario, al fine di garantirne la sicurezza d'uso, il monitoraggio dell'uso di queste sostanze nella popolazione pediatrica affetta da ADHD trattata con questi farmaci da soli o con altri farmaci e con terapie non farmacologiche (trattamento multimodale). Per soddisfare questa necessità è stato istituito un Registro nazionale coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'AIFA, la Conferenza permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano.

Al fine di attivare le procedure necessarie alla predisposizione del piano terapeutico, Le chiediamo di permettere l'inserimento di suo/a figlio/a nel Registro Italiano dell'ADHD.

Il metilfenidato è uno psicostimolante che agisce sul sistema nervoso centrale modulando la quantità di dopamina e, in misura minore, di noradrenalina presenti nello spazio sinaptico, cioè nel punto di contatto tra due neuroni (cellule cerebrali). Questa azione modifica la trasmissione dei segnali tra due neuroni.

L'atomoxetina non è uno psicostimolante e agisce sul sistema nervoso centrale modulando la quantità di noradrenalina presente nello spazio sinaptico. Anche questa azione modifica la trasmissione dei segnali tra due neuroni.

Prima che Lei decida di fare partecipare suo/a figlio/a a questo Registro, desideriamo spiegarLe gli scopi di quest'ultimo, in quale maniera potrebbe essere d'aiuto a suo/a figlio/a quali siano gli eventuali rischi e cosa noi ci aspettiamo dalla partecipazione di suo/a figlio/a.

#### La partecipazione di suo/a figlio/a è volontaria

Il documento che segue contiene le informazioni che Le permettono di conoscere il Registro Italiano dell'ADHD e di sottoscrivere consapevolmente il consenso informato all'inclusione nel Registro (modulo in calce).

Prima di entrare nel merito del Registro, è importante che Lei sappia quanto segue:

- La partecipazione di suo/a figlio/a è totalmente volontaria.
- Potrà ritirare suo/a figlio/a in qualsiasi momento dal Registro.
- Sebbene tale ritiro non consentirà di proseguire il trattamento con i farmaci, ciò non pregiudicherà in alcun modo la qualità dell'assistenza routinaria ricevuta. In particolare resterà in carico alle strutture territoriali per gli interventi non farmacologici.

#### Obiettivo del registro italiano dell'ADHD

Questo Registro è disegnato per monitorare l'uso del metilfenidato (Ritalin) e dell'atomoxetina (Strattera), da solo o in associazione ad altri interventi terapeutici (farmacologici e non farmacologici), a medio e lungo termine, in soggetti affetti da ADHD.

#### Che cos'è l'ADHD?

Il disturbo da deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD) è una delle patologie neuropsichiatriche più frequenti dell'età evolutiva caratterizzata da deficit di attenzione e iperattività/impulsività. L'inattenzione (o facile distraibilità) si manifesta soprattutto come scarsa cura per i dettagli e incapacità a portare a termine le azioni intraprese: i bambini sembrano sempre avere altro in mente, evitano di svolgere attività che richiedono attenzione per i particolari o abilità organizzative, perdono frequentemente oggetti

significativi o dimenticano attività importanti. L'impulsività si manifesta come difficoltà ad organizzare azioni complesse, con tendenza al cambiamento rapido da un'attività ad un'altra e difficoltà ad aspettare il proprio turno in situazioni di gioco o di gruppo. Tale impulsività è generalmente associata all'iperattività: questi bambini vengono riferiti come "mossi da un motorino", hanno difficoltà a rispettare le regole, i tempi e gli spazi dei coetanei e a scuola hanno spesso difficoltà a rimanere seduti. I bambini con questo disturbo frequentemente presentano difficoltà scolastiche, disturbi comportamentali o disturbi specifici dell'apprendimento.

## Come si cura?

La terapia dell'ADHD si basa su un approccio multimodale che combina interventi psicosociali con terapie mediche. I genitori, gli insegnanti e lo stesso bambino devono essere coinvolti nella programmazione di un intervento terapeutico personalizzato.

Non tutti i bambini con ADHD necessitano di un trattamento farmacologico. Dopo attenta valutazione medica la decisione di usare farmaci si basa sulla severità dei sintomi, sulle capacità del bambino, dei genitori e degli operatori scolastici di gestire i problemi comportamentali sui risultati di precedenti terapie e sul consenso dei genitori.

Il trattamento farmacologico deve essere iniziato da un medico specialista nel trattamento dell'ADHD. La diagnosi deve essere effettuata secondo i criteri stabiliti dal DSM-IV o dalle linee guida dell'ICD-10.

## Possibili rischi ed effetti collaterali

I farmaci utilizzati in questo Registro sono il metilfenidato (Ritalin) e l'atomoxetina (Strattera), e, come tutti i farmaci, possono presentare degli effetti collaterali, alcuni dei quali sono elencati di seguito. L'elenco include gli effetti collaterali più frequenti o più seri in relazione certa o probabile con il farmaco. In allegato troverà l'elenco completo degli eventi avversi osservati. Di seguito riportiamo le parti salienti delle schede tecniche del metilfenidato (Ritalin) e dell'atomoxetina (Strattera). Troverà le schede integrali allegate a questo consenso informato. Le saranno utili per controllare i richiami, che troverà di seguito, a vari paragrafi esplicativi di questi due principi attivi.

### Metilfenidato (Ritalin)

Una delle classi di farmaci maggiormente utilizzate per controllare i sintomi dell'ADHD è quella degli psicostimolanti (metilfenidato, destroamfetamina, pemolina) la cui efficacia e tollerabilità sono documentate da circa 60 anni di esperienze cliniche.

Il metilfenidato migliora in maniera consistente, rapida e duratura i sintomi dell'ADHD: risultano migliorate soprattutto le capacità attentive, l'iperattività e le interazioni del bambino con i genitori, gli insegnanti e i coetanei.

#### – Controindicazioni

Ipersensibilità al metilfenidato o ad uno qualsiasi degli eccipienti del Ritalin (vedi 6.1. "Lista degli eccipienti").

È in genere controindicato in caso di:

glaucoma, alterazioni cardiache (aritmie, angina pectoris, ecc.), ipertiroidismo, tics motori o Sindrome di Tourette, Epilessia e ansia, tensione, agitazione (vedi scheda tecnica).

Sarà cura del medico prescrittore valutare se, nel singolo paziente, tali controindicazioni debbano considerarsi relative o assolute.

#### – Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

##### • Avvertenze

RITALIN non deve essere somministrato nei bambini di età inferiore ai 6 anni, poiché non sono state dimostrate la sicurezza e l'efficacia in questa fascia d'età.

In caso di uso prolungato degli stimolanti nei bambini, sono stati segnalati un moderato ritardo della crescita somatica e un lieve ritardo nello sviluppo puberale.

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

- **Precauzioni**

Il trattamento con RITALIN non è indicato in tutti i casi di disturbi dell'attenzione con iperattività, e pertanto deve essere preso in considerazione solo dopo un'attenta valutazione e un dettagliato esame delle terapie ricevute in passato. La decisione di prescrivere RITALIN si deve basare su una valutazione della gravità dei sintomi e del loro significato rispetto all'età del bambino, e non deve limitarsi alla constatazione della presenza di una o più anomalie comportamentali. Laddove questi sintomi siano associati a reazioni a stress acuti, il trattamento con RITALIN non è di solito indicato.

RITALIN deve essere usato con cautela nei pazienti epilettici poiché l'esperienza clinica ha dimostrato che in un numero ridotto di pazienti esso può causare un'aumentata frequenza degli attacchi. Se la frequenza degli attacchi aumenta, la somministrazione di RITALIN deve essere interrotta.

È richiesta cautela nei pazienti emotivamente instabili, come quelli con storie di farmacodipendenza o alcolismo, in quanto potrebbero aumentare di propria iniziativa il dosaggio.

Tutti i pazienti che assumono RITALIN, particolarmente quelli con ipertensione, devono controllare periodicamente la pressione arteriosa.

Per le interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione, gravidanza e allattamento ed effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari si rimanda alla scheda tecnica allegata.

- *Effetti collaterali*

Nei bambini gli effetti indesiderati più comuni del metilfenidato sono insonnia, disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, raramente alterazioni della funzionalità epatica), diminuzione dell'appetito, mal di testa. In genere sono modesti e facilmente gestibili: l'insonnia può essere prevenuta evitando la somministrazione del farmaco nel tardo pomeriggio, l'inappetenza e i disturbi gastrointestinali somministrando il farmaco dopo i pasti; la cefalea e i dolori addominali sono rari e temporanei.

Inoltre sono stati riportati: movimenti involontari (tics), idee ossessive, allucinazioni, variazione del tono d'umore, aumento o diminuzione dell'eloquio, ansia, eccessiva euforia, irritabilità, tristezza (disforia), vertigini.

Occasionalmente sono stati riportati effetti cardiovascolari quali palpitazioni, aritmia, cianosi e tachicardia.

Esiste qualche evidenza che il metilfenidato possa abbassare la soglia convulsiva (cioè favorire l'insorgenza di convulsioni) in persone con precedenti di convulsioni, con anomalie all'Elettroencefalogramma (EEG) in assenza di convulsioni e, anche se molto raramente, in assenza di storia di epilessia o di anomalie all'EEG.

Oltre ai precedenti, sono stati riportati effetti collaterali più gravi ma estremamente rari. Sono stati documentati sette casi di morte improvvisa (corrispondente a 1 su dieci milioni di prescrizioni) in soggetti con malformazioni cardiache e familiarità per patologie cardiovascolari.

## **ALLEGATO 2**

### **Scheda tecnica della specialità commerciale Ritalin**

---

## **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

### **1. Denominazione del medicinale**

RITALIN 10 mg compresse.

### **2. Composizione qualitativa e quantitativa**

Ogni compressa contiene 10 mg di metilfenidato cloridrato.  
Per gli eccipienti: vedi paragrafo 6.1.

### **3. Forma farmaceutica**

Compresse.

### **4. Informazioni cliniche**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Disturbi dell'attenzione con iperattività (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD, DSM-IV).

L'ADHD era noto in precedenza come sindrome dei disturbi dell'attenzione o disfunzione cerebrale minima. Altri termini usati per descrivere questa sindrome comportamentale includevano: disordini ipercinetici, danni cerebrali minimi, disfunzione cerebrale minima, disfunzione cerebrale secondaria e sindrome psico-organica nei bambini. RITALIN deve rientrare in un programma globale di trattamento che di solito comprende anche misure terapeutiche di tipo psicologico, educativo e sociale e mira a stabilizzare i bambini che presentano una sindrome comportamentale caratterizzata da distrazione di grado da moderato a severo, capacità di attenzione limitata nel tempo, iperattività, labilità emotiva e impulsività. La diagnosi dovrebbe essere fatta in base ai criteri del DSM-IV o alle linee guida ICD-10. Possono o meno essere presenti segni (lievi) neurologici non localizzati, disturbi nell'apprendimento e un EEG anormale; non necessariamente deve essere diagnosticata una disfunzione del sistema nervoso centrale.

#### *Speciali considerazioni diagnostiche per l'ADHD*

L'eziologia propria di questa sindrome è sconosciuta e non esiste un unico esame diagnostico. Una diagnosi adeguata necessita di un'indagine di tipo medico, neuropsicologico, educativo e sociale. Le caratteristiche più comunemente segnalate includono: attenzione limitata nel tempo, tendenza alla distrazione, labilità emotiva, impulsività e iperattività di grado da moderato a severo, segni neurologici secondari ed EEG anormale. Possono esservi o meno disturbi dell'apprendimento. La diagnosi si deve basare su un'anamnesi e una valutazione complete del bambino e non solo sulla presenza di una o più di queste caratteristiche. Il trattamento con farmaci non è indicato in tutti i bambini con questa sindrome. Gli stimolanti non sono indicati nei bambini con sintomi secondari a fattori ambientali (in particolare vittime di abusi) e/o con disordini psichiatrici primari, comprese le psicosi. È essenziale un idoneo programma educativo, e di solito è necessario un intervento psico-sociale. Nei casi in cui le sole misure correttive si

dimostrano insufficienti, la decisione di prescrivere uno stimolante si deve basare su una rigorosa valutazione della gravità dei sintomi nel bambino.

La prescrizione di medicinali a base di metilfenidato deve essere effettuata solo a seguito della predisposizione di un piano terapeutico proposto a conclusione di un processo diagnostico che coinvolge, a livello delle Regioni e Province Autonome, le strutture specialistiche (Centri di Riferimento) e i medici pediatri di base.

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

Il dosaggio di RITALIN deve essere personalizzato secondo le necessità cliniche e la risposta del paziente.

Nel trattamento dell'ADHD si deve fare il possibile affinché la somministrazione coincida con i periodi di maggiore stress scolastico, comportamentale e sociale.

Il trattamento con RITALIN deve iniziare con la somministrazione di una dose bassa, incrementando poi la dose ad intervalli settimanali. Si raccomanda di non superare la dose giornaliera di 60 mg.

Se dopo la titolazione della dose nell'arco di un mese i sintomi non migliorano, la somministrazione del farmaco deve essere interrotta.

Se i sintomi peggiorano o se subentrano altri eventi avversi, il dosaggio deve essere ridotto o, se necessario, il trattamento deve essere interrotto.

Se l'effetto del farmaco si esaurisce troppo presto alla sera, possono ripresentarsi i disturbi del comportamento e/o del sonno. La somministrazione serale di una minima dose di RITALIN può contribuire a risolvere questo problema. La somministrazione di RITALIN va sospesa periodicamente per valutare le condizioni del bambino. Il miglioramento può continuare anche quando la somministrazione del farmaco è temporaneamente sospesa o definitivamente interrotta.

Il trattamento con il farmaco non deve (e non necessita di) essere protratto a tempo indeterminato; solitamente può essere interrotto durante o dopo la pubertà. Tuttavia i disturbi che caratterizzano l'ADHD possono continuare in età adulta: in questi pazienti il trattamento con RITALIN può dare benefici anche dopo la pubertà.

##### **Bambini (di età uguale o superiore a 6 anni)**

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

##### **Adulti**

La dose media giornaliera è di 20-30 mg, suddivisa in 2-3 somministrazioni.

Alcuni pazienti possono necessitare di dosi giornaliere fino a 40-60 mg, mentre per altri sono sufficienti dosi giornaliere di 10-15 mg. I pazienti che non riescono a dormire se assumono il farmaco nel tardo pomeriggio dovrebbero assumere l'ultima dose prima delle ore 18.

#### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al metilfenidato o ad uno qualsiasi degli eccipienti di RITALIN (vedi 6.1. "Lista degli eccipienti").

Ansia, tensione, agitazione, ipertiroidismo, aritmie cardiache, angina pectoris grave e glaucoma.

RITALIN è inoltre controindicato nei pazienti con tic motorii, nei pazienti che abbiano fratelli o sorelle con tic e nei pazienti con diagnosi o storia familiare di sindrome di Tourette.

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedi 4.6 "Gravidanza e allattamento").

#### **4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

##### Avvertenze

RITALIN non deve essere somministrato nei bambini di età inferiore ai 6 anni, poiché non sono state dimostrate la sicurezza e l'efficacia in questa fascia d'età.

RITALIN non deve essere usato per curare forme gravi di depressione esogena o endogena. L'esperienza clinica suggerisce che RITALIN potrebbe esacerbare i disturbi comportamentali e del pensiero nei bambini psicotici.

In caso di uso prolungato degli stimolanti nei bambini, sono stati segnalati un moderato ritardo della crescita ponderale e un lieve ritardo nello sviluppo, anche se non è stata confermata una reazione causale.

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

I pazienti affetti da rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit lattosio di lattasi o sindrome da malassorbimento del glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Precauzioni

Il trattamento con RITALIN non è indicato in tutti i casi di disturbi dell'attenzione con iperattività, e pertanto deve essere preso in considerazione solo dopo una attenta valutazione e un dettagliato esame dei trattamenti assunti in passato. La decisione di prescrivere RITALIN si deve basare su una valutazione della gravità dei sintomi e del loro significato rispetto all'età del bambino, e non deve limitarsi alla constatazione della presenza di una o più anomalie comportamentali. Laddove questi sintomi siano associati a reazioni a stress acuti, il trattamento con RITALIN non è di solito indicato.

RITALIN deve essere usato con cautela nei pazienti epilettici poiché l'esperienza clinica ha dimostrato che in un numero ridotto di pazienti esso può causare un aumentata frequenza degli attacchi. Se la frequenza degli attacchi aumenta, la somministrazione di RITALIN deve essere interrotta.

È richiesta cautela nei pazienti emotivamente instabili, come quelli con storia di farmacodipendenza o alcolismo, in quanto potrebbero aumentare di propria iniziativa il dosaggio.

Tutti i pazienti che assumono RITALIN, particolarmente quelli con ipertensione, devono controllare periodicamente la pressione.

I profili di efficacia e sicurezza a lungo termine di RITALIN non sono ancora completamente conosciuti. I pazienti che richiedono una terapia a lungo termine devono quindi essere attentamente controllati e devono eseguire periodicamente controlli ematici completi, compresa la formula leucocitaria e la conta delle piastrine.

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

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

RITALIN deve essere usato con cautela nei pazienti trattati con agenti pressori e farmaci inibitori delle MAO. Gli studi farmacologici nell'uomo hanno dimostrato che RITALIN può inibire il metabolismo degli anticoagulanti cumarinici, di alcuni anticonvulsivanti (per esempio fenobarbitale, fenitoina, primidone), del fenilbutazone e degli antidepressivi triciclici. Può essere necessario ridurre il dosaggio di questi farmaci.

RITALIN può ridurre l'effetto ipotensivo della guanetidina.

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

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Non sono stati condotti studi per valutare la sicurezza dell'utilizzo del metilfenidato in donne gravide. Negli studi sugli animali non è stato osservato nessun effetto teratogeno nei ratti cui era stata somministrata una dose giornaliera di metilfenidato di 75 mg/kg, pari a 62,5 e 13,5 volte la dose massima consigliata per gli umani espressa rispettivamente in mg/kg e in mg/m<sup>2</sup>. In un altro studio, tuttavia, il metilfenidato è risultato teratogeno nei conigli cui era stata somministrata una



dose di 200 mg/kg/die, pari a 167 e 78 volte la dose massima consigliata per gli umani, espressa rispettivamente in mg/kg e in mg/m<sup>2</sup>.

RITALIN non deve essere somministrato alle donne in gravidanza se non in casi in cui i benefici potenziali siano maggiori del rischio potenziale per il feto.

Non è noto se il principio attivo di RITALIN e/o i relativi metaboliti passino nel latte materno, ma per motivi di sicurezza le madri che allattano non devono assumere RITALIN.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

RITALIN può causare capogiri e torpore. Si consiglia quindi di prestare attenzione durante la guida e l'uso di macchinari o quando si intraprendono altre attività potenzialmente pericolose.

#### 4.8. Effetti indesiderati

*Stima della frequenza: Molto frequente:  $\geq 10\%$ ; Frequente:  $\geq 1\% - < 10\%$ ; Non frequente:  $\geq 0,1\% - < 1\%$ ; Raro:  $\geq 0,01\% - < 0,1\%$ ; Molto raro:  $< 0,01\%$*

Nervosismo e insonnia sono reazioni avverse molto frequenti. Si presentano all'inizio del trattamento ma possono essere solitamente controllate riducendo il dosaggio e/o saltando la dose pomeridiana o serale. Una diminuzione dell'appetito è inoltre una reazione frequente ma solitamente transitoria.

Sistema nervoso centrale e periferico

*Frequente:* cefalea, torpore, capogiri, discinesia.

*Raro:* difficoltà nella messa a fuoco e visione sfocata.

*Molto raro:* iperattività, convulsioni, crampi muscolari, movimenti coreo-atetoidi, tic o esacerbazione di tic preesistenti e sindrome di Tourette, psicosi tossiche (a volte con allucinazioni visive e tattili), depressione dell'umore transitoria, arteriti e/o occlusioni cerebrali.

Ci sono state segnalazioni molto rare e poco documentate di Sindrome Neurolettica Maligna. Nella maggior parte dei casi i pazienti stavano già assumendo altri farmaci. Non è certo quale ruolo abbia avuto RITALIN in questi casi.

##### **Sistema cardiovascolare**

*Frequente:* tachicardia, palpitazioni, aritmie, alterazione della pressione sanguigna e del battito cardiaco (solitamente in aumento).

*Raro:* angina pectoris.

##### **Tratto gastrointestinale**

*Frequente:* dolori addominali, nausea, vomito. Questi sintomi si verificano di solito all'inizio del trattamento e possono essere alleviati assumendo contemporaneamente del cibo. Secchezza delle fauci.

*Molto raro:* alterazione della funzionalità epatica, a partire da un aumento della transaminasi sino ad arrivare al coma epatico.

##### **Pelle e annessi cutanei**

*Frequente:* rash, prurito, orticaria, febbre, artralgia, alopecia.

*Molto raro:* porpora trombocitopenica, dermatite esfoliativa, eritema multiforme.

##### **Sangue**

*Molto raro:* leucopenia, trombocitopenia, anemia.

##### **Varie**

*Raro:* moderato ritardo della crescita ponderale e lieve ritardo nello sviluppo in caso di uso prolungato nei bambini.

#### 4.9. Sovradosaggio

##### **Segni e sintomi**

I segni e i sintomi del sovradosaggio acuto, dovuto principalmente a iperstimolazione dei sistemi nervosi centrale e simpatico, possono includere: vomito, stato d'agitazione, tremore, iperreflessia, contrazioni muscolari, convulsioni (a volte seguite da coma), stati euforici, stati confusionali, allucinazioni, delirio, sudorazione, vampate di calore, cefalea, iperpiressia, tachicardia, palpitazioni, aritmia cardiaca, ipertensione, midriasi e secchezza delle membrane mucose.

### **Trattamento**

Il trattamento consiste nel fornire misure di supporto che impediscano l'autolesione e proteggano il paziente dagli stimoli esterni che porterebbero ad esacerbare l'iperstimolazione già presente. Se i segni e i sintomi non sono troppo gravi e il paziente è cosciente, lo stomaco può essere svuotato inducendo il vomito o procedendo con la lavanda gastrica. Se l'intossicazione è grave, prima della lavanda gastrica si deve somministrare una dose, titolata con attenzione, di un barbiturico a breve durata d'azione. Si devono adottare trattamenti intensivi per mantenere la circolazione e la respirazione adeguate; possono essere richieste procedure di raffreddamento esterne per ridurre l'iperpiressia. Non è stata dimostrata l'efficacia della dialisi peritoneale o dell'emodialisi extracorporea in caso di sovradosaggio di RITALIN.

## **5. Proprietà farmacologiche**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: psicostimolante (codice ATC: N06B A04).

RITALIN è un debole stimolante del sistema nervoso centrale con effetti più marcati sulle attività mentali piuttosto che su quelle motorie. Il suo meccanismo d'azione nell'uomo non è ancora del tutto chiarito, ma si crede che i suoi effetti stimolanti siano dovuti alla stimolazione corticale e probabilmente alla stimolazione del sistema d'attivazione reticolare. Il meccanismo attraverso cui RITALIN esercita i suoi effetti sulle attività mentali e comportamentali nei bambini non è stato ancora chiaramente dimostrato, né esiste una chiara evidenza di come questi effetti si correlino alle condizioni del sistema nervoso centrale.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### **Assorbimento**

Dopo somministrazione orale il principio attivo (metilfenidato cloridrato) viene assorbito rapidamente e quasi completamente. A causa del notevole metabolismo di primo passaggio la sua disponibilità sistemica è solo il 30% (11-51%) della dose. L'assunzione con il cibo accelera l'assorbimento, ma non ha effetto sulla quantità assorbita. Le concentrazioni massime nel plasma, pari a circa 40 nmol/l (11 ng/ml), sono raggiunte in media 1-2 ore dopo la somministrazione di 0,30 mg/kg. Le concentrazioni massime nel plasma variano notevolmente fra i pazienti. L'area sotto la curva (AUC) e la concentrazione massima nel plasma (C<sub>max</sub>) sono proporzionali alla dose.

#### **Distribuzione**

Nel sangue, il metilfenidato e i suoi metaboliti sono distribuiti tra il plasma (57%) e gli eritrociti (43%). Il legame con le proteine plasmatiche è basso (10-33%). Il volume di distribuzione apparente è di circa 13,1 l/kg.

#### **Biotrasformazione**

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

#### **Eliminazione**

Il metilfenidato viene eliminato dal plasma con una emivita media di 2 ore. Il valore medio della clearance sistemica apparente è di 10 l/h/kg. Dopo somministrazione per via orale, il 78-97% della dose è escreto con le urine e l'1-3% con le feci sotto forma di metaboliti entro 48-96 ore. Soltanto minime quantità (< 1%) di metilfenidato immodificato compaiono nelle urine. La maggior parte della dose è eliminata con le urine sotto forma di acido  $\alpha$ -fenil-2-piperidin acetico (60-86%).

L'emivita di eliminazione e l'escrezione urinaria totale dell'acido  $\alpha$ -fenil-2-piperidin acetico non differiscono in maniera significativa per le compresse. Quindi, a digiuno, la quantità totale assorbita con una compressa e una compressa standard da 20 mg è uguale.

#### **Caratteristiche nei pazienti**

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

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

Il metilfenidato è risultato teratogeno nel coniglio quando viene somministrato a dosi di 200 mg/kg/die, dose circa 167 volte e 78 volte superiore di quella massima raccomandata per l'uomo espressa rispettivamente in mg/kg e mg/m<sup>2</sup>. Gli effetti teratogeni non sono stati osservati nel ratto cui il farmaco è stato somministrato a dosi di 75 mg/kg/die, circa 62,5 e 13,5 volte superiore della dose massima raccomandata per l'uomo espressa rispettivamente in mg/kg e mg/m<sup>2</sup>. In uno studio di carcinogenesi eseguito sui topi B6C3F1 nel corso della loro vita, il metilfenidato ha causato un aumento negli adenomi epatocellulari (un tumore benigno) e, solo nei maschi, un aumento degli epatoblastomi (un tumore maligno) a dosi giornaliere di circa 60 mg/kg (circa 30 volte e 2,5 volte la dose massima raccomandata per l'uomo espressa rispettivamente in mg/kg e mg/m<sup>2</sup>). Non si ha avuto un aumento generale del numero di tumori epatici maligni. La specie di topi usata è particolarmente sensibile allo sviluppo di tumori epatici, e il significato di questi risultati relativamente agli esseri umani non è noto.

Studi simili nel ratto F344 non hanno rivelato alcuna prova di carcinogenicità.

In uno studio *in vitro* su coltura di cellule ovariche di Hamster Cinese si sono osservati fenomeni quali il "sister chromatid exchange" e aberrazioni cromosomiche, ma non è emerso alcun effetto mutageno da due ulteriori studi *in vitro* (test di mutazione inversa di Ames, test di mutazione progressiva del linfoma di topo). In uno studio *in vivo* sull'effetto del metilfenidato sulle cellule del midollo osseo del topo (test del micronucleo), in cui sono state somministrate dosi fino a 250 mg/kg, non si è avuta alcuna evidenza degli effetti clastogenici o aneugenici. La specie usata per questa analisi *in vivo* era la B6C3F1, la stessa specie che ha fornito una risposta positiva nello studio sulla carcinogenicità nel topo.

#### **Commento**

La *Food and Drugs Administration* americana ha esaminato i dati contenuti nel database SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) relativi agli anni dal 1973 al 1991 e ha riscontrato che l'incidenza stimata di epatoblastoma nella popolazione generale non superava 1 caso su 10 milioni di persone/anno.

Dai dati contenuti nel SEER è risultato un totale di 174 casi di epatoblastoma nel periodo dal 1973 al 1995. Il tasso di incidenza aggiustato con l'età è molto basso (IR=0,0382 per 100.000 persone/anno). La maggior parte dei casi (149 su 174) sono stati diagnosticati nel gruppo d'età da 0 a 4 anni, il che è conforme al naturale decorso della malattia. Per il gruppo d'età da 5 a 24 anni la frequenza di epatoblastoma è molto bassa, con pochi o nessun caso segnalato.

Sulla base dei dati raccolti dalla prima commercializzazione di RITALIN, non si hanno prove che l'incidenza sia maggiore nei pazienti che assumono RITALIN.

## **6. Informazioni farmaceutiche**

### **6.1. Lista degli eccipienti**

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

### **6.2. Incompatibilità**

Nessuna nota.

**6.3. Validità**

2 anni.

**6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare al di sopra di 25° C. Conservare le compresse nella confezione originale.  
Tenere i medicinali fuori della portata dei bambini.

**6.5. Natura e capacità del contenitore**

Confezione da 30 compresse: ogni blister contiene 10 compresse.  
Materiale del blister: PVC/PE/PVDC con fondo in foglio di alluminio.

**6.6 Istruzioni per l'uso**

Nessuna.

## ALLEGATO 3

### Scheda tecnica della specialità commerciale Strattera

---

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

### 1. Denominazione del medicinale

STRATTERA 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg capsule rigide

### Composizione qualitativa e quantitativa

Il principio attivo è atomoxetina cloridrato. Ogni capsula di STRATTERA 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg contiene atomoxetina cloridrato equivalente a 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg di atomoxetina.

Per gli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. Forma farmaceutica

Capsule rigide.

Le capsule di STRATTERA 5 mg sono di colore dorato, con la scritta in inchiostro nero "Lilly 3226" sulla testa e "5 mg" sul corpo della capsula.

Le capsule di STRATTERA 10 mg sono di colore bianco opaco, con la scritta in inchiostro nero "Lilly 3227" sulla testa e "10 mg" sul corpo della capsula.

Le capsule di STRATTERA 18 mg sono di colore dorato (testa) e bianco opaco (corpo) con la scritta in inchiostro nero "Lilly 3238" sulla testa e "18 mg" sul corpo della capsula.

Le capsule di STRATTERA 25 mg sono di colore blu opaco (testa) e bianco opaco (corpo), con la scritta in inchiostro nero "Lilly 3228" sulla testa e "25 mg" sul corpo della capsula.

Le capsule di STRATTERA 40 mg sono di colore blu opaco, con la scritta in inchiostro nero "Lilly 3229" sulla testa e "40 mg" sul corpo della capsula.

Le capsule di STRATTERA 60 mg sono di colore blu opaco (testa) e dorato (corpo), con la scritta in inchiostro nero "Lilly 3239" sulla testa e "60 mg" sul corpo della capsula.

### 4. Informazioni cliniche

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Strattera è indicato per il trattamento del Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti come parte di un programma di trattamento multimodale. Il trattamento deve essere iniziato da un medico specialista nel trattamento dell'ADHD. La diagnosi deve essere effettuata secondo i criteri stabiliti dal DSM-IV o dalle linee guida dell'ICD-10.

#### Ulteriori informazioni per l'uso sicuro di questo farmaco:

Un programma di trattamento multimodale normalmente prevede interventi di carattere psicologico, educativo e sociale con l'obiettivo di stabilizzare i bambini con un disturbo comportamentale caratterizzato da sintomi che possono includere: storia prolungata di disattenzione, distraibilità, labilità emotiva, impulsività, moderata o grave iperattività, segni neurologici minori ed EEG anormale. L'apprendimento può essere o non essere compromesso.

Il trattamento farmacologico non è indicato per tutti i bambini con questo disturbo e la decisione di usare il farmaco si deve basare su una valutazione molto accurata della gravità dei sintomi del bambino in relazione alla sua età e alla persistenza dei sintomi stessi.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale. Stratterra può essere somministrato in una singola dose giornaliera al mattino, indipendentemente dai pasti. I pazienti che non hanno ottenuto una risposta clinica soddisfacente (per tollerabilità od efficacia) assumendo Stratterra in una singola dose giornaliera potrebbero trarre beneficio suddividendo la dose giornaliera del farmaco in due quote uguali, la prima al mattino e la seconda nel tardo pomeriggio o nella prima serata.

##### **Dosaggio nei bambini/adolescenti di peso corporeo fino a 70 kg:**

Strattera deve essere somministrato inizialmente ad una dose totale giornaliera di circa 0,5 mg/kg. La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni prima di aumentarla progressivamente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose di mantenimento consigliata è di circa 1,2 mg/kg/die (in base al peso del paziente e ai dosaggi di atomoxetina disponibili). Dosi superiori a 1,2 mg/kg/die non hanno dimostrato benefici ulteriori. Non è stata sistematicamente valutata la sicurezza di dosi singole superiori a 1,8 mg/kg/die e di dosi totali giornaliere superiori a 1,8 mg/kg. In alcuni casi potrebbe essere appropriato continuare il trattamento in età adulta.

##### **Dosaggio in bambini/adolescenti di peso corporeo superiore a 70 kg:**

Strattera deve essere somministrato inizialmente ad una dose totale giornaliera di 40 mg. La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni prima di aumentarla progressivamente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. La dose di mantenimento consigliata è di 80 mg. Dosi superiori a 80 mg non hanno dimostrato benefici ulteriori (vedere il paragrafo 5.1). La massima dose totale giornaliera consigliata è di 100 mg. Non è stata sistematicamente valutata la sicurezza di dosi singole superiori a 120 mg e di dosi totali giornaliere superiori a 150 mg. In alcuni casi potrebbe essere appropriato continuare il trattamento in età adulta.

##### **Ulteriori informazioni per l'uso sicuro di questo farmaco:**

Atomoxetina deve essere usata in accordo alle linee guida cliniche nazionali per il trattamento dell'ADHD, dove queste siano disponibili.

Nel programma di sviluppo del farmaco non è stata descritta una specifica sindrome da astinenza. In caso di effetti avversi significativi, atomoxetina può essere interrotta bruscamente; altrimenti il farmaco può essere diminuito lentamente in un periodo di tempo appropriato.

Nei pazienti in trattamento con atomoxetina da oltre 1 anno si raccomanda una rivalutazione della necessità della terapia da parte di uno specialista nel trattamento dell'ADHD.

Negli adolescenti, i cui sintomi persistono in età adulta e che hanno mostrato un evidente beneficio con il trattamento, può essere appropriato continuare il trattamento in età adulta. Tuttavia non è appropriato iniziare un trattamento con Stratterra negli adulti.

##### **Popolazioni particolari di pazienti**

**Insufficienza epatica:** Nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Classe B secondo la classificazione di Child-Pugh), le dosi iniziali e di mantenimento devono essere ridotte al 50% della dose abituale. Nei pazienti con insufficienza epatica grave (Classe C secondo la classificazione di Child-Pugh), le dosi iniziali e di mantenimento devono essere ridotte al 25% della dose abituale. (vedere il paragrafo 5.2).

**Insufficienza renale:** i pazienti con malattia renale in fase terminale hanno avuto un'esposizione sistemica ad atomoxetina più elevata rispetto ai soggetti sani (incremento di circa il 65%), ma non è stata osservata differenza correggendo l'esposizione per il dosaggio in mg/kg. Stratterra può pertanto essere somministrato ai pazienti affetti da ADHD con malattia renale in fase terminale o con un grado minore di insufficienza renale usando la posologia abituale. L'atomoxetina potrebbe accentuare l'ipertensione nei pazienti con malattia renale in fase terminale. (vedere il paragrafo 5.2).

Circa il 7% della popolazione caucasica ha un genotipo corrispondente ad un enzima CYP2D6 non funzionale (lenti metabolizzatori CYP2D6). I pazienti con questo genotipo hanno un'esposizione ad atomoxetina diverse volte più alta rispetto ai pazienti con un enzima

funzionale. I lenti metabolizzatori sono pertanto a più alto rischio di eventi avversi (vedere i paragrafi 4.8 e 5.2). Una dose iniziale più bassa e una più lenta titolazione del dosaggio devono essere considerate in quei pazienti con genotipo noto di lento metabolizzatore.

La sicurezza e l'efficacia di Strattera nei bambini sotto i 6 anni non sono state stabilite. Pertanto Strattera non deve essere usato nei bambini sotto i 6 anni.

**Pazienti anziani:** non pertinente.

#### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità all'atomoxetina o ad uno qualunque dei suoi eccipienti.

Atomoxetina non deve essere usata in associazione agli inibitori della monoammino ossidasi (IMAO).

Atomoxetina non deve essere usata per almeno due settimane dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO. Il trattamento con un IMAO non deve essere iniziato nelle due settimane successive all'interruzione del trattamento con atomoxetina.

Atomoxetina non deve essere usata nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso poiché negli studi clinici l'uso di atomoxetina è stato associato ad un'aumentata incidenza di midriasi.

#### 4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Eventi allergici possibili: Sebbene non comuni, in pazienti in trattamento con atomoxetina, sono state riportate reazioni allergiche, compreso rash, edema angioneurotico e orticaria.

In numerosi pazienti in trattamento con atomoxetina si verifica un modesto aumento della frequenza cardiaca (in media <10 bpm) e/o un incremento della pressione arteriosa (in media <5 mm Hg) (vedere il paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti queste variazioni non sono importanti dal punto di vista clinico. L'atomoxetina deve essere usata con cautela nei pazienti con ipertensione, tachicardia o con malattie cardiovascolari o cerebrovascolari. Durante il trattamento, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere misurate periodicamente. È stata riferita anche ipotensione ortostatica. Deve pertanto essere usata cautela in ogni situazione che può predisporre il paziente ad ipotensione.

Atomoxetina deve essere usata con cautela nei pazienti con sindrome congenita o acquisita del QT lungo o con familiarità per prolungamento dell'intervallo QT (vedere i paragrafi 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione e 4.8 Effetti indesiderati).

Strattera deve essere interrotto nei pazienti con ittero o con evidenza di danno epatico indicato dagli esami di laboratorio e non deve essere risomministrato. Molto raramente è stata riportata tossicità a livello epatico, caratterizzata da livelli elevati degli enzimi epatici e della bilirubina associati ad ittero.

Durante il trattamento con atomoxetina si devono controllare la crescita e lo sviluppo. I pazienti che richiedono trattamenti a lungo termine devono essere controllati periodicamente e si deve considerare la possibilità di ridurre la dose o interrompere la terapia in quei pazienti che presentano una crescita o un aumento di peso insoddisfacenti.

I dati clinici non suggeriscono un effetto negativo dell'atomoxetina sulle funzioni cognitive o sulla maturazione sessuale, tuttavia la quantità di dati a lungo termine disponibili è limitata. Pertanto i pazienti che richiedono una terapia a lungo termine devono essere attentamente controllati.

Nei pazienti trattati con atomoxetina è stato riportato comportamento suicidario (tentativi di suicidio e ideazione suicida). In studi clinici in doppio cieco si sono verificati comportamenti suicidari con una frequenza dello 0,44% nei pazienti trattati con atomoxetina (6 su 1357 pazienti trattati, di cui un caso di tentativo di suicidio e cinque casi di ideazione suicida). Non ci sono stati casi nel gruppo di pazienti trattati con placebo (n=851). I bambini in cui si sono verificati questi eventi avevano un'età compresa tra 7 e 12 anni. Si deve notare che il numero di pazienti adolescenti inclusi negli studi clinici è stato basso.

Ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) e labilità emotiva sono state osservate con maggior frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con Strattera rispetto a quelli trattati con placebo.

I pazienti in trattamento per l'ADHD devono essere controllati attentamente per valutare l'insorgenza o il peggioramento di comportamenti suicidari, ostilità e labilità emotiva. Come per altri farmaci psicotropi, non si può escludere la possibilità di rari effetti indesiderati gravi di tipo psichiatrico.

Le convulsioni sono un rischio potenziale associato ad atomoxetina. Il trattamento con atomoxetina deve essere iniziato con cautela in pazienti con storia di convulsioni. L'interruzione del trattamento con atomoxetina deve essere considerata in qualsiasi paziente che sviluppa convulsioni o nel caso di un aumento della frequenza delle convulsioni qualora non venga identificata nessuna altra causa. Strattera non è indicato per il trattamento di episodi di depressione maggiore e/o di ansia, poiché i risultati di studi clinici condotti su adulti non hanno rivelato alcun effetto rispetto al placebo e, pertanto, sono da considerarsi negativi.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti di altri farmaci su atomoxetina:

**IMAO:** atomoxetina non deve essere usata in combinazione con IMAO (vedere il paragrafo 4.3).

**Inibitori del CYP2D6 (SSRI come fluoxetina e paroxetina, quinidina, terbinafina):** la via metabolica principale dell'atomoxetina è costituita dal CYP2D6 che la metabolizza a 4-idrossiatomoxetina. Nei pazienti che sono rapidi metabolizzatori CYP2D6, i potenti inibitori del CYP2D6 aumentano le concentrazioni plasmatiche allo steady-state di atomoxetina fino a valori di esposizione simili a quelli osservati in pazienti lenti metabolizzatori CYP2D6. Negli individui rapidi metabolizzatori trattati con paroxetina o fluoxetina, l'AUC di atomoxetina è circa 6-8 volte maggiore e la C<sub>ss</sub> max è circa 3-4 volte maggiore rispetto ai valori determinati dall'atomoxetina da sola. Nei pazienti che stanno assumendo in concomitanza farmaci inibitori del CYP2D6 può essere necessario un aggiustamento del dosaggio o una più lenta titolazione di atomoxetina. Se viene prescritto o sospeso un inibitore del CYP2D6 dopo che è stata effettuata la titolazione di atomoxetina alla dose più appropriata, la risposta clinica e la tollerabilità in questo paziente devono essere rivalutate per determinare se è necessario un aggiustamento del dosaggio.

È consigliata cautela quando si somministra atomoxetina contemporaneamente a potenti inibitori di enzimi del citocromo P450 diversi dal CYP2D6 a pazienti che sono lenti metabolizzatori CYP2D6 poiché non è noto il rischio di un aumento clinicamente rilevante dell'esposizione ad atomoxetina in vivo.

**Salbutamolo:** atomoxetina deve essere somministrata con cautela a pazienti in trattamento con alte dosi di salbutamolo (o altri beta2-agonisti) assunto per nebulizzazione o per via sistemica (orale o endovenosa) perché può essere potenziata l'azione del salbutamolo sul sistema cardiovascolare.

Esiste la possibilità di un aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QT quando atomoxetina è somministrata con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT (come i neurolettici, gli antiaritmici di classe IA e III, la moxifloxacina, l'eritromicina, il metadone, la meflochina, gli antidepressivi triciclici, il litio o la cisapride), farmaci che causano uno squilibrio elettrolitico (come i diuretici tiazidici) e farmaci inibitori del CYP2D6.

Le convulsioni rappresentano un potenziale rischio associato ad atomoxetina. È consigliata cautela nell'uso contemporaneo di medicinali noti per la capacità di indurre un abbassamento della soglia convulsiva (come gli antidepressivi, i neurolettici, la meflochina, il bupropione o il tramadolo). (vedere il paragrafo 4.4).

**Agenti che aumentano la pressione arteriosa:** a causa dei possibili effetti sulla pressione arteriosa, atomoxetina deve essere usata con cautela in concomitanza ad agenti che aumentano la pressione arteriosa.

**Farmaci che interferiscono con la noradrenalina:** i farmaci che interferiscono con la noradrenalina devono essere usati con cautela in concomitanza ad atomoxetina a causa di possibili effetti farmacologici additivi o sinergici. Esempi di tali farmaci includono gli antidepressivi come imipramina, venlafaxina e mirtazapina, oppure i decongestionanti come pseudoefedrina o fenilefrina.

**Farmaci che influenzano il pH gastrico:** i farmaci che aumentano il pH gastrico (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio, omeprazolo) non hanno effetto sulla biodisponibilità di atomoxetina.



**Farmaci con elevato legame alle proteine plasmatiche:** sono stati effettuati studi in vitro di spiazzamento del farmaco usando concentrazioni terapeutiche di atomoxetina e di altri farmaci ad elevato legame proteico. Il warfarin, l'acido acetilsalicilico, la fenitoina o il diazepam non influenzano il legame di atomoxetina con l'albumina umana. Analogamente l'atomoxetina non influenza il legame di questi composti con l'albumina umana.

**Effetti dell'atomoxetina su altri farmaci:**

Enzimi del Citocromo P450: l'atomoxetina non determina inibizione o induzione clinicamente significative degli enzimi del citocromo P450, quali CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 e CYP2C9. Studi in vitro mostrano che l'atomoxetina non causa un'induzione clinicamente significativa del CYP1A2 e CYP3A.

#### 4.6. Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione ad atomoxetina in gravidanza. Gli studi animali in generale non mostrano effetti dannosi diretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo postnatale (vedere il paragrafo 5.3). L'atomoxetina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio non giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Nei ratti l'atomoxetina e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Non è noto se l'atomoxetina sia escreta nel latte umano. A causa della mancanza di dati, l'atomoxetina deve essere evitata durante l'allattamento.

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

Gli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari non sono stati studiati. Atomoxetina ha causato affaticamento con una frequenza maggiore rispetto al placebo. Solo nei pazienti pediatrici atomoxetina ha causato sonnolenza con frequenza maggiore rispetto al placebo. I pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari pericolosi, fino a quando non siano ragionevolmente sicuri che le loro capacità non sono influenzate dall'atomoxetina.

#### 4.8. Effetti indesiderati

##### **Bambini e adolescenti**

Gli eventi avversi più comunemente associati ad atomoxetina sono dolore addominale e diminuzione dell'appetito, riportati rispettivamente da circa il 18% e il 16% dei pazienti, ma questi raramente causano interruzione del trattamento (le frequenze di interruzione sono dello 0,3% per il dolore addominale, e dello 0,0% per la diminuzione dell'appetito). Tali effetti sono generalmente temporanei.

Con la diminuzione dell'appetito, all'inizio del trattamento alcuni pazienti hanno perso peso (in media 0,5 kg), ciò è avvenuto in maniera più sensibile nel caso di dosi più elevate. Nel trattamento a lungo termine, dopo un'iniziale perdita di peso, i pazienti trattati con atomoxetina hanno mostrato in media un aumento di peso. I livelli di crescita (altezza e peso) dopo due anni di trattamento sono pressoché normali (vedere il paragrafo 4.4).

Nausea e vomito possono verificarsi rispettivamente in circa il 9% e 11% dei pazienti, specialmente nel primo mese di terapia. Comunque, tali episodi sono stati generalmente di entità lieve o moderata, transitori e non hanno portato ad un significativo numero di interruzioni del trattamento (frequenza di interruzione dello 0,5%).

Negli studi pediatrici controllati con placebo, i pazienti trattati con atomoxetina hanno evidenziato un incremento medio della frequenza cardiaca di circa 6 battiti/minuto e un incremento medio della pressione sistolica e diastolica, di circa 2 mm Hg, rispetto al placebo. Negli studi sugli adulti controllati con placebo, i pazienti trattati con atomoxetina hanno evidenziato un incremento medio della frequenza cardiaca di circa 6 battiti/minuto e un incremento medio della pressione sistolica (circa 3 mm Hg) e diastolica (circa 1 mm Hg), rispetto al placebo.

A causa dell'effetto sul tono noradrenergico, nei pazienti che assumevano atomoxetina sono stati riportati ipotensione ortostatica (0,2% N=7) e sincope (0,8% N=26). L'atomoxetina deve essere usata con cautela in ogni situazione che predisponga il paziente ad ipotensione.

La tabella degli effetti indesiderati che segue si basa sulle segnalazioni di eventi avversi, sulle indagini di laboratorio effettuate durante gli studi clinici su bambini e adolescenti e sulle segnalazioni spontanee riportate da bambini/adolescenti e da adulti dopo la commercializzazione.

#### **Tabella delle reazioni avverse**

Grado di frequenza: Molto comune ( $\geq 10\%$ ), Comune ( $\geq 1\%$ ,  $\leq 10\%$ ), Non comune ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), Rara ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), Molto rara ( $< 0,01\%$ ), dati da segnalazioni spontanee (frequenza sconosciuta).

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Esperienza dopo commercializzazione Segnalazioni spontanee*</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>		Influenza (cioè raffreddore/sintomi influenzali)		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Diminuzione dell'appetito	Anoressia (perdita dell'appetito)		
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Risveglio mattutino precoce, irritabilità, oscillazioni del tono dell'umore	Eventi correlati a comportamento suicidario, aggressività, ostilità, labilità emotiva**	
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Vertigini, sonnolenza		Convulsioni***
<b>Patologie dell'occhio</b>		Midriasi		
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni, tachicardia sinusale	Prolungamento dell'intervallo QT***
<b>Patologie vascolari</b>				Fenomeno di Raynaud
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolori addominali, vomito	Costipazione, dispepsia, nausea		
<b>Patologie epatobiliari</b>				Alterazione dei test di funzionalità epatica, ittero, epatite**
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Dermatite, prurito, rash		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>				Priapismo
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Affaticamento		
<b>Esami diagnostici</b>		Perdita di peso		

\* Questi eventi sono derivati da segnalazioni spontanee e non è possibile determinarne la frequenza in modo preciso.

\*\* Vedere il paragrafo 4.4.

\*\*\* Vedere il paragrafo 4.4. e il paragrafo 4.5.

### Lenti metabolizzatori CYP2D6 (PM)

I seguenti eventi avversi si sono verificati con una percentuale di almeno il 2% nei lenti metabolizzatori CYP2D6 e si sono verificati con una frequenza doppia o superiore nei pazienti lenti metabolizzatori (PM) CYP2D6 rispetto ai pazienti rapidi metabolizzatori (EM) CYP2D6 in maniera statisticamente significativa: diminuzione dell'appetito (24,1% nei pazienti PM, 17,0% nei pazienti EM); insonnia (10,5% nei pazienti PM, 6,8% nei pazienti EM); insonnia centrale (3,8% nei pazienti PM, 1,5% nei pazienti EM); enuresi (3,0% nei pazienti PM, 1,2% nei pazienti EM); umore depresso (3,0% nei pazienti PM, 1,0% nei pazienti EM); tremore (5,1% nei pazienti PM, 1,1% nei pazienti EM); risveglio mattutino precoce (3,0% nei pazienti PM, 1,1% nei pazienti EM); congiuntivite (3,0% nei pazienti PM, 1,5% nei pazienti EM); sincope (2,1% nei pazienti PM, 0,7% nei pazienti EM); midriasi (2,5% nei pazienti PM, 0,7% nei pazienti EM). I seguenti eventi pur non soddisfacendo i criteri su esposti sono stati riportati più frequentemente nei pazienti lenti metabolizzatori (PM) che nei pazienti rapidi metabolizzatori (EM): ansia (2,5% nei pazienti PM, 2,2% nei pazienti EM); depressione (2,5% nei pazienti PM, 1,9% nei pazienti EM). Inoltre, in studi clinici durati fino a 10 settimane, la perdita di peso è stata più pronunciata nei pazienti PM (in media 0,6 kg nei pazienti EM e 1,1 kg nei pazienti PM).

### Adulti

Negli adulti gli eventi avversi gastrointestinali e genitourinari sono stati quelli riportati più frequentemente durante il trattamento con atomoxetina. Se si verifica ritenzione o esitazione urinaria nei pazienti adulti, questa deve essere considerata potenzialmente correlabile ad atomoxetina. Non sono stati osservati seri problemi di sicurezza né durante il trattamento acuto, né durante il trattamento a lungo termine.

La tabella degli effetti indesiderati che segue si basa sulle segnalazioni di eventi avversi, sulle indagini di laboratorio effettuate durante gli studi clinici su pazienti adulti e sulle segnalazioni spontanee riportate da bambini/adolescenti e da adulti dopo la commercializzazione.

### Tabella delle reazioni avverse

Grado di frequenza: Molto comune ( $\geq 10\%$ ), Comune ( $\geq 1\%$ ,  $\leq 10\%$ ), Non comune ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), Rara ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), Molto rara ( $< 0,01\%$ ), dati da segnalazioni spontanee (frequenza sconosciuta)

Classificazione sistemica organica	Molto comune	Comune	Non comune	Esperienza dopo commercializzazione Segnalazioni spontanee*
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Diminuzione dell'appetito			
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Risveglio mattutino precoce, diminuzione della libido, disturbi del sonno		Eventi correlati a comportamento suicidario, aggressività, ostilità, labilità emotiva**
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>	Insonnia	Vertigini, insonnia centrale, cefalea sinusale		Convulsioni***
<b>Patologie cardiache</b>		Palpitazioni, tachicardia		Prolungamento dell'intervallo QT ***
<b>Patologie vascolari</b>		Vampate di calore	Raffreddamento delle estremità	Fenomeno di Raynaud
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Secchezza delle fauci, nausea	Dolore addominale, costipazione, dispepsia, flatulenza		
<b>Patologie epatobiliari</b>				Alterazione dei test di funzionalità epatica, ittero, epatite**

*segue*

*continua*

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Esperienza dopo commercializzazione Segnalazioni spontanee*</b>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Dermatite, aumentata sudorazione		
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Difficoltà nella minzione, esitazione urinaria, ritenzione urinaria		
<b>Patologie del sistema riproduttivo e della mammella</b>		Dismenorrea, disturbi dell'eiaculazione, mancata eiaculazione, disturbi dell'erezione, impotenza, mestruazioni irregolari, anomalie dell'orgasmo, prostatiti		Priapismo
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Affaticamento, letargia, rigidità		
<b>Esami diagnostici</b>		Perdita di peso		

\* Questi eventi sono derivati da segnalazioni spontanee e non è possibile determinarne la frequenza in modo preciso.

\*\* Vedere il paragrafo 4.4.

\*\*\* Vedere il paragrafo 4.4. e il paragrafo 4.5.

#### 4.9. Sovradosaggio

##### **Segni e sintomi:**

Nel monitoraggio successivo alla commercializzazione si sono registrati casi non fatali di sovradosaggio acuto e cronico di atomoxetina usata come unico farmaco. I sintomi da sovradosaggio acuto e cronico riportati più comunemente sono stati sonnolenza, agitazione, iperattività, comportamento anormale e sintomi gastrointestinali. La maggior parte degli eventi sono stati di grado lieve o moderato. Sono stati osservati anche segni e sintomi compatibili con un'attivazione lieve o moderata del sistema nervoso simpatico (ad esempio midriasi, tachicardia, secchezza delle fauci) e sono stati riportati casi di prurito e rash. Tutti i pazienti si sono ristabiliti. In alcuni casi di sovradosaggio con atomoxetina sono state riportate convulsioni e molto raramente prolungamento del QT. Sono stati segnalati anche dei casi fatali di sovradosaggio acuto associati all'assunzione di atomoxetina con almeno un altro medicinale.

L'esperienza relativa al sovradosaggio di atomoxetina negli studi clinici è limitata. Non si è verificato nessun caso fatale di sovradosaggio nel corso degli studi clinici.

##### **Trattamento del sovradosaggio:**

Al paziente deve essere effettuata la ventilazione artificiale. Per limitare l'assorbimento può essere utile il carbone attivo se il paziente si presenta entro 1 ora dall'ingestione. È raccomandato il monitoraggio dei segni vitali e cardiaci, insieme ad adeguate misure sintomatiche e di supporto. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per un minimo di 6 ore. Visto l'elevato legame dell'atomoxetina con le proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi sia utile nel trattamento del sovradosaggio.

## 5. Proprietà farmacologiche

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: simpaticomimetici ad azione centrale.

Codice ATC: N06BA09.

L'atomoxetina è un inibitore potente e altamente selettivo del trasportatore presinaptico della noradrenalina, ciò costituisce il suo presunto meccanismo d'azione, senza presentare un'azione diretta sui trasportatori della serotonina e della dopamina. L'atomoxetina ha minima affinità per altri recettori adrenergici o per trasportatori o recettori di altri neurotrasmettitori. I due principali metaboliti ossidativi di atomoxetina sono la 4-idrossiatomoxetina e la N-desmetilatomoxetina. La 4-idrossiatomoxetina ha la stessa potenza dell'atomoxetina come inibitore del trasportatore della noradrenalina, ma a differenza dell'atomoxetina questo metabolita esercita anche un'azione inibitoria sul trasportatore della serotonina. Tuttavia, qualsiasi effetto su questo trasportatore è probabilmente minimo, dal momento che la maggior parte della 4-idrossiatomoxetina viene ulteriormente metabolizzata, pertanto essa si trova nel plasma a concentrazioni molto basse (1% della concentrazione dell'atomoxetina in pazienti rapidi metabolizzatori e 0,1% della concentrazione dell'atomoxetina in quelli lenti metabolizzatori). La N-desmetilatomoxetina possiede un'attività farmacologica sostanzialmente inferiore rispetto all'atomoxetina. Allo steady-state essa circola nel plasma a concentrazioni inferiori a quelle di atomoxetina nei rapidi metabolizzatori, e a concentrazioni comparabili a quelle di atomoxetina nei lenti metabolizzatori. L'atomoxetina non è uno psicostimolante e non è un derivato anfetaminico. In uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo condotto su soggetti adulti per valutare il potenziale di abuso confrontando gli effetti di atomoxetina con quelli del placebo, l'atomoxetina non è stata associata con un modello di risposta che suggerisce proprietà stimolanti o euforizzanti.

Gli studi clinici con Strattera hanno coinvolto oltre 4000 bambini e adolescenti affetti da ADHD. L'efficacia in acuto di Strattera nel trattamento dell'ADHD è stata accertata in sei studi randomizzati, doppio cieco, controllati con placebo, di durata compresa tra sei e nove settimane. I segni e sintomi dell'ADHD sono stati valutati confrontando le variazioni medie dal baseline all'endpoint per i pazienti trattati con Strattera rispetto a quelli trattati con placebo. In ciascuno dei sei studi atomoxetina è risultata superiore in modo statisticamente significativo al placebo nel ridurre segni e sintomi dell'ADHD.

Inoltre l'efficacia dell'atomoxetina nel mantenere la risposta sintomatologica è stata dimostrata in uno studio di un anno, controllato con placebo, condotto in larga parte in Europa su più di 400 pazienti (trattamento acuto in aperto per circa 3 mesi seguito da 9 mesi di trattamento in doppio cieco verso placebo). La percentuale di pazienti che hanno avuto una ricaduta dopo 1 anno è stata rispettivamente del 18,7% con atomoxetina e del 31,4% con placebo. Dopo un anno di trattamento con atomoxetina, i pazienti che hanno continuato il trattamento con atomoxetina per ulteriori 6 mesi hanno avuto meno probabilità di una ricaduta o di un parziale ritorno della sintomatologia, rispetto ai pazienti che hanno interrotto il trattamento attivo e sono passati al placebo (rispettivamente 2% vs. 12%). Durante il trattamento a lungo termine, per bambini e adolescenti deve essere effettuata una valutazione periodica della risposta al trattamento in corso. Strattera è risultato efficace in una singola dose giornaliera e in due somministrazioni separate, una al mattino e una nel tardo pomeriggio/nella prima serata. Strattera somministrato in singola dose giornaliera ha evidenziato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo nella riduzione della gravità dei sintomi dell'ADHD, secondo il giudizio di insegnanti e genitori. L'atomoxetina non peggiora i tic in pazienti con ADHD e contemporanea presenza di tic motori cronici o di sindrome di Tourette.

536 pazienti adulti con ADHD sono stati arruolati in due studi randomizzati, doppio cieco, controllati con placebo della durata di 10 settimane.

I pazienti hanno assunto Strattera due volte al giorno con una titolazione compresa tra 60 e 120 mg al giorno in funzione della risposta clinica. In entrambi gli studi la dose media finale di Strattera è stata di circa 95 mg al giorno. In entrambi gli studi la sintomatologia ADHD, valutata attraverso la misurazione del punteggio dei sintomi da ADHD tramite la scala CAARS, è migliorata in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con Strattera. L'entità del miglioramento dei sintomi negli adulti è stata inferiore di quella osservata nei bambini. Il mantenimento a lungo termine degli effetti negli adulti non è stato dimostrato.

• **Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di atomoxetina nei bambini e adolescenti è simile a quella negli adulti. La farmacocinetica di atomoxetina non è stata valutata in bambini di età inferiore a sei anni.

**Assorbimento:** Atomoxetina è rapidamente e quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo la massima concentrazione plasmatica media osservata (C<sub>max</sub>) circa 1-2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta dell'atomoxetina dopo l'assunzione orale varia dal 63% al 94%, in relazione a differenze individuali e dal modesto metabolismo del primo passaggio. L'atomoxetina può essere assunta indipendentemente dai pasti.

**Distribuzione:** Atomoxetina è largamente distribuita e si lega in misura elevata (98%) alla proteine plasmatiche, principalmente all'albumina.

**Biotrasformazione:** Atomoxetina è metabolizzata principalmente dal sistema enzimatico del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Gli individui con una ridotta attività di questa via metabolica (lenti metabolizzatori) rappresentano circa il 7% della popolazione caucasica ed hanno concentrazioni plasmatiche di atomoxetina più alte rispetto agli individui con una attività normale (rapidi metabolizzatori). Nei pazienti lenti metabolizzatori, l'AUC di atomoxetina è circa 10 volte maggiore e la C<sub>ss</sub> max circa 5 volte maggiore che nei pazienti rapidi metabolizzatori. Il principale metabolita ossidativo che si forma è la 4-idrossiatomoxetina che viene rapidamente glucuronidata. La 4-idrossiatomoxetina è equipotente all'atomoxetina, ma circola nel sangue a concentrazione molto più bassa. Sebbene la 4-idrossiatomoxetina sia formata principalmente dal CYP2D6, in individui nei quali manca l'attività del CYP2D6, la 4-idrossiatomoxetina può essere formata da vari altri enzimi citocromo P450, ma ad una minore velocità. L'atomoxetina alle dosi terapeutiche né inibisce né induce il CYP2D6.

**Eliminazione:** L'emivita media di eliminazione dell'atomoxetina dopo somministrazione orale è di 3,6 ore nei rapidi metabolizzatori e di 21 ore nei lenti metabolizzatori. L'atomoxetina è eliminata per lo più come 4-idrossiatomoxetina-O-glucuronide, principalmente nelle urine.

Linearità/non linearità: i profili farmacocinetici dell'atomoxetina sono lineari rispetto all'intervallo di dosaggi studiati sia nei rapidi che nei lenti metabolizzatori.

**Popolazioni particolari**

L'insufficienza epatica causa una ridotta clearance dell'atomoxetina, un'aumentata esposizione all'atomoxetina (AUC aumentata di 2 volte nell'insufficienza moderata e di 4 volte nell'insufficienza grave), un'emivita prolungata del farmaco rispetto ai soggetti sani di controllo con lo stesso genotipo del CYP2D6 rapido metabolizzatore. Nei pazienti con un'insufficienza epatica da moderata a grave (Classi B e C secondo la classificazione di Child-Pugh) le dosi iniziali e di mantenimento devono essere aggiustate (vedere il paragrafo 4.2).

Le concentrazioni plasmatiche medie di atomoxetina nei soggetti con malattia renale in fase terminale (ESRD) sono state generalmente più elevate rispetto alle concentrazioni plasmatiche medie nei soggetti sani di controllo come dimostrato da un aumento della C<sub>max</sub> (7% di differenza) e dell'AUC<sub>0-∞</sub> (65% circa di differenza). Dopo aggiustamento in base al peso corporeo, le differenze tra i due gruppi sono minimizzate. I profili farmacocinetici di atomoxetina e dei suoi metaboliti negli individui con ESRD suggeriscono che non sarebbe necessario nessun aggiustamento del dosaggio (vedere il paragrafo 4.2).

**5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non hanno evidenziato nessun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità o tossicità a livello della riproduzione e dello sviluppo. A causa delle limitazioni di dosaggio imposte dalla risposta clinica (o dalla risposta farmacologica eccessiva) al farmaco negli animali, unitamente alle differenze metaboliche osservate tra le specie, le massime dosi tollerate negli animali, usate negli studi non-clinici, hanno prodotto esposizioni all'atomoxetina simili o leggermente superiori a quelle che sono ottenute nei pazienti lenti metabolizzatori CYP2D6 con la massima dose giornaliera raccomandata.

Per valutare gli effetti dell'atomoxetina sulla crescita, sullo sviluppo neurocomportamentale e sessuale è stato effettuato uno studio in ratti giovani. Sono stati osservati lievi ritardi nella maturazione della pervietà vaginale (tutte le dosi) e della separazione del prepuzio ( $\geq 10$  mg/kg/die), lieve diminuzione del peso dell'epididimo e della conta spermatica ( $\geq 10$  mg/kg/die); comunque non ci sono stati effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva. Il significato di questi risultati per l'uomo non è noto.

Conigli in gravidanza sono stati trattati con dosi di atomoxetina fino a 100 mg/kg/die somministrati tramite gavage durante il periodo di organogenesi. A questa dose, in 1 dei 3 studi sono stati osservati riduzione della nascita dei feti vivi, aumento del riassorbimento precoce, lieve aumento dell'incidenza di origine atipica dell'arteria carotidea e dell'assenza dell'arteria succlavia. Questi effetti sono stati osservati a dosaggi che hanno causato una lieve tossicità materna. L'incidenza di questi effetti è all'interno dei valori storici di controllo. La dose che non provoca effetto per questi risultati è stata di 30 mg/kg/die. L'esposizione (AUC) all'atomoxetina non legata a proteine plasmatiche nei conigli, a dosi di 100 mg/kg/die, è risultata circa 3,3 volte (nei rapidi metabolizzatori CYP2D6) e 0,4 volte (nei lenti metabolizzatori CYP2D6) rispetto a quella negli uomini ad una dose massima giornaliera di 1,4 mg/kg/die. I risultati di uno dei tre studi sui conigli sono stati ambigui e l'attinenza per l'uomo non è nota.

## 6. Informazioni farmaceutiche

### 6.1. Elenco degli eccipienti

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

Amido pregelatinizzato (mais)  
Dimeticone

#### **Involucro della capsula:**

Sodio laurilsolfato  
Gelatina  
Inchiostro nero commestibile SW-9008 o Inchiostro nero commestibile SW-9010  
(contenente Shellac e Ossido di ferro nero E172)

#### **Coloranti dell'involucro della testa della capsula**

5 mg: Ossido di ferro giallo E172  
10 mg: Titanio diossido E171  
18 mg: Ossido di ferro giallo E172  
25 mg, 40 mg, 60 mg: FD&C Blu 2 (Indigo carmine) E132 e Titanio diossido E171

#### **Coloranti dell'involucro del corpo della capsula**

5 mg e 60 mg: Ossido di ferro giallo E172  
10 mg, 18 mg e 25 mg: Titanio diossido E171  
40 mg: FD&C Blu 2 (Indigo carmine) E132 e Titanio diossido E171

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

3 anni

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister di polivinilcloruro (PVC)/polietilene (PE)/Policlorotrifluoroetilene (PCTFE) sigillati con un foglio di alluminio.

Disponibile in confezioni da 7, 14, 28 e 56 capsule. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento del prodotto medicinale usato o dei rifiuti derivati da questo prodotto medicinale e per la manipolazione del prodotto**

Le capsule di atomoxetina non devono essere aperte. L'atomoxetina è un irritante a livello oculare. Nel caso in cui il contenuto delle capsule venga in contatto con gli occhi, l'occhio interessato deve essere lavato immediatamente con acqua e deve essere richiesta assistenza medica. Le mani e qualsiasi superficie potenzialmente contaminata devono essere lavate il prima possibile.



*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.  
Le richieste possono essere inviate a: [pubblicazioni@iss.it](mailto:pubblicazioni@iss.it).*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl  
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

*Roma, luglio-settembre 2009 (n. 3) 4° Suppl.*