

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**Medikinet 5 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
**Medikinet 10 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
**Medikinet 20 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
**Medikinet 30 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
**Medikinet 40 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
**Medikinet 50 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
**Medikinet 60 mg** cápsulas duras de liberación modificada

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

**Medikinet 5 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 5 mg de metilfenidato hidrocloreuro, equivalente a 4,35 mg de metilfenidato.  
Excipientes con efecto conocido: 63,57 mg – 72,71 mg de sacarosa/cápsula dura de liberación modificada.

**Medikinet 10 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 10 mg de metilfenidato hidrocloreuro, equivalente a 8,65 mg de metilfenidato.  
Excipientes con efecto conocido: 127,14 mg – 145,42 mg de sacarosa/cápsula dura de liberación modificada.

**Medikinet 20 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 20 mg de metilfenidato hidrocloreuro, equivalente a 17,30 mg de metilfenidato.  
Excipientes con efecto conocido: 114,65 mg – 131,13 mg de sacarosa/cápsula dura de liberación modificada.

**Medikinet 30 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 30 mg de metilfenidato hidrocloreuro, equivalente a 25,95 mg de metilfenidato.  
Excipientes con efecto conocido: 69,60 mg – 79,61 mg de sacarosa/cápsula dura de liberación modificada.

**Medikinet 40 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 40 mg de metilfenidato hidrocloreuro, equivalente a 34,60 mg de metilfenidato.  
Excipientes con efecto conocido: 92,80 mg – 106,14 mg de sacarosa/cápsula dura de liberación modificada.

**Medikinet 50 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 50 mg de metilfenidato hidrocloreuro, equivalente a 43,25 mg de metilfenidato.  
Excipientes con efecto conocido: 116,00 mg – 132,68 mg de sacarosa/cápsula dura de liberación modificada.

**Medikinet 60 mg** cápsulas duras de liberación modificada  
Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 60 mg de metilfenidato hidrocloreuro, equivalente a 51,90 mg de metilfenidato.

Excipientes con efecto conocido: 139,20 mg – 159,22 mg de sacarosa/cápsula dura de liberación modificada.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **Composición cualitativa y cuantitativa**

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas duras de liberación modificada.

**Medikinet 5 mg** cápsulas duras de liberación modificada

Cápsulas de cuerpo opaco de color blanco y tapa opaca de color blanco (15,9 mm), conteniendo pellets de color blanco y azul.

**Medikinet 10 mg** cápsulas duras de liberación modificada

Cápsulas de cuerpo opaco de color blanco y tapa opaca de color malva (15,9 mm), conteniendo pellets de color blanco y azul.

**Medikinet 20 mg** cápsulas duras de liberación modificada

Cápsulas de cuerpo opaco de color malva y tapa opaca de color malva (15,9 mm), conteniendo pellets de color blanco y azul.

**Medikinet 30 mg** cápsulas duras de liberación modificada

Cápsulas de cuerpo opaco de color gris claro y tapa opaca de color violeta oscuro (15,9 mm), conteniendo pellets de color blanco y azul.

**Medikinet 40 mg** cápsulas duras de liberación modificada

Cápsulas de cuerpo opaco de color gris y tapa opaca de color violeta oscuro (18,0 mm), conteniendo pellets de color blanco y azul.

**Medikinet 50 mg** cápsulas duras de liberación modificada

Cápsulas de cuerpo opaco de color violeta y tapa opaca de color violeta oscuro (18,0 mm), conteniendo pellets de color blanco y azul.

**Medikinet 60 mg** cápsulas duras de liberación modificada

Cápsulas de cuerpo opaco de color violeta oscuro y tapa opaca de color violeta oscuro (19,4 mm), conteniendo pellets de color blanco y azul.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

##### **Trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH).**

Medikinet está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años y en adultos cuando otras medidas, por sí mismas, han demostrado ser insuficientes.

El tratamiento debe ser instaurado y supervisado por un médico especialista en el tratamiento de TDAH como un pediatra especializado, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra de adultos.

### **Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en niños**

El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios DMS actuales o las directrices de la ICD-10 y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas.

Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Para un diagnóstico adecuado es necesario recurrir a la psicología clínica y especializada, y a los recursos sociales y educativos.

Un programa de tratamiento completo generalmente incluye tanto medidas psicológicas, educativas y sociales como farmacoterapia, y pretende estabilizar a los niños que padecen un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir historia crónica de dificultad para prestar atención, fácilmente distraíbles, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad de moderada a severa, signos neurológicos menores y EEG anormal. La capacidad de aprendizaje puede o no deteriorarse.

El tratamiento con metilfenidato no está indicado para todos los niños con TDAH y la decisión de usar el medicamento debe estar basada en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad.

Una ubicación educativa apropiada es esencial, y suele ser necesaria la intervención psicosocial. Cuando otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes, la decisión de prescribir un estimulante debe estar basada en una rigurosa evaluación de la gravedad de los síntomas del niño. La utilización de metilfenidato siempre debe hacerse de esta manera de acuerdo a la indicación autorizada y de acuerdo a las directrices de prescripción y diagnóstico.

### **Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en adultos**

El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios DMS o las directrices de la ICD y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente.

Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Los adultos con TDAH presentan síntomas como inquietud, impaciencia y falta de atención. Los síntomas como la hiperactividad tienden a disminuir con un aumento de la edad posiblemente debido a la adaptación, al desarrollo neurológico y a la automedicación. En los adultos con TDAH destacan los síntomas de la falta de atención y tienen una mayor repercusión en sus vidas. El diagnóstico en los adultos debe incluir una entrevista estructurada con el paciente para determinar los síntomas actuales. Es obligatoria la preexistencia de TDAH infantil y debe ser determinada retrospectivamente (por la historia clínica del paciente o, si no se dispusiera de ella, mediante instrumentos/entrevistas apropiadas y estructuradas). Es conveniente tener la corroboración de terceros y no se debe iniciar el tratamiento con Medikinet si la verificación de TDAH infantil es dudosa. El diagnóstico no debe hacerse solo en función de la presencia de uno o varios síntomas. La decisión de usar un estimulante en adultos debe fundamentarse en una evaluación minuciosa, y el diagnóstico debe incluir un deterioro funcional moderado o intenso en al menos dos ámbitos (por ejemplo, en el funcionamiento social, académico y/u ocupacional), afectando a varios aspectos de la vida de la persona.

## **4.2. Posología y forma de administración**

## Posología

**El tratamiento debe ser instaurado y supervisado por un médico especialista en el tratamiento de TDAH como un pediatra especializado, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra de adultos.**

### **Screening Pre-tratamiento**

En los adultos que comiencen a tomar Medikinet, y si lo requiere la práctica nacional, es necesario el consejo de un cardiólogo para comprobar la ausencia de contraindicaciones cardiovasculares antes de iniciar el tratamiento. Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardiaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas comórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca/inexplicada y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento, deben estar documentados en la historia completa (ver secciones 4.3 y 4.4).

### **Control continuo**

Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección 4.4).

- El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses;
- La altura, el peso y el apetito de los niños se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento;
- El peso de los adultos se debe registrar con regularidad;
- La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes debe controlarse en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Se debe controlar a los pacientes por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato.

### **Ajuste de la dosis**

Aspectos generales:

- Se debe utilizar el régimen de dosificación con el que se consiga un control satisfactorio de los síntomas con la dosis diaria total más baja.
- El efecto se produce una hora después de su ingestión, si la dosis es suficientemente alta.
- Los niños no deben tomar Medikinet demasiado tarde por la mañana porque puede provocar alteraciones en el sueño.
- Si no es posible tener la dosificación adecuada/factible con esta dosis, se encuentran disponibles otras dosis de este medicamento y otros productos que contienen metilfenidato.

### **Niños**

Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato. El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible. Esta dosis se alcanza normalmente utilizando una formulación de liberación inmediata tomada en dosis divididas. La dosis diaria recomendada al inicio del tratamiento es de 5 mg una o dos veces al día (por ejemplo, en el desayuno y la comida), incrementando la dosis y la frecuencia de la administración, si se considera necesario, a razón de 5-10 mg semanalmente, según la

tolerancia y el grado de eficacia observado. Medikinet 10 mg se puede utilizar una vez al día en lugar de 5 mg de metilfenidato hidrocloreuro de liberación inmediata dos veces al día, desde el comienzo del tratamiento, siempre y cuando el médico considere que la dosis de dos veces al día es adecuada desde el principio, pero la administración del tratamiento dos veces al día no es factible.

Medikinet tiene un componente de liberación inmediata (50% de la dosis) y un componente de liberación modificada (50% de la dosis). Por lo tanto, Medikinet 10 mg de liberación modificada produce una dosis de liberación inmediata de 5 mg y una dosis de liberación modificada de 5 mg de metilfenidato hidrocloreuro. La parte de liberación modificada de cada dosis se diseña para mantener una respuesta del tratamiento durante toda la tarde sin la necesidad de una dosis al mediodía. Se diseñó para repartir niveles terapéuticos en plasma durante un periodo de aproximadamente 8 horas, que corresponde al periodo escolar diario, además del día completo (ver sección 5.2). Por ejemplo, 20 mg de Medikinet se corresponderían con los 10 mg del desayuno y los 10 mg de la hora de la comida de metilfenidato hidrocloreuro de liberación inmediata.

Los pacientes estabilizados actualmente con una formulación de liberación inmediata de metilfenidato hidrocloreuro, pueden cambiarse a la dosis diaria equivalente de Medikinet cápsulas de liberación modificada.

Si el efecto del medicamento se pasa demasiado pronto por la noche, pueden reaparecer trastornos del comportamiento.

Una pequeña dosis (5 mg) de comprimidos de metilfenidato hidrocloreuro de liberación inmediata administrada tarde en el día puede ayudar a solventar estos problemas. En ese caso, se debe considerar que un control adecuado de los síntomas puede lograrse con la administración 2 veces al día de comprimidos de metilfenidato hidrocloreuro de liberación inmediata.

Se deben de considerar los pros y contras de la administración por la noche de una pequeña dosis adicional de metilfenidato de liberación inmediata frente a los trastornos del sueño.

No se debe continuar el tratamiento con Medikinet si se requiere la administración por la noche de una dosis adicional de metilfenidato de liberación inmediata, a menos que fuera conocido que la misma dosis extra fuera requerida para un régimen de dosificación convencional de liberación inmediata equivalente a una dosis desayuno/comida.

Se debe utilizar el régimen de dosificación con el que se consiga un control satisfactorio de los síntomas con la dosis diaria total más baja.

La dosis diaria máxima de metilfenidato hidrocloreuro en niños es de 60 mg.

## **Adultos**

### *Continuación de la terapia con metilfenidato*

En los pacientes adultos que han mostrado un claro beneficio con el tratamiento con Medikinet en la infancia y/o la adolescencia podrían continuar el tratamiento con Medikinet en la misma dosis diaria (mg/día) durante la edad adulta. Se debe revisar periódicamente si es necesario o no un ajuste de la dosis según la eficacia y la tolerabilidad.

### *Adultos tratados por primera vez con Medikinet*

Cualquier tratamiento con metilfenidato requiere un ajuste en cada caso para asegurar la eficacia y la tolerabilidad porque la respuesta individual puede variar sustancialmente. Por tanto, el ajuste de la dosis debe hacerse cuidadosamente en el inicio del tratamiento de adultos que reciben Medikinet por primera vez. El ajuste de las dosis debe iniciarse con la menor dosis posible.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg al día, y si fuera necesario, se puede aumentar semanalmente en incrementos de 10 mg de la dosis diaria según la tolerabilidad y el grado de eficacia observados. La dosis diaria total debe administrarse en dos dosis divididas: una por la mañana y otra al mediodía.

El objetivo del ajuste de dosis individual debería ser poder determinar la menor dosis diaria que permita controlar de manera satisfactoria los síntomas.

En comparación con los niños y los adolescentes, los pacientes adultos pueden necesitar una mayor dosis diaria, basada en su peso corporal.

La dosis diaria máxima se basa en el peso corporal del paciente y no debe exceder 1 mg/kg de peso corporal. Independientemente del peso corporal, no se debe superar una dosis diaria máxima de 80 mg de metilfenidato porque la experiencia de la que se dispone de los estudios clínicos con dosis diarias superiores a 80 mg es limitada.

### **Utilización a largo plazo (más de 12 meses)**

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente puede suspenderse durante o después de la pubertad, cuando se usa en niños con TDAH. El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del medicamento a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en los niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el medicamento.

### **Reducción de la dosis e interrupción del tratamiento**

Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o suspender la administración.

### **Pacientes de edad avanzada**

Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 60 años de edad.

### **Niños menores de 6 años**

Metilfenidato no debe utilizarse en niños menores de 6 años de edad. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

### **Insuficiencia hepática**

Medikinet no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe administrar con precaución en estos pacientes.

### **Insuficiencia renal**

Medikinet no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal. Se debe administrar con precaución en estos pacientes.

### **Forma de administración**

Uso oral.

Medikinet se toma **con las comidas o después de las mismas**, para obtener una acción suficientemente prolongada y evitar picos altos en plasma. El hidrocloreuro de metilfenidato se absorbe mucho más rápido

cuando el medicamento se toma con el estómago vacío. En este caso, puede que no se produzca una liberación gradual adecuada. Por lo tanto Medikinet no debe ser administrado sin comida.

#### Niños

Medikinet se debe administrar por la mañana **con o después del desayuno**.

#### Adultos

Medikinet se debe administrar por la mañana y al mediodía **con o después de las comidas**.

Las cápsulas se pueden tragar enteras con un poco de líquido o pueden abrirse y el contenido se espolvorea en una pequeña cantidad (una cucharada) de compota de manzana o yogur, tomándolo inmediatamente, no se debe guardar para un futuro uso. Después se debe beber algo de líquido como, por ejemplo, agua. Las cápsulas y el contenido de las mismas no se deben machacar ni masticar.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Glaucoma
- Feocromocitoma
- Durante el tratamiento con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO), o en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos medicamentos, por el riesgo de una crisis hipertensiva (ver sección 4.5.)
- Hipertiroidismo o Tirotoxicosis
- Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, anorexia nerviosa/ trastornos de anorexia, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de humor graves, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/ borderline
- Diagnóstico o antecedentes de Trastorno Bipolar (afectivo) grave y episódico (Tipo I) (que no está bien controlado)
- Trastornos cardiovasculares preexistentes, incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la disfunción de los canales iónicos)
- Trastornos cerebrovasculares preexistentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares, incluyendo vasculitis o apoplejía.
- Antecedentes de inacidéz pronunciada del estómago con valores de pH por encima de 5,5 en tratamiento con bloqueantes de los receptores H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones o tratamiento con antiácidos.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los pacientes con TDAH y la decisión de usar el medicamento debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del paciente. Cuando se considere el tratamiento de niños, se debe evaluar la gravedad y la cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad (6-18 años).

#### **Uso a largo plazo (más de 12 meses)**

La seguridad y eficacia de la utilización de metilfenidato a largo plazo no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento (niños), peso, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación, e incluyen

(pero no se limitan a estos) tics motores y vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia.

El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del medicamento a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en los niños, preferiblemente durante las vacaciones escolares). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el medicamento.

### **Uso en pacientes de edad avanzada**

Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 60 años de edad.

### **Uso en niños menores de 6 años**

Metilfenidato no debe utilizarse en niños menores de 6 años. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

### **Estado cardiovascular**

Los pacientes a los que se está considerando administrar un tratamiento con estimulantes deben tener una historia detallada (incluyendo una evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca o inexplicada o arritmia maligna) y un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardíacos, y deben someterse a evaluaciones cardíacas especializadas posteriores si los hallazgos iniciales sugieren estos antecedentes o trastornos. Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor opresivo en el pecho, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento con metilfenidato, deben someterse a una evaluación cardíaca especializada inmediata.

El análisis de los datos de ensayos clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma frecuente cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mm Hg respecto a los del grupo control. También se observaron cambios en la tensión arterial diastólica y sistólica en los datos de ensayos clínicos con pacientes adultos con TDAH. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes, pero por los efectos notificados en los datos de ensayos clínicos, no se puede descartar la posibilidad de complicaciones clínicas. **Se recomienda precaución al tratar a pacientes cuyo estado médico subyacente se pueda ver afectado por el aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca.** Ver sección 4.3 para ver en qué condiciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato.

**Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. La presión sanguínea y el pulso se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y, después, al menos cada 6 meses. Se debe interrumpir metilfenidato en pacientes en tratamiento con un cuadro reiterado de taquicardia, arritmia o aumento de la presión arterial sistólica (> percentil 95), y se debe considerar derivarlos a un cardiólogo.**

La utilización de metilfenidato está contraindicada en ciertos trastornos cardiovasculares preexistentes, **a menos que se disponga de una recomendación de un especialista cardíaco (ver sección 4.3).**

**Muerte súbita y anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardíacos graves**

Se ha notificado muerte súbita en niños, algunos de los cuales tenían anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves, asociada al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales. Aunque algunos problemas cardíacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en pacientes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, u otros problemas cardíacos graves que puedan suponer un aumento de la vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante.

#### Adultos

Se ha notificado muerte súbita, apoplejía e infarto de miocardio en adultos que toman medicamentos estimulantes a la dosis habitual para TDAH. Aunque se desconoce el papel de los estimulantes en estos casos en adultos, estos tienen una mayor probabilidad que los niños de presentar anomalías cardíacas estructurales graves, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, enfermedad de las arterias coronarias u otros problemas cardíacos graves. Generalmente, no se debe tratar a adultos con dichas anomalías con medicamentos estimulantes.

#### **Mal uso y acontecimientos cardiovasculares**

El mal uso de los estimulantes del sistema nervioso central puede estar asociado con muerte súbita y otros efectos adversos cardiovasculares graves.

#### **Trastornos cerebrovasculares**

Ver sección 4.3 para los estados cerebrovasculares en los que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe evaluar en cada visita los signos y síntomas neurológicos de los pacientes con otros factores de riesgo (tales como antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicamentos concomitantes que aumenten la presión sanguínea) después de empezar el tratamiento con metilfenidato.

La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y el resultado inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada del metilfenidato y un rápido inicio de tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar este diagnóstico en cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas neurológicos que encajen con un cuadro de isquemia cerebral durante el tratamiento con metilfenidato. Estos síntomas pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria.

El tratamiento con metilfenidato no está contraindicado en pacientes con hemiplejía cerebral.

#### **Priapismo**

Se han notificado erecciones prolongadas y dolorosas asociadas al uso de medicamentos con metilfenidato, relacionadas de forma principal con un cambio en la pauta de tratamiento con metilfenidato. Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir al médico de forma inmediata.

#### **Trastornos psiquiátricos**

La comorbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar al paciente con respecto a los trastornos psiquiátricos preexistentes y se deben establecer sus antecedentes familiares (ver sección 4.2). En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los

trastornos psiquiátricos preexistentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente.

**El desarrollo o el empeoramiento de los trastornos psiquiátricos se deben controlar en todos los ajustes de dosis y después, al menos cada 6 meses y en todas las visitas; puede ser adecuado interrumpir el tratamiento.**

#### **Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniáticos preexistentes**

En pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede empeorar los síntomas de los trastornos de comportamiento y del pensamiento.

#### **Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maniáticos**

La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/táctiles/auditivas y delirios) o maniáticos en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía pueden deberse al uso de metilfenidato a las dosis habituales (ver sección 4.8). Si aparecen síntomas maniáticos o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con metilfenidato y puede ser adecuado suspender el tratamiento.

#### **Comportamiento agresivo u hostil**

El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta posológica en los pacientes que presenten cambios de comportamiento, teniendo en cuenta que puede ser apropiado hacer ajustes hacia arriba o hacia abajo. Se puede considerar la interrupción del tratamiento.

#### **Tendencia suicida**

Los pacientes en los que aparezca una ideación o comportamiento suicida durante el tratamiento para el TDAH deben ser evaluados inmediatamente por su médico. Se debe tener en consideración el empeoramiento de un problema psiquiátrico subyacente y una posible relación causal con el tratamiento con metilfenidato. Puede ser necesario tratar un problema psiquiátrico subyacente y se debe valorar una posible interrupción de metilfenidato.

#### **Tics**

Metilfenidato está asociado con la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se ha notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette (ver sección 4.8). Se deben evaluar los antecedentes familiares y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette debe preceder al uso de metilfenidato. Se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con metilfenidato. **El control debe hacerse en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

#### **Ansiedad, agitación o tensión**

Se han notificado ansiedad, agitación y tensión en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección 4.8). El metilfenidato está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión preexistentes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se deben hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe **controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

#### **Formas de trastorno bipolar**

Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. **Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba “Trastornos psiquiátricos” y sección 4.2). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.**

### **Crecimiento y peso**

Se ha notificado una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños. Se ha observado una disminución de peso con el tratamiento con metilfenidato en adultos (ver sección 4.8).

Actualmente no se conocen y se están estudiando los efectos de metilfenidato sobre la altura y peso finales.

**Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato.**

**Se deben registrar la altura, el peso y el apetito de los niños al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento.** Puede ser necesario interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no crezcan o aumenten de peso como se espera. El peso se debe controlar con regularidad en los adultos.

### **Convulsiones**

Metilfenidato debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia. Metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin alteraciones en el EEG. Si aumenta la frecuencia de las convulsiones o aparecen convulsiones por primera vez, metilfenidato debe suspenderse.

### **Abuso, mal uso y tráfico**

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por el riesgo de abuso, mal uso o tráfico de metilfenidato.

Metilfenidato debe utilizarse con precaución en pacientes con dependencia conocida a drogas o alcohol por un riesgo potencial de abuso, mal uso o tráfico.

El abuso crónico de metilfenidato puede producir una tolerancia importante y dependencia psicológica, con distintos grados de conducta anormal. Se pueden producir episodios claramente psicóticos, especialmente con el abuso por vía parenteral.

Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta oposicionista-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar comórbidos), el abuso de sustancias previo o actual cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes pueden aumentarse la dosis por su propia iniciativa.

Para algunos pacientes con alto riesgo de abuso de sustancias, metilfenidato u otros estimulantes pueden no ser adecuados y habrá que valorar un tratamiento con medicamentos no estimulantes.

### **Retirada**

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, ya que esto puede desenmascarar una depresión, así como hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar seguimiento a largo plazo.

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo ya que puede aparecer una depresión grave.

### **Fatiga**

El metilfenidato no debe utilizarse para la prevención o el tratamiento de los estados de fatiga normales.

### **Elección de la formulación de metilfenidato**

La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato, debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto. En adultos, solo debe usarse Medikinet.

Se recomienda tener precaución si las formulaciones de liberación modificada de metilfenidato son utilizadas indistintamente debido a las diferencias entre estas formulaciones en cuanto a la frecuencia de la dosis, la administración con alimentos y la concentración del medicamento alcanzada en plasma.

### **Dopaje**

Este medicamento contiene metilfenidato, que puede inducir un falso positivo por anfetaminas en las pruebas de laboratorio, especialmente en el test de inmunoensayo.

Los deportistas deben tener en cuenta que este medicamento puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

### **Insuficiencia renal o hepática**

Se carece de experiencia con el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### **Efectos hematológicos**

La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. En caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluyendo aquellas que indiquen trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

### **Aumento de la presión intraocular y glaucoma**

Se han notificado casos de aumento de la presión intraocular (PIO) y glaucoma (incluidos el glaucoma de ángulo abierto y el glaucoma de ángulo cerrado) asociados al tratamiento con metilfenidato (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar síntomas indicativos de aumento de la PIO y glaucoma. Se debe consultar con un oftalmólogo y considerar la interrupción del tratamiento con metilfenidato en caso de aumento de la PIO (ver sección 4.3). Se recomienda la monitorización oftalmológica de los pacientes con antecedentes de aumento de la PIO.

### **Excipiente: sacarosa**

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

### **Excipiente: sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Interacción farmacocinética**

Se desconoce la influencia del metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se administran concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros medicamentos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho.

Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros d- y l- de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Sin embargo, se han notificado casos que indican que el metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivantes (como el fenobarbital, la fenitoína o la primidona) y algunos antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del medicamento (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

##### **Interacciones farmacodinámicas**

###### **Medicamentos antihipertensivos**

Metilfenidato puede disminuir la eficacia de fármacos utilizados para tratar la hipertensión.

###### **Uso con medicamentos que aumentan la presión sanguínea**

Se recomienda precaución al tratar con metilfenidato a pacientes que utilizan cualquier fármaco que también aumente la presión sanguínea (ver también los apartados de estado cardiovascular y cerebrovascular de la sección 4.4).

Metilfenidato está contraindicado en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO (ver sección 4.3), por el riesgo de una crisis hipertensiva.

###### **Uso con alcohol**

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los medicamentos psicoactivos, incluyendo metilfenidato. En caso de concentraciones muy altas de alcohol, el perfil cinético puede cambiar hacia un patrón similar al de la liberación más inmediata. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento.

###### **Uso con anestésicos halogenados**

Hay un riesgo de aumento repentino de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento con metilfenidato no debería usarse en el día de la cirugía.

###### **Uso con agonistas alfa-2 de acción central (por ejemplo, clonidina)**

Se han notificado efectos adversos graves, incluyendo muerte súbita, con el uso concomitante con clonidina. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa-2 de acción central.

###### **Uso con medicamentos dopaminérgicos**

Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con medicamentos dopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos. Dado que una de las principales acciones de metilfenidato es aumentar los niveles extracelulares de dopamina, metilfenidato se puede asociar con interacciones farmacodinámicas cuando se administra concomitantemente con agonistas dopaminérgicos directos o indirectos (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas dopaminérgicos incluyendo antipsicóticos.

### **Uso con otros medicamentos**

Medikinet no debe administrarse junto con bloqueantes de los receptores H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones o antiácidos, ya que pueden producir una liberación más rápida de la cantidad total del principio activo.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Los datos de un estudio de cohorte, con un total aproximado de 3.400 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas totales. Se observó un pequeño aumento en la aparición de malformaciones cardíacas (riesgo relativo ajustado combinado, 1,3; IC del 95 %, 1,0-1,6), correspondiente a 3 lactantes más nacidos con malformaciones cardíacas congénitas por cada 1.000 mujeres que reciben metilfenidato durante el primer trimestre del embarazo, comparado con embarazos no expuestos.

Se han notificado casos de toxicidad cardiorrespiratoria neonatal, específicamente taquicardia fetal y distrés respiratorio a través de notificaciones espontáneas.

Los estudios en animales sólo mostraron evidencias de toxicidad reproductiva a dosis tóxicas maternas (ver sección 5.3).

No se recomienda la utilización de metilfenidato durante el embarazo a menos que se haya tomado una decisión clínica que suponga que retrasar el tratamiento puede suponer un riesgo mayor para el embarazo.

### Lactancia

Se ha encontrado metilfenidato en la leche materna de una mujer tratada con metilfenidato. Hay una notificación de un niño que sufrió una disminución de peso inespecífica durante el periodo de exposición, pero se recuperó y ganó peso después de que su madre dejara el tratamiento con metilfenidato. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

Se debe decidir, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer, si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con metilfenidato.

### Fertilidad

No se dispone de información sobre el efecto de metilfenidato en la fertilidad en personas. En estudios con animales, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la fertilidad.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Metilfenidato mejora la atención. Sin embargo, metilfenidato puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales, incluyendo dificultades de acomodación, diplopía, visión borrosa, alucinaciones y otros efectos adversos del SNC (ver sección 4.8).

Medikinet puede tener una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y se les debe aconsejar que, si se ven afectados por ellos, deben evitar actividades potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas en los ensayos clínicos y notificaciones espontáneas post-comercialización de Medikinet y los que se han notificado con otras formulaciones de hidrocloreto de metilfenidato. Si las frecuencias de las reacciones adversas de Medikinet y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos. La tabla se basa en datos recopilados en niños, adolescentes y adultos.

##### Clasificación de frecuencias:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ )

Muy raras ( $<1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Nasofaringitis	Gastroenteritis			
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>					Leucopenia #, trombocitopenia, anemia#, púrpura trombocitopénica	Pancitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad, reacciones tales como angioedema, reacciones anafilácticas, inflamación auricular, enfermedad bullar, enfermedad exfoliativa, urticaria, prurito*, picores y erupciones*			
<b>Trastornos del</b>	Disminución	Anorexia,				

<b>metabolismo y de la nutrición*</b>	del apetito**	reducción moderada del aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños*				
<b>Trastornos psiquiátricos*</b>	Insomnio, nerviosismo	Comportamiento anormal, agresividad*, labilidad emocional, agitación*, anorexia, ansiedad*, depresión*, irritabilidad, intranquilidad <sup>***</sup> , trastorno del sueño <sup>***</sup> , disminución de la libido <sup>***</sup> , ataque de pánico <sup>***</sup> , estrés <sup>***</sup> , bruxismo <sup>***</sup>	Hipervigilancia, alucinaciones auditivas, visuales y táctiles*, cambios de humor, cambios del estado de ánimo, enfado, ideación suicida*, tristeza, trastornos psicóticos*, tics*, o empeoramiento de tics preexistentes del síndrome de Tourette*, tensión <sup>***</sup>	Manía*, desorientación, trastorno de la libido, trastorno obsesivo-compulsivo (incluidas tricotilomanía y dermatilomanía)	Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado)*, humor depresivo transitorio*, pensamientos anormales, apatía <sup>#</sup>	Delirios*, trastornos del pensamiento*, estado de confusión, dependencia, logorrea, casos de abuso y dependencia se han descrito con mayor frecuencia en las formulaciones de liberación inmediata
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Temblo <sup>***</sup> , somnolencia, mareos, discinesia, hiperactividad psicomotora	Sedación, acatisia <sup>***</sup>		Convulsiones, movimientos coreo-atetoides, déficit neurológico isquémico reversible, síndrome neuroléptico maligno (SNM las notificaciones estaban mal documentadas y en la mayoría de los casos, los pacientes también recibían otros medicamento	Trastornos cerebrovasculares* (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), convulsiones de gran mal,* migraña <sup>#</sup> , parestesia <sup>\$</sup> , afasia <sup>\$#</sup> , disfemia

					s, así que el papel de metilfenidato no está claro).	
<b>Trastornos oculares</b>			Diplopía, visión borrosa <sup>#</sup> , ojo seco <sup>\$</sup>	Dificultades de acomodación visual, midriasis, alteración visual		Hipertensión ocular, aumento de la presión intraocular, glaucoma
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>						Acúfenos <sup>\$</sup>
<b>Trastornos cardíacos *</b>		Taquicardia <sup>**</sup> , palpitaciones, arritmias	Dolor de pecho	Angina de pecho	Parada cardíaca, infarto de miocardio	Taquicardia supraventricular, bradicardia, extrasístole ventricular, extrasístole, malestar cardíaco <sup>\$</sup>
<b>Trastornos vasculares *</b>		Hipertensión, sensación de frío <sup>**</sup>			Arteritis cerebral y/u oclusión, fenómeno de Raynaud	Sofocos <sup>\$</sup> , rubefacción <sup>\$</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Tos, dolor faringo-laríngeo, disnea <sup>**</sup>				Dolor orofaríngeo <sup>\$</sup> , epistaxis <sup>\$</sup> ,
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas <sup>**</sup> , boca seca <sup>**</sup>	Dolor abdominal, diarrea, malestar gástrico, vómitos: - estos generalmente aparecen al principio del tratamiento y se pueden aliviar comiendo algo, dispepsia <sup>***</sup> , dolor dental <sup>***</sup>	Estreñimiento			Arcadas <sup>\$</sup>
<b>Trastornos hepato biliares</b>			Aumento de las enzimas hepáticas		Función hepática anormal,	

					incluyendo coma hepático	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Hiperhidrosis**, alopecia, prurito, erupción, urticaria,	Angioedema, enfermedad bullar, trastorno exfoliativo	Erupción macular, eritema	Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupción cutánea recurrente	Piel seca
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Artralgia	Mialgia, tensión muscular, rigidez muscular***		Calambres musculares	Trismus***
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Hematuria			Incontinencia
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				Ginecomastia		Disfunción eréctil, priapismo, aumento de las erecciones y erecciones prolongadas, dolor de pecho <sup>§</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Pirexia, retraso en el crecimiento durante el uso prolongado en niños*, sensación de inquietud***, fatiga**, sed***			Muerte cardíaca súbita*	Hiperpirexia, trastornos de la atención <sup>§</sup> , enfermedad similar a la gripe <sup>§</sup> , astenia <sup>§</sup> , sed <sup>§</sup> , molestia en el pecho
<b>Exploraciones complementarias</b>		Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardíaco (generalmente un aumento)*, disminución de peso*	Soplo cardíaco*, aumento de las enzimas hepáticas		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre, disminución del recuento plaquetario, recuento de glóbulos blancos anormal	Aumento en los niveles de la hormona estimulante del tiroides en la sangre <sup>§</sup>

Circunstancias sociales						Estrés con la pareja <sup>§</sup> , estrés con la familia <sup>§</sup>
-------------------------	--	--	--	--	--	---

\* Ver sección 4.4

\*\*RAMs observadas en los ensayos clínicos en pacientes adultos que se notificaron con una frecuencia mayor que en niños y adolescentes.

\*\*\* Según la frecuencia calculada en estudios de TDAH en adultos (no se notificaron casos en estudios pediátricos)

<sup>§</sup>Frecuencia derivada de ensayos clínicos en adultos y no basada en datos de ensayos en niños y adolescentes; también puede ser pertinente para niños y adolescentes.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### Población pediátrica

### **4.9. Sobredosis**

La liberación prolongada del metilfenidato de la formulación de Medikinet cápsulas se debe tener en cuenta al tratar a pacientes con sobredosis.

#### Signos y síntomas

La sobredosis aguda, debida fundamentalmente a la sobreestimulación de los sistemas nervioso central y simpaticomimético, puede provocar vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, calambres musculares, convulsiones (pueden ir seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudoración, rubor, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las mucosas y rabdomiólisis.

#### Tratamiento

No hay un antídoto específico para la sobredosis de Medikinet.

El tratamiento consiste en proporcionar las medidas de apoyo apropiadas.

Se debe proteger al paciente para evitar que se autolesione y de los estímulos externos que pudieran agravar la sobreestimulación ya presente. Si los signos y síntomas no son demasiado graves y el paciente está consciente, se puede evacuar el contenido del estómago provocando el vómito o por lavado gástrico. Antes de realizar el lavado gástrico, se deben controlar la agitación y las convulsiones, si las hay, y proteger la vía aérea. Otras medidas de detoxificación del intestino comprenden la administración de carbón activado y de un catártico. En caso de intoxicación grave, se debe administrar una dosis cuidadosamente ajustada de una benzodiazepina antes de realizar el lavado gástrico.

Se deben proporcionar cuidados intensivos para mantener una circulación y un intercambio respiratorio adecuados; en casos de hiperpirexia, puede ser necesario utilizar procedimientos externos para bajar la temperatura.

No se ha establecido la eficacia de la diálisis peritoneal o de la hemodiálisis extracorpórea para la sobredosis de metilfenidato hidrocloreuro.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicoanalépticos, psicoestimulantes, agentes utilizados para TDAH y nootrópicos; agentes simpaticomiméticos de acción central.

Código ATC: N06BA04

#### Mecanismo de acción:

Medikinet es un estimulante moderado del SNC con efectos más destacados sobre la actividad psíquica que sobre la motora. Su mecanismo de acción en el hombre no se conoce completamente, pero se cree que sus efectos son debidos a una estimulación cortical y a una posible estimulación del sistema activante reticular. El mecanismo por el cual Medikinet ejerce sus efectos psíquicos y de comportamiento en los pacientes no está claramente establecido, no hay una evidencia concluyente que muestre cómo estos efectos se relacionan con la afección del sistema nervioso central. Se cree que bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica e incrementa la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneuronal. Medikinet es una mezcla racémica de los enantiómeros d y l de metilfenidato. El enantiómero d es más activo desde el punto de vista farmacológico que el enantiómero l.

#### Eficacia y seguridad clínica:

Después de la aprobación para el tratamiento de niños con TDAH, Medikinet cápsulas ha sido evaluado en 2 estudios clínicos randomizados, doble ciego, y controlados con placebo en pacientes adultos. En el estudio EMMA (1) se evaluaron 363 pacientes durante un periodo de tratamiento de 24 semanas. En el estudio QUMEA (2), se trataron 162 pacientes durante un total de 20 semanas. Después de la fase semana 8-doble ciego, todos los pacientes fueron tratados en una fase abierta por 12 semanas más con Medikinet cápsulas. Para ambos estudios, la principal respuesta fue una reducción en la puntuación WRI (Wender-Reimherr-Interview = WRAADS). El punto de medición se realizó en la semana 24 (estudio 1) o la semana 8 (estudio 2).

La dosis diaria se ajustó inicialmente en etapas semanales empezando con 10 mg por día dependiendo de la eficacia y tolerabilidad (estudio 1) o empezando con una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal (estudio 2). No se debía exceder de una dosis de 60 mg por día (estudio 1) o 1 mg/kg de peso corporal (estudio 2). En el primer estudio, la dosis media de metilfenidato en el punto final fue inferior, 0,55 mg/kg de peso corporal (dosis diaria administrada mín. 10 mg, máx. 60 mg) comparada con el segundo estudio, con una media de 0,9 mg/kg de peso corporal (dosis diaria administrada mín. 20 mg, máx. 120 mg). Se calculó un mayor efecto para el conjunto de la población del estudio cuando se administraba una dosis media superior (0,9 mg/kg de peso corporal), como en el caso del estudio QUMEA. Los ensayos clínicos mostraron una experiencia limitada con dosis diarias superiores a 80 mg, ya que solamente 2 pacientes fueron tratados con 120 mg/día.

#### Efectos Dosis/Género

Los resultados del primer estudio (EMMA) revelan diferencias específicas de género en la respuesta al metilfenidato, así como la posibilidad de que las mujeres pudieran beneficiarse de dosis menores no puede ser descartada. El estudio demostró eficacia en hombres solamente en los rangos de dosis superiores con MPH > 0,7 mg/kg de peso corporal. En las mujeres, sin embargo, la eficacia se demostró incluso en los rangos de dosis menores (< 0,3 mg/kg de peso corporal) e intermedias (0,3-0,7 mg/kg de peso corporal). Respecto a la reducción de síntomas, las mujeres no mostraron efectos significativos en el grupo de dosis superiores, y con respecto al grado de respuesta, la eficacia fue comparable con el grupo de dosis menores. En el segundo estudio (QUMEA) estos efectos específicos del género no pueden ser confirmados de manera fidedigna, debido a que el rango de dosis menores no fue administrado y solamente unos pocos pacientes fueron tratados con el rango de dosis intermedias. En el grupo de dosis superiores, el grado de

respuesta en mujeres fue significativamente superior en comparación entre metilfenidato y placebo. Para los hombres, no se obtuvo un resultado significativo. Con respecto a la principal respuesta (reducción WRI en la semana 8), se obtuvo una reducción significativa en la puntuación comparada con placebo tanto para hombres como para mujeres.

Del conjunto de la población del estudio se obtuvo la siguiente información:

Respecto a la reducción en la puntuación total WRI en el estudio EMMA, el cambio de la situación basal a la semana 24 fue de -18,88 con metilfenidato comparado con -13,99 con placebo, dando un tamaño de efecto de 0,39, 95% IC (0,18, 0,63 para el tamaño de efecto)  $p=0,002$ . (ANOVA usando LOCF para los valores incompletos). En el estudio QUMEA el cambio de la situación basal a la semana 8 fue de -13,2 con metilfenidato comparado con -6,2 con placebo, dando un tamaño de efecto de 0,54, 95% IC (0,22, 0,85, para tamaño de efecto)  $p=0,0001$ . (ANOVA usando LOCF para los valores incompletos).

El grado de respuesta recalculado fue determinado como: Respondedores: % de pacientes con una reducción del 30% en la puntuación WRAADDS o superior y sin interrupción del estudio, No-Respondedores: pacientes con menor reducción en la puntuación WRAADDS o interrupción temprana del estudio por alguna razón, lo que lleva a valores incompletos en la semana 24 o 8.

Para el estudio EMMA, el grado de respuesta recalculado fue de 128 (53%) en el grupo metilfenidato versus 44 (37%) en el grupo placebo (semana 24, test exacto de Fisher, dos-lados, 0,0051). El grado de respuesta recalculado en el estudio QUMEA en la semana 8 fue de 41 (49%) versus 14 (18%) (metilfenidato versus placebo, test exacto de Fisher, dos-lados,  $p<0,0001$ ).

Medikinet también se estudió en otro estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study – estudio COMPAS) en 433 pacientes adultos. El estudio se realizó con la presentación de Medikinet autorizada nacionalmente en Alemania como “Medikinet adult”.

Los pacientes recibieron psicoterapia de grupo cognitivo-conductual o tratamiento clínico individual con la posibilidad de recibir asesoramiento en sesiones individuales, además de dosis diarias de placebo o de “Medikinet adult”. El tratamiento tuvo una duración de 52 semanas.

La variable primaria del estudio fue la disminución de los síntomas del TDAH, evaluada a través de la reducción de la puntuación CAARS-O: L desde el inicio hasta el fin de las primeras 12 semanas del tratamiento.

El resultado fue, que la combinación de terapia de grupo o tratamiento clínico con Medikinet fue superior a la misma combinación con placebo, en relación a la mejoría de los síntomas del TDAH. Los síntomas del TDAH experimentaron una notable mejoría durante el tratamiento con Medikinet ( $n = 210$ ; puntuación media ajustada del índice del TDAH, 16,2;  $ES = -0,81$ ) en comparación con el placebo ( $n = 209$ ; puntuación media ajustada del índice del TDAH, 17,9;  $ES = -0,50$ ). La diferencia fue estadísticamente significativa (diferencia en los valores de la puntuación del índice del TDAH de Medikinet versus placebo  $-1,7$ ; 97,5 % IC,  $-3,0$  vs.  $-0,4$ ; 95 % IC,  $-2,8$  vs.  $-0,6$ ;  $P = .003$ ). La dosis promedio diaria (DE) en los 179 pacientes tratados con Medikinet fue de 48,8 (20,2) mg.

El estudio COMPAS mostró, que en adultos, las intervenciones psicológicas en condiciones controladas se tradujeron en un resultado superior del tratamiento (más de 52 semanas) cuando se combinaban con Medikinet en comparación con la combinación con placebo.

### Mecanismo de acción

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Medikinet cápsulas de liberación modificada tiene un perfil plasmático que muestra dos fases de liberación del principio activo, con una pendiente inicial brusca y ascendente similar a los comprimidos de liberación inmediata de metilfenidato, y una segunda porción ascendente aproximadamente tres horas más tarde, seguido de un descenso gradual.

Cuando los adultos toman el medicamento por la mañana después del desayuno, la parte de liberación inmediata de la cápsula dura se disuelve rápidamente y se alcanza una concentración plasmática máxima inicial. Después del paso por el estómago y en el intestino delgado, la parte de liberación sostenida de la cápsula dura libera su metilfenidato hidrocloreto. Esto da como resultado la formación de una meseta de 3-4 horas durante la cual las concentraciones no caen por debajo del 75% de la concentración plasmática máxima. La cantidad de metilfenidato hidrocloreto absorbido cuando se administra una vez al día es comparable con las formulaciones de liberación inmediata convencionales administradas dos veces al día.

Medikinet cápsulas combina las ventajas de un principio de acción rápido con la acumulación de una meseta de duración extendida.

Se midieron los siguientes parámetros farmacocinéticos siguiendo una dosis diaria única de Medikinet 20 mg cápsulas de liberación modificada administrada después del desayuno:

$C_{max} = 6,4 \text{ ng/ml}$ ,  $t_{max} = 2,75 \text{ h}$ ,  $AUC_{\infty} = 48,9 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$  y  $t_{1/2} = 3,2 \text{ h}$

El área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC), así como la concentración plasmática máxima, son proporcionales a la dosis.

### **Efectos de los alimentos**

La ingestión junto con alimentos con un alto contenido en grasa retrasa su absorción ( $t_{max}$ ) aproximadamente 1,5 horas. No hay diferencias en la biodisponibilidad de Medikinet cápsulas administradas con un desayuno normal o altamente calórico. Las curvas plasmáticas muestran una exposición similar con respecto a la velocidad y extensión de la absorción.

Es necesario tomar Medikinet con o después del desayuno. La presencia de alimentos influye y se observa un retraso relevante y significativo. Este hecho justifica su administración con alimentos. Sin embargo, no es necesario establecer recomendaciones sobre el tipo de alimentos. La administración sin alimentos puede tener el riesgo de una liberación rápida de la dosis.

### **Administración espolvoreada**

La  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  y AUC del contenido espolvoreado de Medikinet cápsulas de liberación modificada son similares (bioequivalentes) a los de la cápsula intacta. Por tanto, Medikinet se puede administrar tanto como una cápsula intacta, como abriendo la cápsula y espolvoreando el contenido, sin machacar, en compota de manzana u otro alimento blando similar.

### **Disponibilidad sistémica**

Debido a su gran metabolismo de primer paso, su disponibilidad sistémica es de aproximadamente el 30% (11-51%) de la dosis.

### Distribución

En sangre, el metilfenidato y sus metabolitos se distribuyen en el plasma (57%) y en los eritrocitos (43%). El metilfenidato y sus metabolitos se unen poco a las proteínas plasmáticas (10-33%). El volumen de distribución tras una dosis única intravenosa es de 2,2 l/kg (2,65  $\pm$  1,1 l/kg para d-metilfenidato y 1,8  $\pm$  0,9 l/kg para l-metilfenidato).

## Metabolismo o Biotransformación

### Eliminación

El metilfenidato se elimina del plasma con una semivida de aproximadamente 2 horas. El aclaramiento medio tras una dosis única por vía intravenosa es de 0,565 l/h/kg ( $0,40 \pm 0,12$  l/h/kg para d-metilfenidato y  $0,73 \pm 0,28$  l/h/kg para l-metilfenidato). Tras la administración oral, aproximadamente el 78-97% de la dosis se excreta entre 48 y 96 h por la orina y entre el 1 y 3% por las heces en forma de metabolitos. Solo pequeñas cantidades (<1%) de metilfenidato inalterado aparecen en la orina. La mayor proporción de la dosis (89%) se elimina en la orina en 16 horas, a pesar del valor del pH, en forma de ácido ritalínico.

La eliminación renal del ácido ritalínico puede disminuir en el caso de insuficiencia renal.

La mayor proporción de la dosis se elimina en la orina en forma de ácido 2-fenil-2-piperidil acético (PPAA, 60-86%).

### Linealidad/ No linealidad

## **Farmacocinética**

### **Farmacocinética en grupos especiales de pacientes**

#### *Población pediátrica*

No se ha estudiado la farmacocinética de Medikinet en niños menores de 6 años de edad.

Aparentemente no hay diferencias en la farmacocinética de metilfenidato entre niños con trastorno hiperactivo/TDAH y adultos sanos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha estudiado la farmacocinética de Medikinet en pacientes mayores de 65 años de edad.

#### *Insuficiencia renal*

Los resultados de eliminación de pacientes con función renal normal sugieren que la excreción renal de metilfenidato inalterado apenas se modifica en caso de insuficiencia renal. Sin embargo, la excreción renal de PPAA puede estar disminuida.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

### **Carcinogenicidad**

En estudios de carcinogenicidad *in vivo* en ratas y ratones, se observó un aumento de tumores hepáticos malignos sólo en ratones macho. No se conoce la trascendencia de estos hallazgos en humanos.

Metilfenidato no afectó al rendimiento reproductor ni a la fertilidad en múltiples bajos de la dosis terapéutica.

### **Embarazo- Desarrollo embrional/fetal**

Metilfenidato no se considera teratogénico en ratas y conejos. Dosis del medicamento que mostraron efectos tóxicos en ratas preñadas, produjeron toxicidad fetal (es decir, pérdida total de las camadas).

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

## 6.1. Lista de excipientes

### Contenido de la cápsula:

Esferas de azúcar (conteniendo sacarosa y almidón de maíz)  
Copolímero del ácido metacrílico-etilacrilato (1:1)  
Talco  
Trietilcitrate  
Polivinil alcohol  
Macrogol 3350  
Polisorbato 80  
Hidróxido sódico  
Laurilsulfato sódico  
Simeticona  
Sílice coloidal anhidra  
Índigo carmín, sal de aluminio (E-132)  
Metilcelulosa  
Ácido sórbico

### Envoltura de la cápsula:

Gelatina  
Dióxido de titanio (E-171)  
Laurilsulfato sódico  
Agua purificada

Adicional en Medikinet 10 mg/ 20 mg cápsulas duras de liberación modificada:  
Eritrosina (E-127)  
Azul Patentado V (E-131)

Adicional en Medikinet 30 mg/ 40 mg/ 50 mg/ 60 mg cápsulas de liberación modificada:  
Eritrosina (E-127)  
Óxido de hierro negro (E-172)  
Índigo carmín (E-132)

## 6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

## 6.3. Periodo de validez

3 años.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.  
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Medikinet 5 mg:

Cajas de 20, 24, 27, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 o 99 cápsulas duras de liberación modificada en blíster de PVC/PVdC sellado con calor al aluminio.

Medikinet 10 mg:

Cajas de 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 o 99 cápsulas duras de liberación modificada en blíster de PVC/PVdC sellado con calor al aluminio.

Medikinet 20 mg:

Cajas de 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 o 99 cápsulas duras de liberación modificada en blíster de PVC/PVdC sellado con calor al aluminio.

Medikinet 30 mg:

Cajas de 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 o 99 cápsulas duras de liberación modificada en blíster de PVC/PVdC sellado con calor al aluminio.

Medikinet 40 mg:

Cajas de 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 o 99 cápsulas duras de liberación modificada en blíster de PVC/PVdC sellado con calor al aluminio.

Medikinet 50 mg:

Cajas de 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 o 99 cápsulas duras de liberación modificada en blíster de PVC/PVdC sellado con calor al aluminio.

Medikinet 60 mg:

Cajas de 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45, 48, 54, 60, 90, 96 o 99 cápsulas duras de liberación modificada en blíster de PVC/PVdC sellado con calor al aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. .

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medikinet 5 mg cápsulas duras de liberación modificada: 73308  
Medikinet 10 mg cápsulas duras de liberación modificada: 68542  
Medikinet 20 mg cápsulas duras de liberación modificada: 68543  
Medikinet 30 mg cápsulas duras de liberación modificada: 68544  
Medikinet 40 mg cápsulas duras de liberación modificada: 68545  
Medikinet 50 mg cápsulas duras de liberación modificada: 78453  
Medikinet 60 mg cápsulas duras de liberación modificada: 78454

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

Medikinet 5 mg cápsulas duras de liberación modificada: 07/06/11

Medikinet 10 mg cápsulas duras de liberación modificada: 01/03/07  
Medikinet 20 mg cápsulas duras de liberación modificada: 01/03/07  
Medikinet 30 mg cápsulas duras de liberación modificada: 01/03/07  
Medikinet 40 mg cápsulas duras de liberación modificada: 01/03/07  
Medikinet 50 mg cápsulas duras de liberación modificada: 26/11/14  
Medikinet 60 mg cápsulas duras de liberación modificada: 26/11/14

Fecha de la última revalidación:

Medikinet 5 mg cápsulas duras de liberación modificada: 06/02/14  
Medikinet 10 mg cápsulas duras de liberación modificada: 06/02/14  
Medikinet 20 mg cápsulas duras de liberación modificada: 06/02/14  
Medikinet 30 mg cápsulas duras de liberación modificada: 06/02/14  
Medikinet 40 mg cápsulas duras de liberación modificada: 06/02/14

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2026