

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lumenta 10 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Lumenta 20 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Lumenta 30 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Lumenta 40 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Lumenta 60 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lumenta 10 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG

Cada cápsula de liberación modificada contiene 10 mg de metilfenidato hidrocloreuro que corresponde a 8.65 mg de metilfenidato.

Lumenta 20 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG

Cada cápsula de liberación modificada contiene 20 mg de metilfenidato hidrocloreuro que corresponde a 17.3 mg de metilfenidato.

Lumenta 30 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG

Cada cápsula de liberación modificada contiene 30 mg de metilfenidato hidrocloreuro que corresponde a 25.95 mg de metilfenidato.

Lumenta 40 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG

Cada cápsula de liberación modificada contiene 40 mg de metilfenidato hidrocloreuro que corresponde a 34.6 mg de metilfenidato.

Lumenta 60 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG

Cada cápsula de liberación modificada contiene 60 mg de metilfenidato hidrocloreuro que corresponde a 51.9 mg de metilfenidato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación modificada

Lumenta 10 mg cápsulas duras de liberación modificada

Cápsula de gelatina dura opaca (tamaño 3) con tapa naranja y cuerpo blanco, con "10" impreso con tinta negra, llena de gránulos esféricos blancos o blanquecinos. Longitud de la cápsula: 15,9 mm.

Lumenta 20 mg cápsulas duras de liberación modificada

Cápsula de gelatina dura opaca (tamaño 3) con tapa blanca y cuerpo blanco, con "20" impreso con tinta negra, rellena de gránulos esféricos blancos o blanquecinos. Longitud de la cápsula: 15,9 mm.

Lumenta 30 mg cápsulas duras de liberación modificada

Cápsula de gelatina dura opaca (tamaño 2) con tapa amarilla y cuerpo amarillo, con "30" impreso con tinta negra, rellena de gránulos esféricos blancos o blanquecinos. Longitud de la cápsula: 18 mm.

Lumenta 40 mg cápsulas duras de liberación modificada

Cápsula de gelatina dura opaca (tamaño 1) con tapa naranja y cuerpo naranja, con "40" impreso con tinta negra, rellena de gránulos esféricos blancos o blanquecinos. Longitud de la cápsula: 19.4 mm.

Lumenta 60 mg cápsulas duras de liberación modificada

Cápsula de gelatina dura opaca (tamaño 0) con tapa amarilla y cuerpo blanco, con “60” impreso con tinta negra, rellena de gránulos esféricos blancos o blanquecinos. Longitud de la cápsula: 21.7 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

El metilfenidato está indicado como parte de un programa de tratamiento integral para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años y adultos cuando las medidas correctivas por sí solas son insuficientes.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especializado en el tratamiento del TDAH, como un pediatra experto, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra.

Consideraciones especiales de diagnóstico para TDAH en niños

El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios del DSM o las directrices del ICD y debe basarse en una historia y evaluación completas del paciente. El diagnóstico no puede hacerse únicamente con la presencia de uno o más síntomas.

La etiología específica de este síndrome es desconocida, y no existe una única prueba de diagnóstico. El diagnóstico adecuado requiere el uso de recursos médicos especializados psicológicos, educativos y sociales.

Un programa de tratamiento integral generalmente incluye medidas psicológicas, educativas y sociales, así como farmacoterapia, y tiene como objetivo estabilizar a los niños con un síndrome conductual caracterizado por síntomas que pueden incluir antecedentes crónicos de poca capacidad de atención, distracción, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad moderada a severa, signos neurológicos menores y EEG anormal. El aprendizaje puede o no estar deteriorado.

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

Una ubicación educativa apropiada es esencial, y la intervención psicosocial generalmente es necesaria. Cuando las medidas correctivas por sí solas resultan insuficientes, la decisión de recetar un estimulante debe basarse en una evaluación rigurosa de la gravedad de los síntomas del niño. El metilfenidato debe usarse siempre de acuerdo con la indicación autorizada y de acuerdo a las directrices de prescripción y diagnóstico.

Consideraciones diagnósticas especiales para el TDAH en adultos

El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios del DSM o las directrices del ICD y debe basarse en una historia y evaluación completas del paciente.

La etiología específica de este síndrome es desconocida, y no existe una única prueba de diagnóstico. Los adultos con TDAH tienen patrones de síntomas caracterizados por inquietud, impaciencia y falta de atención. Los síntomas como la hiperactividad tienden a disminuir con el aumento de la edad, posiblemente debido a la adaptación, el neurodesarrollo y la automedicación. Los síntomas de falta de atención son más prominentes y tienen un mayor impacto en los adultos con TDAH. El diagnóstico en adultos debe incluir una entrevista estructurada del paciente para determinar los síntomas actuales. Se requiere la preexistencia del TDAH infantil y debe determinarse retrospectivamente (según los registros de los pacientes o si no está disponible mediante instrumentos/entrevistas apropiados y estructurados). Es deseable la corroboración de

terceros y Lumenta no debe iniciarse cuando la verificación de los síntomas del TDAH infantil es incierta. El diagnóstico no debe hacerse únicamente sobre la presencia de uno o más síntomas. La decisión de usar un estimulante en adultos debe basarse en una evaluación muy completa y el diagnóstico debe incluir un deterioro funcional moderado o severo en al menos 2 entornos (por ejemplo, funcionamiento social, académico u ocupacional), que afecte a varios aspectos de la vida del individuo.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especializado en el tratamiento del TDAH, como un pediatra experto, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra.

Examen previo al tratamiento

Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación inicial del estado cardiovascular del paciente, incluida la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Una historia completa debe documentar medicamentos concomitantes, trastornos o síntomas médicos y psiquiátricos comórbidos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca/inexplicada y un registro preciso de la altura previa al tratamiento (solo en niños) y el peso en una tabla de crecimiento (ver secciones 4.3 y 4.4).

Control continuo

El crecimiento (en niños/adolescentes), el peso (en adultos), el estado psiquiátrico y cardiovascular deben ser monitoreados continuamente (ver sección 4.4).

- La presión arterial y el pulso deben registrarse en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y al menos cada 6 meses;
- La altura (niños), el peso y el apetito deben registrarse al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento;
- El desarrollo de nuevos o el empeoramiento de los trastornos psiquiátricos preexistentes deben controlarse en cada ajuste de la dosis y al menos cada 6 meses y en cada visita.

Los pacientes deben ser monitoreados por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato.

Posología

Las características galénicas específicas de Lumenta simulan la administración de dos veces al día de una formulación de metilfenidato de liberación inmediata. Alrededor del 50% de la cantidad total de la sustancia activa está disponible en forma de liberación inmediata sin retardar, mientras que el 50% restante se libera después de aproximadamente 4 horas.

Ajuste de dosis

Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato. El ajuste de dosis debe iniciarse con la dosis más baja posible. Si los síntomas no mejoran después del ajuste de dosis en un período de un mes, el medicamento debe suspenderse.

Si los síntomas empeoran o se producen efectos adversos, la dosis debe reducirse o, si es necesario, suspenderse el medicamento.

Se debe emplear el régimen que logre un control satisfactorio de los síntomas con la dosis diaria total más baja.

El metilfenidato de acción modificada no se debe tomar demasiado tarde por la mañana, ya que puede causar trastornos del sueño.

Para el tratamiento de trastornos hiperkinéticos/TDAH, el tiempo de ingesta de metilfenidato debe elegirse de tal manera que el efecto concuerde con las horas de colegio (en niños) y los problemas sociales, así como las anomalías conductuales del paciente.

Puede que estén disponibles otras concentraciones de este medicamento u otros medicamentos cuyo principio activo sea metilfenidato.

Población pediátrica (6 años y más)

Lumenta se toma una vez al día por la mañana. La dosis inicial recomendada es de 20 mg. Cuando, a juicio del médico, es apropiada una dosis inicial más baja, el paciente puede comenzar el tratamiento con 10 mg, alternativamente, se recomienda comenzar con 10 mg de metilfenidato de acción breve convencional e ir incrementando la dosis. La dosis máxima diaria de metilfenidato es de 60 mg.

Si el efecto del medicamento desaparece demasiado temprano en la tarde o en la noche, es posible que se repita el comportamiento alterado y/o la incapacidad para conciliar el sueño. Una pequeña dosis de metilfenidato de liberación inmediata al final del día puede ayudar a resolver este problema.

En ese caso, se podría considerar que se podría lograr un control adecuado de los síntomas con un régimen de metilfenidato de liberación inmediata dos veces al día.

Deben tenerse en cuenta los pros y los contras de una pequeña dosis vespertina de metilfenidato de liberación inmediata frente a las alteraciones al conciliar el sueño.

El tratamiento no debe continuar con metilfenidato de acción modificada si se requiere una dosis tardía adicional de metilfenidato de liberación inmediata, a menos que se sepa que también se requirió la misma dosis adicional para un régimen de liberación inmediata convencional a una dosis equivalente de desayuno/almuerzo.

Adultos

Lumenta se toma una vez al día, generalmente por la mañana. El tiempo de la ingesta puede adaptarse de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, pero la ingesta no debe ser demasiado tarde por la mañana para evitar trastornos del sueño. La dosis debe ajustarse individualmente. Se debe emplear el régimen que logre un control satisfactorio de los síntomas con la dosis diaria total más baja. Solo la formulación de liberación modificada de metilfenidato debe usarse para el tratamiento del TDAH en adultos. No debe excederse una dosis diaria máxima de 80 mg.

Pacientes nuevos con metilfenidato (ver sección 5.1)

La dosis inicial recomendada de Lumenta en pacientes que actualmente no toman metilfenidato es de 20 mg una vez al día. La dosis de Lumenta puede ajustarse a intervalos semanales en incrementos de 20 mg para adultos. Para dosis más bajas o incrementos más pequeños, existen otras dosis de Lumenta y otros medicamentos que contienen metilfenidato.

Pacientes en transición del tratamiento con metilfenidato infantil a la edad adulta

El tratamiento puede continuarse con la misma dosis diaria. Si el paciente fue tratado previamente con una formulación de liberación inmediata, se debe realizar una conversión a una dosis recomendada adecuada de Lumenta (ver a continuación "Cambiar el tratamiento del paciente a Lumenta").

Evaluación periódica del tratamiento en TDAH

Lumenta debe discontinuarse periódicamente para evaluar el estado del paciente. La mejora puede continuar cuando el medicamento se interrumpe de forma temporal o permanente. El tratamiento puede reiniciarse según sea apropiado para controlar los síntomas del TDAH.

El tratamiento con medicamentos no debe ser, y no es necesario, que sea indefinido. Cuando se usa en niños con TDAH, el tratamiento generalmente se puede suspender durante o después de la pubertad.

Población especial

Ancianos

Lumenta no debe usarse en ancianos. La seguridad y eficacia no se ha establecido en pacientes con TDAH mayores de 60 años.

Insuficiencia hepática

Lumenta no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución en estos pacientes.

Insuficiencia renal

Lumenta no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución en estos pacientes.

Niños menores de 6 años

Lumenta no debe usarse en niños menores de 6 años. La seguridad y eficacia en este grupo de edad no ha sido establecida.

Cambiar el tratamiento del paciente a Lumenta

Lumenta, administrada como una dosis única, proporciona una exposición global (AUC) de metilfenidato comparable con la misma dosis total de metilfenidato de liberación inmediata administrada dos veces al día.

La dosis recomendada de Lumenta debe ser igual a la dosis diaria total de la formulación de liberación inmediata, siempre que no exceda una dosis total de 60 mg en niños y 80 mg en adultos.

La dosis recomendada de Lumenta para pacientes que pasan de una formulación de liberación inmediata o una formulación de liberación modificada a Lumenta es la siguiente:

Tabla 1

Dosis previa de metilfenidato		Dosis recomendada de Lumenta
Liberación inmediata	Liberación modificada	
5 mg de metilfenidato dos veces al día	10 mg de metilfenidato de liberación modificada	10 mg/día
10 mg de metilfenidato dos veces al día	20 mg de metilfenidato de liberación modificada	20 mg/día
15 mg de metilfenidato dos veces al día	30 mg de metilfenidato de liberación modificada	30 mg/día
20 mg de metilfenidato dos veces al día	40 mg de metilfenidato de liberación modificada	40 mg/día

30 mg de metilfenidato dos veces al día	60 mg de metilfenidato de liberación modificada	60 mg/día
---	---	-----------

La dosis diaria máxima de metilfenidato es de 60 mg para el tratamiento del TDAH en niños y de 80 mg para el tratamiento del TDAH en adultos.

Para otros regímenes de metilfenidato, el médico debe seleccionar la dosis de inicio. La dosis de Lumenta para el tratamiento del TDAH en niños se puede ajustar a intervalos semanales en incrementos de 10 mg.

Uso a largo plazo (más de 12 meses)

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos controlados en niños y adolescentes. La seguridad a largo plazo del metilfenidato no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados en adultos. El tratamiento con metilfenidato no debe y no necesita ser indefinido. En niños y adolescentes con TDAH, el tratamiento con metilfenidato generalmente se interrumpe durante o después de la pubertad. El médico que decida usar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) en pacientes con TDAH debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que el metilfenidato se elimine al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (para los niños, preferiblemente durante los días de vacaciones escolares). La mejora puede mantenerse cuando el medicamento se interrumpe temporal o permanentemente.

Reducción de dosis e interrupción

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.

Adultos

Solo la formulación de liberación modificada está autorizada para su uso en adultos con TDAH. La seguridad y eficacia de otras formulaciones no se han establecido en este grupo de edad.

Forma de administración

Lumenta es para uso oral.

Lumenta cápsulas duras de liberación modificada se puede administrar con o sin alimentos. Se pueden tragar como cápsulas enteras o, alternativamente, se pueden administrar espolvoreando el contenido de la cápsula en una pequeña cantidad de alimentos.

Lumenta cápsulas duras de liberación modificada no se debe triturar, masticar, ni dividir.

Administración rociando el contenido de la cápsula en los alimentos

Para facilitar la ingesta, las cápsulas de liberación modificada se pueden abrir cuidadosamente y los gránulos se pueden espolvorear sobre alimentos blandos (por ejemplo salsa de manzana). La comida no debe estar caliente porque esto podría afectar las propiedades de liberación modificada de esta formulación. La mezcla de medicamentos y alimentos debe consumirse inmediatamente en su totalidad. El medicamento y la mezcla de alimentos no deben almacenarse para uso futuro. Los gránulos rociados sobre la comida (por ejemplo salsa de manzana) no deben masticarse o triturarse.

4.3. Contraindicaciones

- hipersensibilidad conocida al metilfenidato o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.
- glaucoma
- feocromocitoma
- durante el tratamiento con inhibidores no selectivos e irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAO), o en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos, debido al riesgo de crisis hipertensivas (ver sección 4.5)
- hipertiroidismo o tirotoxicosis
- diagnóstico o antecedentes de depresión severa, anorexia nerviosa/trastornos anoréxicos, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos severos del estado de ánimo, manía, esquizofrenia, trastorno de personalidad límite/psicópata
- diagnóstico o antecedentes de trastorno bipolar (afectivo) grave y episódico (tipo I) (que no está bien controlado)
- trastornos cardiovasculares preexistentes que incluyen hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina de pecho, cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, miocardiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por la disfunción de los canales iónicos)
- afecciones cerebrovasculares preexistentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares que incluyen vasculitis o accidente cerebrovascular.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con Lumenta no está indicado en todos los pacientes con TDAH y la decisión de usar el medicamento debe basarse en una evaluación muy exhaustiva de la gravedad y cronicidad de los síntomas (para los niños en relación con la edad).

Uso a largo plazo (más de 12 meses)

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos controlados en niños y adolescentes. La seguridad a largo plazo del metilfenidato no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados en adultos. El tratamiento con metilfenidato no debe, y no necesita, ser indefinido. En niños y adolescentes con TDAH, el tratamiento con metilfenidato generalmente se interrumpe durante o después de la pubertad. Los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) deben tener un control continuo, como se describe en las secciones 4.2 y 4.4, de su estado cardiovascular, crecimiento (niños), peso, apetito, aparición de nuevos trastornos psiquiátricos o empeoramiento de los ya existentes. Los trastornos psiquiátricos a monitorear se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a) tics motores o vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, abstinencia y perseverancia excesiva.

El médico que decida usar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) en pacientes con TDAH debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que el metilfenidato se elimine al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (para los niños, preferiblemente durante los días de vacaciones escolares). La mejora puede mantenerse cuando el medicamento se interrumpe temporal o permanentemente.

Uso en ancianos

Lumenta no debe usarse en pacientes de edad avanzada. La seguridad y eficacia de Lumenta no se ha evaluado en el TDAH en pacientes mayores de 60 años.

Uso en niños menores de 6 años

Lumenta no debe usarse en niños menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia del metilfenidato en este grupo de edad.

Estado cardiovascular

Los pacientes que están siendo considerados para el tratamiento con medicamentos estimulantes deben tener una historia detallada (incluida la evaluación de antecedentes familiares de muerte cardíaca o muerte súbita inexplicada o arritmia maligna), un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardíacos, y deben someterse a una evaluación cardíaca especializada si los hallazgos iniciales sugieren tal historia o enfermedad. Los pacientes que desarrollen síntomas tales como palpitaciones, dolor torácico por esfuerzo, síncope inexplicado, disnea u otros síntomas sugestivos de enfermedad cardíaca durante el tratamiento con metilfenidato deben someterse a una evaluación cardíaca especializada de forma inmediata.

Los análisis de datos de ensayos clínicos de metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostraron que los pacientes que usan metilfenidato pueden experimentar cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mmHg en comparación con el grupo control. Los cambios en los valores de presión arterial diastólica y sistólica también se observaron en los datos de ensayos clínicos de pacientes adultos con TDAH. Sin embargo, estos cambios fueron menores en comparación con los niños y adolescentes (alrededor de 2-3 mmHg en relación con el grupo control). Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes, pero la posibilidad de complicaciones clínicas no puede excluirse como resultado de los efectos observados en los datos de ensayos clínicos. **Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes cuyas afecciones médicas subyacentes podrían verse comprometidas por el aumento de la presión arterial o la frecuencia cardíaca.** Consulte la sección 4.3 para conocer las condiciones en las cuales el tratamiento con metilfenidato está contraindicado. Ver también la sección 5.1 bajo el subtítulo "TDAH en adultos".

Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. La presión arterial y el pulso se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y al menos cada 6 meses.

El uso de metilfenidato está contraindicado en ciertos trastornos cardiovasculares preexistentes **a menos que se haya obtenido asesoramiento cardíaco especializado (ver sección 4.3).**

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

Se ha notificado muerte súbita asociada con el uso de estimulantes del sistema nervioso central a dosis habituales en niños, algunos de los cuales tenían anomalías estructurales cardíacas u otros problemas cardíacos graves. Aunque algunos problemas cardíacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en niños o adolescentes 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.

Mal uso y eventos cardiovasculares

El uso indebido de estimulantes del sistema nervioso central puede estar asociado con la muerte súbita y otros eventos adversos cardiovasculares graves.

Trastornos cerebrovasculares

Consulte la sección 4.3 para conocer las condiciones cerebrovasculares en las que el tratamiento con metilfenidato está contraindicado. Los pacientes con factores de riesgo adicionales (como antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicamentos concomitantes que elevan la presión arterial) deben ser evaluados en cada visita para detectar signos y síntomas neurológicos después de iniciar 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 parálisis cerebral hemipléjica.

Trastornos psiquiátricos

La comorbilidad de los trastornos psiquiátricos en el TDAH es común y debe tenerse en cuenta cuando se prescriben productos estimulantes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, el paciente debe ser evaluado con respecto a los trastornos psiquiátricos preexistentes y debe establecerse un historial familiar (ver sección 4.2). En el caso de síntomas psiquiátricos emergentes o empeoramiento de 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 debe controlarse en cada ajuste de dosis, al menos cada 6 meses y en cada visita; la interrupción del tratamiento puede ser apropiada.

Empeoramiento de síntomas psicóticos o maníacos preexistentes

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

Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maníacos

La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/táctiles/auditivos y delirios) o la manía en pacientes sin antecedentes de enfermedad psicótica o manía pueden ser causados por el metilfenidato a las dosis habituales (ver sección 4.8). Si se presentan síntomas maníacos o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con el metilfenidato, y puede ser adecuado suspender el tratamiento.

Comportamiento agresivo u hostil

La aparición o el empeoramiento de la agresividad o la hostilidad pueden ser causados por el tratamiento con estimulantes. 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 apropiada una valoración ascendente o descendente. Puede considerarse la interrupción del tratamiento.

Tendencia suicida

Los pacientes con ideas o comportamientos suicidas emergentes durante el tratamiento del TDAH deben ser evaluados inmediatamente por su médico. Se debe considerar el empeoramiento de un problema psiquiátrico subyacente y una posible relación causal del tratamiento con metilfenidato. Puede ser necesario tratar un problema psiquiátrico subyacente y se debe valorar una posible interrupción de metilfenidato.

Ansiedad, agitación o tensión

El metilfenidato está asociado con el empeoramiento de la ansiedad, la agitación o la tensión preexistentes. La evaluación clínica de ansiedad, agitación o tensión debe preceder al uso de metilfenidato y se debe **controlar con regularidad a los pacientes para detectar la aparición o el empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y al menos cada 6 meses o cada visita.**

Formas de trastornos bipolares

Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluido el trastorno bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por la posible precipitación de un episodio mixto/maníaco en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, los pacientes con síntomas depresivos comórbidos deben someterse a un cribado adecuado para determinar si corren riesgo de sufrir un trastorno bipolar; dicha evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. **En estos pacientes es esencial una supervisión continuada (ver arriba "Trastornos psiquiátricos" y sección 4.2). Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas en cada ajuste de dosis, al menos cada 6 meses y en cada visita.**

Crecimiento y pérdida de peso

Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y el retraso del crecimiento con el uso a largo plazo de metilfenidato en niños. Se ha notificado el descenso 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.

La altura (niños), peso y apetito deben ser registrarse al menos 6 meses con el mantenimiento de una tabla de crecimiento. Los pacientes que no están creciendo o ganando altura o peso como se espera o los pacientes adultos en los que se observa una pérdida de peso marcada durante el tratamiento pueden necesitar que se interrumpa su tratamiento.

Tics

El metilfenidato se asocia con la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette (ver sección 4.8). Los antecedentes familiares deben evaluarse y la evaluación clínica de los pacientes para los tics o el síndrome de Tourette debe preceder al uso de metilfenidato. Los pacientes deben controlarse regularmente para detectar la aparición o el empeoramiento de los tics durante el tratamiento con metilfenidato. **La monitorización debe realizarse con cada ajuste de dosis y al menos cada 6 meses o cada visita.**

Convulsiones

El metilfenidato debe usarse con precaución en pacientes con epilepsia. El metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y, en raras ocasiones, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin anomalías en el EEG. Si la frecuencia de las convulsiones aumenta o si se producen nuevas convulsiones de inicio, el metilfenidato debe suspenderse.

Abuso, mal uso y desviación

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

El metilfenidato debe usarse con precaución en pacientes con dependencia conocida de drogas o alcohol debido a un 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 opositora-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar comórbidos), antes o durante el abuso de sustancias cuando se decide iniciar el 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 requerir un seguimiento a largo plazo.

Se requiere supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo, ya que puede ocurrir una depresión severa.

Fatiga

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

Elección de la formulación de metilfenidato

La elección de la formulación de un medicamento que contenga metilfenidato deberá ser establecida por una especialista en tratamiento de forma individual y dependerá de la duración prevista del efecto. Para el tratamiento del TDAH en adultos, solo se debe usar la formulación de liberación modificada.

Insuficiencia renal o hepática

No existe experiencia con el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Efectos hematológicos

La seguridad a largo plazo del tratamiento con metilfenidato no se conoce por completo. En caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluidas las indicativas de trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Priapismo

Se han notificado erecciones prolongadas y dolorosas en asociación con productos de metilfenidato, principalmente en asociación con un cambio en el régimen de tratamiento con metilfenidato. Los pacientes que desarrollan erecciones anormalmente sostenidas o frecuentes y dolorosas deben buscar atención médica inmediata.

Detección de drogas

Este medicamento que contiene metilfenidato puede inducir un falso positivo para anfetaminas en análisis de laboratorio, particularmente con la prueba de inmunoensayo.

Advertencia de dopaje

Los atletas deben ser conscientes de que este medicamento puede inducir un falso positivo en las pruebas de "antidopaje".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

No se sabe cómo el metilfenidato puede afectar las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución al combinar metilfenidato con otros medicamentos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho.

El metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P450 tengan un impacto relevante sobre la farmacocinética del metilfenidato. Los enantiómeros d y l del metilfenidato no inhiben de forma relevante el citocromo P450 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 anticonvulsivos (por ejemplo fenobarbital, fenitoína, 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 fármaco (o, en el

caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos antihipertensivos

El metilfenidato puede disminuir la efectividad de los medicamentos utilizados para tratar la hipertensión.

Uso con medicamentos que elevan la presión sanguínea

Se recomienda precaución en pacientes tratados con metilfenidato con cualquier otro principio activo que también pueda elevar la presión arterial (ver también las secciones sobre afecciones cardiovasculares y cerebrovasculares en la sección 4.4).

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

Usar con alcohol

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos del SNC de los medicamentos psicoactivos, incluido el metilfenidato. Por lo tanto, es aconsejable que los pacientes se abstengan del alcohol durante el tratamiento. En el caso de concentraciones de alcohol muy altas, el perfil cinético puede cambiar hacia un patrón de tipo de liberación más inmediata.

Usar con anestésicos halogenados

Existe un riesgo de aumento repentino de la presión arterial durante la cirugía. Si se planifica la cirugía, el tratamiento con metilfenidato no debe usarse el día de la cirugía.

Usar con agonistas alfa-2 de acción central (por ejemplo clonidina)

La seguridad a largo plazo del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa-2 de acción central no se ha evaluado sistemáticamente.

Uso con sustancias dopaminérgicas

Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con sustancias dopaminérgicas, incluidos los antipsicóticos.

Debido a que una acción predominante del metilfenidato es aumentar los niveles de dopamina extracelular, el metilfenidato puede asociarse con interacciones farmacodinámicas cuando se coadministra con agonistas de dopamina directos e indirectos (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas de la dopamina, incluidos antipsicóticos.

Antiácidos

Se espera que el uso concomitante de antiácidos conduzca a una absorción considerablemente menor de metilfenidato.

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 dificultad respiratoria a través de notificaciones espontáneas.

Los estudios en animales solo han mostrado evidencia 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 tome una decisión clínica que suponga que retrasar el tratamiento puede representar un mayor riesgo para el embarazo.

Lactancia

El metilfenidato se ha encontrado en la leche materna de una mujer tratada con metilfenidato.

Hay una notificación de un caso de un bebé que experimentó una disminución no especificada en el peso durante el período de exposición, pero se recuperó y ganó peso después de que la madre suspendiera el tratamiento con metilfenidato. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

Debe tomarse una decisión sobre si suspender la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con metilfenidato teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto del metilfenidato en la fertilidad. En estudios en animales, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El metilfenidato puede causar mareos, somnolencia y trastornos visuales, incluyendo dificultades con la acomodación, diplopía y visión borrosa (ver sección 4.8). 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 informar que, si se ven afectados, deben evitar actividades potencialmente peligrosas, como conducir vehículos o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) observadas durante los ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas post-comercialización de metilfenidato. Si las RAM entre Lumenta y otras frecuencias de formulaciones de metilfenidato fueron diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de ambas bases de datos.

La tabla se basa en datos recopilados en niños, adolescentes y adultos.

Frecuencias

Muy frecuente	($\geq 1/10$)
Frecuente	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuente	($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Rara	($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
Muy rara	($< 1/10000$)
Desconocida	(no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Frecuentes:	Nasofaringitis
Poco frecuentes:	Gastroenteritis
<i>Trastornos de la sangre y el Sistema linfático</i>	
Muy raras:	Leucopenia, trombocitopenia, anemia

No conocida:	púrpura trombocitopénica Pancitopenia
<i>Trastornos del Sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes:	Reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema, reacciones anafilácticas, inflamación auricular, enfermedad bullar, enfermedades exfoliativas, urticaria, prurito*, picores y erupciones*
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición*</i>	
Muy frecuentes: Frecuentes:	Disminución del apetito** Anorexia, reducción moderada del peso y altura durante el uso prolongado en niños*, disminución del peso en adultos*
<i>Trastornos psiquiátricos*</i>	
Muy frecuentes: Frecuentes:	Insomnio, nerviosismo Comportamiento anormal*, agresividad, agitación*, ansiedad*, depresión*, irritabilidad, labilidad emocional, inquietud**, trastornos del sueño**, disminución de la libido***, ataque de pánico***, estrés***, bruxismo****
Poco frecuentes:	Hipervigilancia, alucinaciones auditivas, visuales y táctiles*, cambios de humor, humor alterado, enfado, ideas suicidas, intranquilidad, trastornos psicóticos*, tics* o empeoramiento de los tics preexistentes del síndrome de Tourette*, tensión***
Raras:	Manía*, desorientación, trastornos de la libido
Muy raras:	Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado)*, humor depresivo transitorio*, pensamientos anormales, apatía, comportamiento repetitivo, hipervigilancia
No conocida:	Delirios*, trastornos del pensamiento*, estado confusional, dependencia, logorrea. Se han descrito casos de abuso y dependencia, más a menudo con formulaciones de liberación inmediata
<i>Trastornos de Sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea Temblor**, somnolencia, mareos, discinesia, hiperactividad psicomotora
Poco frecuentes:	Sedación, acatisia***
Muy raras:	Convulsiones, movimientos coreoatetoides, déficit neurológico isquémico reversible, síndrome neuroléptico maligno (SNM, los informes estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos, los pacientes también recibían otras sustancias, por lo que el papel del metilfenidato no está claro)
No conocida:	Trastornos cerebrovasculares* (incluyendo vasculitis, hemorragia cerebral, arteritis cerebral, oclusión cerebral y accidentes cerebrovasculares), convulsiones de gran mal*, migraña, disfemia

<i>Trastornos oculares</i>	
Poco frecuentes: Raras:	Diplopía, visión borrosa Dificultades en la acomodación visual, midriasis, alteración visual
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Muy raras: No conocida:	Taquicardia**, palpitaciones, arritmia Dolor en el pecho Angina de pecho Parada cardíaca, infarto de miocardio Taquicardia supraventricular, bradicardia, extrasístole ventricular, extrasístoles
<i>Trastornos vasculares*</i>	
Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión, frialdad periférica** Arteritis y/o oclusión cerebral, fenómeno de Raynaud
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i>	
Frecuentes:	Tos, dolor faringolaringeal, disnea**
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes:	Náuseas**, boca seca** Dolor abdominal, malestar gástrico, vómitos, dispepsia***, dolor dental***, diarrea (estos efectos ocurren frecuentemente al inicio del tratamiento y se pueden aliviar comiendo algo) Estreñimiento
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Poco frecuentes: Muy raras:	Aumento de las enzimas hepáticas Función hepática anormal, incluyendo coma hepático
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Muy raras:	Hiperhidrosis**, alopecia, prurito, erupción, urticaria Angioedema, enfermedad bullar, trastornos exfoliativos Erupción macular, eritema Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupción cutánea recurrente
<i>Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	
Frecuentes: Poco frecuentes: Muy raras: No conocida:	Artralgia Mialgia, espasmos musculares, tensión muscular*** Calambres musculares Trismus****
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Poco frecuentes: No conocida:	Hematuria Incontinencia
<i>Trastornos del sistema reproductor y del pecho</i>	
Raras: No conocida:	Ginecomastia Disfunción eréctil, priapismo, aumento de las erecciones, erecciones modificadas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	
Frecuentes:	Pirexia, retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*, nerviosismo***, fatiga**, sed****

Poco frecuentes:	Dolor de pecho
Muy raras:	Muerte cardíaca súbita*
Desconocida:	Malestar torácico, hiperpirexia
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Frecuentes:	Cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca (generalmente un aumento)*, peso disminuido*
Poco frecuentes:	Soplo cardíaco*, enzimas hepáticas aumentadas
Muy raras:	La fosfatasa alcalina en sangre aumentó, la bilirrubina en sangre aumentó, el recuento de plaquetas disminuyó, el recuento de glóbulos blancos fue anormal

* Ver la sección 4.4.

** RAM de ensayos clínicos en pacientes adultos que se notificaron con una frecuencia más alta que en niños y adolescentes.

*** RAM de ensayos clínicos en pacientes adultos que no se notificaron en niños y adolescentes.

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

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 (www.notificaRAM.es).

4.9. Sobredosis

Cuando se tratan pacientes con sobredosis, se deben tener en cuenta la liberación retardada de metilfenidato a partir de formulaciones con duración de acción modificada.

Signos y síntomas

La sobredosis aguda, debida fundamentalmente a la sobreestimulación del sistema nervioso central y simpaticomimético, puede provocar vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, espasmos musculares, convulsiones (puede ir seguido de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudoración, sofocos, dolor de cabeza, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las membranas mucosas.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para la sobredosis de metilfenidato.

El tratamiento consiste en medidas de apoyo apropiadas.

El paciente debe estar protegido contra la autolesión y contra estímulos externos que agravarían la sobreestimulación ya presente. Si los signos y síntomas no son demasiado graves y el paciente está consciente, el contenido gástrico puede ser evacuado por inducción de vómitos o lavado gástrico. Antes de realizar un lavado gástrico, controle la agitación y las convulsiones, si están presentes, y proteja las vías respiratorias. Otras medidas para desintoxicar el intestino incluyen la administración de carbón activado y un catártico. En presencia de intoxicación grave, se debe administrar una dosis cuidadosamente ajustada de una benzodiazepina antes de realizar el lavado gástrico.

Se debe brindar cuidados intensivos para mantener una circulación adecuada y un intercambio respiratorio. Es posible que se requieran procedimientos de enfriamiento externo para la hiperpirexia.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicoanalépticos, agentes psicoestimulantes utilizados para el TDAH y nootrópicos, simpaticomiméticos de acción central, código ATC: N06BA04

Mecanismo de acción

El metilfenidato, el principio activo de Lumenta, es un psicoestimulante con efectos más prominentes sobre el sistema nervioso central que sobre las actividades motoras. Químicamente, es un éster alcalino de ácido fenil acético. La molécula contiene la cadena principal de feniletilamina que se considera responsable de los efectos anfetamínicos. El metilfenidato contiene dos centros quirales y, por lo tanto, tiene cuatro estereoisómeros. La configuración farmacodinámicamente activa es la forma *treo*. El isómero *d* es farmacológicamente más activo que el isómero *l*.

En estudios en animales, el metilfenidato ejerce un efecto simpaticomimético indirecto mediante la liberación de noradrenalina de las reservas intraneuronales de neuronas adrenérgicas y la inhibición de su recaptación. Dependiendo de la dosis, es decir, con concentración creciente en el sistema nervioso central, el metilfenidato también libera dopamina e inhibe su reabsorción. A diferencia de la anfetamina, el metilfenidato no libera catecolaminas en los animales pretratados con reserpina. Esto significa que la reserpina inhibe las estereotipias inducidas por metilfenidato.

Su modo de acción en el hombre no se comprende por completo, pero se cree que sus efectos estimulantes se deben a una inhibición de la recaptación de dopamina en el cuerpo estriado, sin desencadenar la liberación de dopamina. El mecanismo por el cual el metilfenidato ejerce sus efectos mentales y de comportamiento no está claramente establecido.

El efecto simpaticomimético indirecto del metilfenidato en los seres humanos puede conducir a un aumento de la presión arterial, la aceleración de la frecuencia cardíaca y la disminución del tono muscular bronquial. Estos efectos generalmente no son muy marcados. El efecto de la estimulación central se puede ver, por ejemplo, en una mejora de la concentración, el rendimiento y la toma de decisiones, la actividad psicofísica y la supresión del cansancio y el agotamiento físico. El mal uso en particular puede conducir a un error de juicio de los límites de la capacidad e incluso al colapso de las funciones fisiológicas y a la muerte en caso de sobredosis. El metilfenidato puede suprimir el apetito y, en dosis elevadas, puede provocar un aumento de la temperatura corporal. Las estereotipias comportamentales también pueden ser provocadas por altas dosis o uso prolongado.

TDAH en adultos

Metilfenidato se evaluó en un estudio combinado a corto y largo plazo que consta de tres períodos (período 1= 9 semanas de tratamiento a corto plazo, período 2= tratamiento abierto de 5 semanas con metilfenidato sin control placebo; período 3= fase de retiro aleatorio). Este estudio central fue seguido por un estudio de extensión abierto de 26 semanas.

El estudio central fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en el tratamiento de 725 pacientes adultos (395 varones y 330 mujeres) diagnosticados con TDAH según los criterios del TDAH DSM-IV. El estudio fue diseñado para:

1) Confirmar la eficacia y la seguridad del metilfenidato en adultos (18 a 60 años) en un período de 9 semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, grupo paralelo (Período 1) que consiste en una etapa de ajuste de dosis de 3 semanas seguida de una etapa de dosis fija de 6 semanas (40, 60, 80 mg/día o placebo). Posteriormente, los pacientes se reajustaron a su dosis óptima de metilfenidato (40, 60 u 80 mg/día) durante un período de 5 semanas (Período 2).

2) Evaluar el mantenimiento del efecto del metilfenidato en adultos con TDAH en un estudio aleatorizado, de doble ciego, de 6 meses de duración (período 3).

La eficacia se evaluó utilizando la escala de calificación para DSM-IV(DSM-IV ADHD RS) para el control sintomático y Sheehan Disability Score (SDS) para la mejora funcional como mejora en las puntuaciones totales respectivas desde el inicio hasta el final del primer período. Todos los niveles de dosis de metilfenidato mostraron un control de los síntomas significativamente mayor ($p < 0,0001$ para todos los niveles de dosis) en comparación con el placebo, medida por una reducción en el puntaje total del DSM-IV ADHD RS. Todas las dosis de metilfenidato mostraron una mejora funcional significativamente mayor ($p = 0,0003$ a 40 mg, $p = 0,0176$ a 60 mg, $p < 0,0001$ a 80 mg) en comparación con el placebo según lo medido por la mejora en la puntuación total de SDS (ver Tabla 2).

La eficacia clínica se demostró en los tres niveles de dosis de metilfenidato utilizando escalas valoradas por el médico [Clinical Global Impression- Improvement (CGI-I) y Clinical Global Improvement- Severity (CGI-S)], escalas autoevaluadas [Adult Self-Rating Scale (ASRS)] y escalas clasificadas por observadores [Conners 'Adult ADHD Rating Scale Observer Short Version (CAARS O:S)]. Los resultados fueron favorables al metilfenidato sobre placebo en todas las evaluaciones en el Período 1.

Tabla 2 Análisis de la mejoría desde la línea de base 1 hasta el final del período 1 en la puntuación total de DSM-IV ADHD RS y puntuación total de SDS por tratamiento/(LOCF*) para el período 1

		Metilfenidato 40 mg	Metilfenidato 60 mg	Metilfenidato 80 mg	Placebo
Mejora en DSM-IV ADHD RS desde el inicio	N	160	155	156	161
	Media LS*	15.45	14.71	16.36	9.35
	P ****	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
	Significación estadística	0.0167	0.0208	0.0313	
Mejora en la puntuación total de SDS desde el inicio	N	151	146	148	152
	Media LS	5.89	4.9	6.47	3.03
	P ****	0.0003	0.0176	<0.0001	
	Significación estadística ***	0.0167	0.0208	0.0313	

* LOCF: última observación realizada utilizando la visita final de cada paciente con datos en la fase de dosis fija de 6 semanas del período 1, ** media de LS: mejora de la media del cuadrado menor del modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupo de tratamiento y centro como factores y línea de base DSM-IV TDAH RS puntaje total y puntaje total SDS como covariable, ***Significación estadística= el nivel final de dos lados significación estadística (alfa) para la prueba después del procedimiento de puerta de enlace extendida, **** El valor P se refiere a la comparación con placebo.

El mantenimiento del efecto del metilfenidato se evaluó midiendo el porcentaje de fracaso del tratamiento con metilfenidato en comparación con el grupo placebo al final de un período de mantenimiento de 6 meses (ver Tabla 3). Una vez que se optimizó la dosis de metilfenidato en el Período 2, aproximadamente el 79% de los pacientes continuaron manteniendo el control de la enfermedad durante un período de al menos 6 meses ($p < 0,0001$ vs. placebo). Una odds ratio de 0,3 sugirió que los pacientes tratados con placebo tenían una probabilidad 3 veces mayor de que fracasase el tratamiento en comparación con aquellos que se trataron con metilfenidato.

Tabla 3 Porcentaje de fallos del tratamiento durante el Período 3

			Metilfenidato vs placebo	
	Metilfenidato N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Odds ratio (95% CI)	P* (significance level**)
Fallos del tratamiento	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2, 0,4)	<0,0001 (0,0500)
No fallos del tratamiento	277 (78,7)	58 (50,4)		

* Valor bilateral de p basado en la comparación entre cada grupo de metilfenidato y placebo utilizando el modelo de regresión logística.

** Nivel de significancia=el nivel final de significancia bilateral (alfa) para la prueba después del procedimiento extendido de control

Los pacientes que ingresaron en el Período 3 completaron un total de 5-14 semanas de tratamiento con metilfenidato en los Períodos 1 y 2. Los pacientes asignados a placebo en el Período 3 no experimentaron mayores signos de abstinencia y rebote en comparación con los pacientes que continuaron con el tratamiento con metilfenidato.

Durante el tratamiento a corto plazo, tanto las mujeres como los hombres tuvieron estadísticamente una mejoría del DSM-IV ADHD RS en comparación con el placebo en todos los grupos que recibieron dosis diferentes de metilfenidato. Para los hombres, la mayor mejora numérica del puntaje se logró con metilfenidato 80 mg, mientras que para las mujeres la mayor mejoría se alcanzó con dosis metilfenidato 40 mg, el grupo de dosis más baja. Esta tendencia no fue significativa y no se observó durante el tratamiento a largo plazo. Se observó una incidencia ligeramente mayor de EA en las mujeres en comparación con los hombres; sin embargo, en general, se demostró un perfil de seguridad similar para hombres y mujeres. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse individualmente (dosis máxima posible de 80 mg/d). Se debe emplear el régimen que logre un control satisfactorio de los síntomas con la dosis diaria total más baja.

La extensión abierta de 26 semanas del estudio principal de metilfenidato en 298 pacientes adultos con TDAH demostró la seguridad a largo plazo del metilfenidato. Combinando la exposición continua al metilfenidato de todos los pacientes tratados en el núcleo y los estudios de extensión, un total de 354 pacientes recibieron continuamente metilfenidato durante >6 meses y 136 pacientes durante >12 meses.

El perfil de seguridad del metilfenidato no cambió con la mayor duración del tratamiento de pacientes adultos con TDAH, como se observó durante este estudio de extensión. El perfil de EA visto en los pacientes de extensión fue similar al observado en el estudio central. No se observaron SAE inesperados en este estudio de extensión y también se esperaba la mayoría de los efectos adversos observados.

Sin embargo, la frecuencia total de efectos adversos y algunos efectos adversos específicos aumentaron con el tiempo de exposición. La disminución del peso ocurrió en 0.7% (≤ 2 meses), 5.6% (>6 meses) y 7.4% (>12 meses) de los pacientes. En el período 3 hubo una disminución significativa del peso $\geq 7\%$ en 13.8% de los pacientes (en el período de mantenimiento de 6 meses) en comparación con el valor inicial. El insomnio/insomnio inicial/trastorno del sueño aumentó con el tratamiento a largo plazo >12 meses. La incidencia del estado depresivo aumentó ligeramente con el tiempo (4,8% para los períodos <2 meses, 4,5% durante >6 meses y 6,6% >12 meses) mientras que la depresión disminuyó con el tiempo (0% en >12 meses). La incidencia de taquicardia y palpitaciones aumentó ligeramente con la exposición a largo plazo (taquicardia: 4,8% con exposición <2 meses y 6,6% con exposición >12 meses; palpitaciones 6,9% con exposición <2 meses y 9,6% con exposición >12 meses). También la incidencia de hipertensión arterial aumentó ligeramente con la exposición a largo plazo; del 2.1% con exposición <2 meses al 5.1% con exposición >12 meses. El cambio promedio en la presión arterial aumentó de 2.4 lpm (exposición <2 meses) a 4.9 resp. 4.8 lpm (exposición >6 meses o exposición >12 meses).

Taquicardia: al inicio del estudio, el porcentaje de pacientes con una frecuencia cardíaca >100 lpm era muy pequeño (0,4% en el grupo con metilfenidato y 0,6% en el grupo con placebo). Mientras que con metilfenidato el 11,3% de aquellos con una frecuencia cardíaca basal normal desarrollaron una frecuencia cardíaca >100 lpm en al menos una de las visitas durante el tratamiento a corto plazo (y solo 2,2% en el grupo placebo). Durante el tratamiento a largo plazo, el 8,6% en comparación con el 3,4% (metilfenidato frente a placebo) de aquellos con una frecuencia cardíaca basal normal desarrollaron una frecuencia cardíaca >100 lpm en al menos una de las visitas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Lumenta es un racemato que consiste en una mezcla 1:1 de d-metilfenidato y l-metilfenidato.

Absorción

Después de la administración oral de metilfenidato (cápsulas duras de liberación modificada) a niños y a adultos diagnosticados con TDAH, el metilfenidato se absorbe rápidamente y produce un perfil bimodal de concentración plasmática-tiempo (es decir, dos picos distintos con aproximadamente cuatro horas de diferencia). La biodisponibilidad relativa del metilfenidato de liberación modificada administrado una vez al día en niños y adultos es comparable a la misma dosis total de metilfenidato de liberación inmediata administrada dos veces al día.

Las fluctuaciones entre las concentraciones máximas y mínimas de metilfenidato en plasma son menores para el metilfenidato de liberación modificada administrado una vez al día en comparación con el metilfenidato de liberación inmediata administrado dos veces al día.

Efecto de los alimentos

Lumenta cápsulas duras de liberación modificada se puede administrar con o sin alimentos. No hubo diferencias en la biodisponibilidad del metilfenidato de liberación modificada cuando se administró con un desayuno rico en grasas o con salsa de manzana en comparación con la administración en ayunas. No hay evidencia de absorción rápida de la dosis en presencia o ausencia de alimentos.

Para los pacientes que no pueden tragar la cápsula dura de liberación modificada, los contenidos pueden rociarse sobre alimentos blandos (como la salsa de manzana) y administrarse de inmediato (ver sección 4.2).

Distribución

En la sangre, el metilfenidato y sus metabolitos se distribuyen entre el plasma (57%) y los eritrocitos (43%). El metilfenidato y sus metabolitos tienen una baja unión a proteínas plasmáticas (10-33%). El volumen de distribución fue $2,65 \pm 1,11$ l/kg para d-MPH y $1,80 \pm 0,91$ l/kg para l-MPH.

El metilfenidato pasa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Biotransformación

La biotransformación de metilfenidato por la carboxilesterasa CES1A1 es rápida y extensa. El metilfenidato se metaboliza principalmente en ácido α -fenil-2-piperidina acético (ácido ritalínico). Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido α -fenil-2-piperidina acético se alcanzan aproximadamente 2 horas después de la administración y son 30-50 veces más altas que las de la sustancia inalterada. La vida media del ácido α -fenil-2-piperidina acético es aproximadamente el doble que la del metilfenidato, y su aclaramiento sistémico medio es de 0,17 l/h/kg. Por lo tanto, la acumulación puede ser posible en pacientes con insuficiencia renal. Dado que el ácido α -fenil-2-piperidina acético tiene poca o ninguna actividad farmacológica, esto tiene un papel terapéutico subordinado. Solo pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados (por ejemplo, hidroximetilfenidato y ácido hidroxílico) son detectables.

La actividad terapéutica parece deberse principalmente al compuesto original.

Eliminación

El metilfenidato se elimina del plasma con una vida media de 2 horas. El aclaramiento sistémico es 0.40 ± 0.12 l/h/kg para d-MPH y 0.73 ± 0.28 l/h/kg para l-MPH. Después de la administración oral, el 78-97% de la dosis administrada se excreta en la orina y el 1-3% en las heces en forma de metabolitos en 48 a 96 horas. Solo pequeñas cantidades (<1%) de metilfenidato inalterado aparecen en la orina. La mayor parte de la dosis se excreta en la orina como ácido α -fenil-2-piperidina acético (60-86%), probablemente independiente del pH.

No hay diferencias aparentes en la farmacocinética de metilfenidato entre niños con trastornos hipercinéticos/TDAH y voluntarios adultos sanos. Los datos de eliminación de pacientes con función renal normal sugieren que la excreción renal de metilfenidato inalterado apenas disminuiría en presencia de insuficiencia renal. Sin embargo, puede reducirse la excreción renal del metabolito principal ácido α -fenil-2-piperidina acético.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El metilfenidato se considera potencialmente teratogénico en los conejos. La espina bífida con deformidades de las extremidades posteriores se observó en dos camadas separadas a una dosis de 200 mg/kg/día. En una base de mg/kg, esta dosis fue aproximadamente 116 veces mayor que la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 60 mg en niños y adolescentes. A 200 mg/kg/día, la exposición sistémica (AUC) de dl-metilfenidato en conejos fue 5,1 veces la MRHD extrapolada después de la administración de 60 mg (en niños y adolescentes). La exposición a la siguiente dosis más baja para la cual no se observó espina bífida ascendió a 0,72 veces la MRHD extrapolada en niños y adolescentes. En un segundo estudio que utilizó la dosis alta de 300 mg/kg, que se considera tóxico para la madre, no se observó ningún caso de espina bífida en 12 camadas con 92 fetos vivos. Con 300 mg/kg, la exposición sistémica (AUC) fue 7,5 veces mayor que la exposición terapéutica humana máxima extrapolada en niños y adolescentes.

Los estudios de genotoxicidad no revelan ningún peligro especial para los humanos.

La administración oral repetida de metilfenidato a ratas jóvenes identificó una disminución de la actividad locomotora espontánea a 50 mg/kg/día (29 veces más que la MRHD en niños y adolescentes), debido a una actividad farmacológica exagerada del metilfenidato. La exposición (AUC) a esta dosis fue 15.1 veces mayor que la exposición terapéutica humana máxima extrapolada a la dosis máxima recomendada de 60 mg en niños y adolescentes. También se observó un déficit en la adquisición de una tarea de aprendizaje específica, solo en hembras y en la dosis más alta de 100 mg/kg/día (58 veces más alta que la MRHD en niños y adolescentes). A esta dosis, la exposición sistémica ascendió a 40,1 veces la exposición humana máxima extrapolada. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

A diferencia de estos hallazgos preclínicos, la administración a largo plazo de metilfenidato en niños con TDAH es bien tolerada y mejora el rendimiento escolar. Por lo tanto, la experiencia clínica no sugiere que estos resultados de aprendizaje y comportamiento en ratas sean clínicamente relevantes.

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad de ratas y ratones de por vida, se observó un aumento en el número de tumores hepáticos malignos solo en ratones machos. La importancia de este hallazgo para los humanos es desconocida.

El metilfenidato no afectó el rendimiento reproductivo o la fertilidad a bajos múltiplos de la dosis clínica.

Embarazo: desarrollo embrionario / fetal

El metilfenidato no se considera teratogénico en ratas y conejos. Se observó toxicidad fetal (es decir, pérdida total de la camada) y toxicidad materna en ratas a dosis tóxicas para la madre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina

Hipromelosa

Talco

Copolímero de metacrilato de metilo y ácido metacrílico (1:1)

Trietil citrato

Etilcelulosa

Hidroxipropilcelulosa

Capsule shell

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Adicionalmente, en Lumenta 10 mg cápsulas de liberación modificada, Lumenta 30 mg cápsulas de liberación modificada, Lumenta 40 mg cápsulas de liberación modificada y Lumenta 60 mg cápsulas de liberación modificada:

Óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta impresa

Glaseado de goma laca

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE con cierre a prueba de niños (PP)

10, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 100 cápsulas duras de liberación modificada

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern

(Barcelona)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020