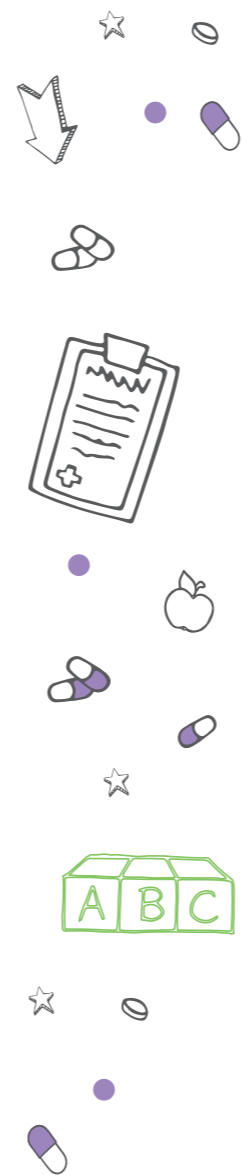




XXXXXXXXXX



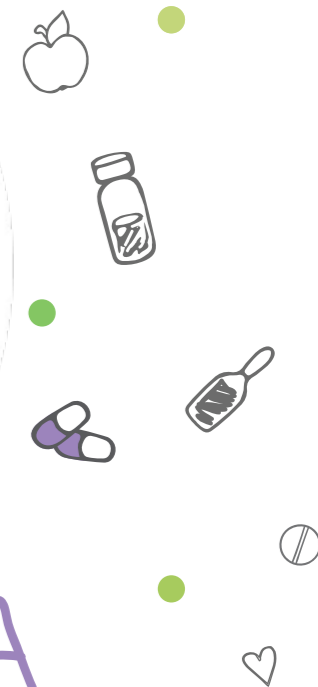
Medikinet[®]

Medikinet[®]retard

Principio activo: Clorhidrato de metilfenidato
Licencia alemana

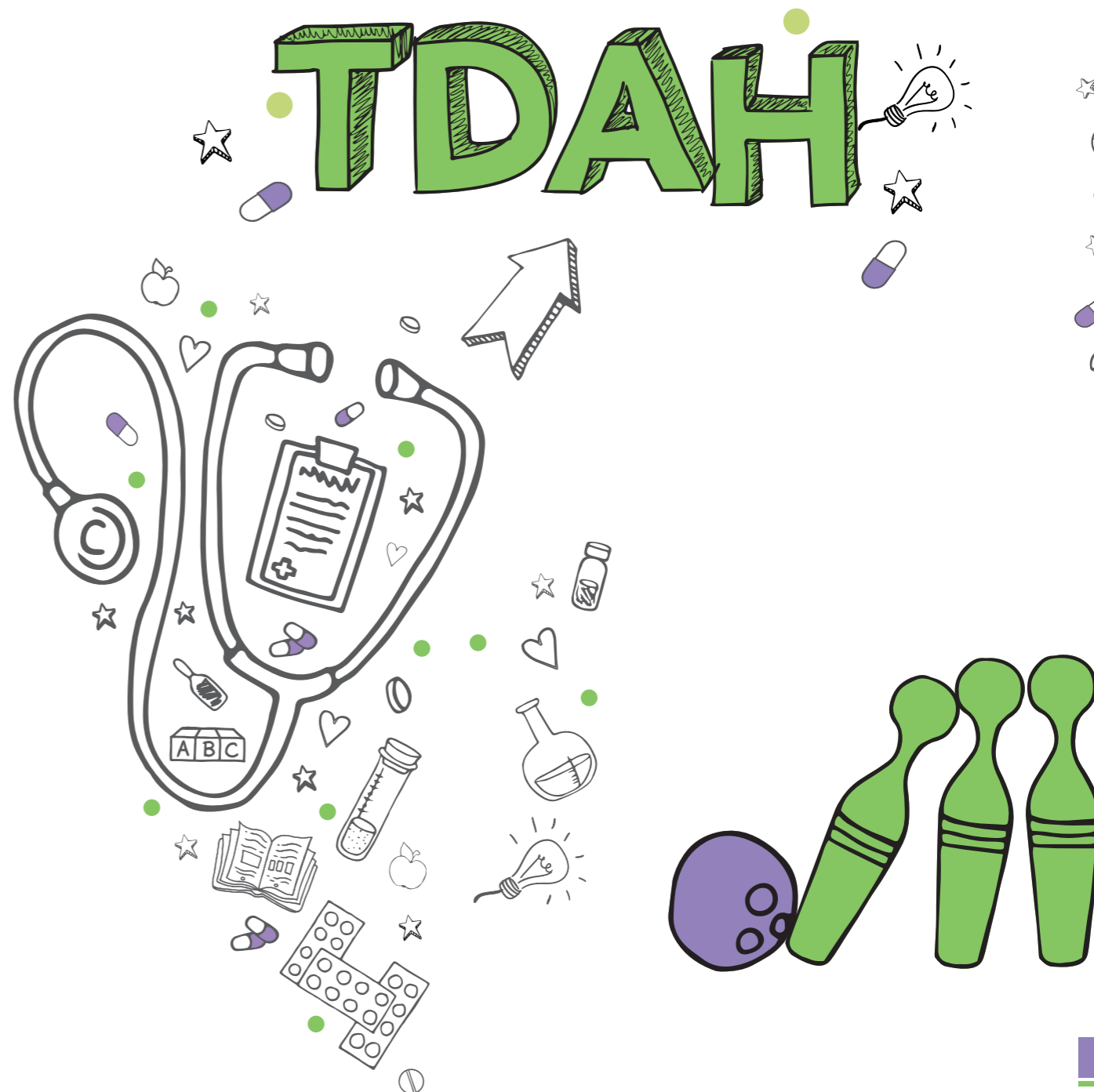


MONOGRAFÍA DEL PRODUCTO



CONTENIDO

Resumen de la importancia y la prevalencia.....	4
Estado de la farmacoterapia en el TDAH.....	6
Evaluación del diagnóstico de los síntomas.....	10
Evolución del trastorno.....	11
Objetivo del desarrollo de Medikinet® retard.....	13
Desarrollo de Medikinet® retard.....	15
Farmacocinética.....	16
Concepto del estudio y objetivo de la prueba.....	19
Diseño y metodología del estudio.....	20
Resultados.....	22
Eficacia en el campamento de verano.....	26
Diseño y metodología del estudio.....	27
Seguridad y eficacia.....	37
Tolerabilidad de Medikinet® retard.....	39
Administración de Medikinet® retard.....	41
Eficacia y seguridad en caso de apertura de la cubierta de la cápsula.....	42
Estabilización inicial con Medikinet® retard.....	43
Optimización individual del tratamiento con metilfenidato.....	44
Resumen.....	46
Apéndice.....	48
Bibliografía.....	52
Estudios e informes propios de MEDICE.....	56
Marca.....	58



Resumen de la importancia y prevalencia

La importancia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes se ha colocado cada vez más en el centro de atención durante los últimos años. Los datos internacionales sobre la prevalencia del TDAH indican una tasa de fluctuación de amplitud notable, que oscila de forma aproximada entre el 2 y casi el 18 %; en **Alemania**, de acuerdo con las encuestas correspondientes, existen informes de que afecta a entre el 2 y el 6 % de todos los niños, y que el TDAH tiene una frecuencia tres veces mayor en los niños que en las niñas [Döpfner et al. 2000; Krause/Krause 2003]. Es un hecho que el TDAH se encuentra entre los trastornos de conducta más frecuentes en el mundo entre los niños y adolescentes de entre 6 y 18 años.

Es obvio que las diferencias en las estimaciones de prevalencia son, en parte, atribuibles a los criterios de diagnóstico diferentes, lo que subraya la importancia de la estandarización de los criterios diagnósticos. Mientras que el Manual Diagnóstico y Estadístico (Diagnostic and Statistical Manual) de la Asociación Psiquiátrica Americana (American Psychiatric Association), en su cuarta revisión actual (DSM-IV), requiere la presencia de, al menos, seis

o más síntomas de una manifestación individual (déficit de atención, hiperactividad o impulsividad), de acuerdo con los criterios de CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, ICD en inglés), se consideran como base, al menos, uno o más síntomas de las tres categorías [Am. Psych. Ass. 1994, WHO ICD-10 1992].



Dado que el TDAH debe considerarse un cuadro clínico crónico que a menudo continúa en la edad adulta, es de crucial importancia que la alteración subyacente se reconozca lo antes posible. No puede negarse que, con frecuencia, el diagnóstico, que de ninguna manera es fácil, y el tratamiento adaptado al caso individual específico, se benefician de la estrecha cooperación entre el terapeuta, la familia, el jardín de niños y la escuela. [Döpfner et al. 2000]. De acuerdo con las recomendaciones de las asociaciones profesionales de psiquiatría y medicina pediátrica y adolescente, el tratamiento del TDAH debe basarse en un concepto de tratamiento multimodal, capaz de obtener beneficios de las ventajas de, por ejemplo, la terapia conductual, el tratamiento con ejercicios, las medidas pedagógicas y de farmacoterapia, cada uno adaptado de manera específica para cumplir con los requisitos del paciente. El metilfenidato es el fármaco más utilizado en el mundo en farmacoterapia del TDAH.

En los Estados Unidos, es común comenzar con la administración de un psicoestimulante a una edad tan temprana, como los 3 a 6 años de edad. Sin embargo, las recomendaciones de la Sociedad Alemana de Psiquiatría y Psiquiatría Pediátrica y Adolescente estipulan que debe evitarse, en la medida de lo posible, prescribir metilfenidato a niños menores de 5 años, ya que aún no se

considera suficiente la experiencia clínica disponible en este grupo de edad [Dt. Ges. Kinder Jugendpsychiatrie 2003].

Medikinet® retard, una preparación que contiene metilfenidato con liberación modificada de la sustancia activa, y cuyo efecto tiene una duración de aproximadamente 8 horas, se administra en niños a partir de los 6 años de edad como parte de un programa de tratamiento integral.

Medikinet® retard (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg) tiene dos fases galénicas de metilfenidato, con 50 % de liberación rápida y 50 % de liberación modificada: los gránulos sin recubrimiento se liberan de inmediato (en 30 min), lo que asegura un rápido inicio del efecto. Los gránulos recubiertos se liberan 3 a 4 horas más tarde, y extienden así la duración del efecto a alrededor de 8 horas.

Los estudios clínicos con Medikinet® retard han demostrado mejoras notables en la atención y el cumplimiento de tareas, no solo en la primera fase de la escuela por la mañana, sino que también redujeron los síntomas de hiperactividad y agresión. Además de las perturbaciones en el comportamiento social a primera hora de la tarde (6-8 horas después de la primera dosis), obtuvieron resultados idénticos en comparación con el metilfenidato de liberación inmediata administrado dos veces en un intervalo de 4 horas.

Estado de la farmacoterapia en el TDAH

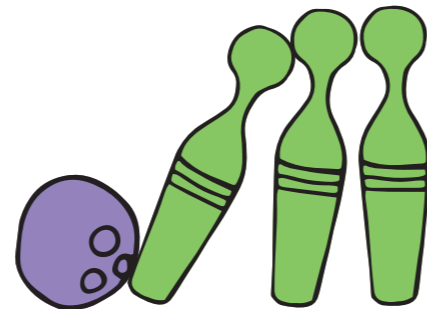
Los psicoestimulantes son la primera opción en el tratamiento psicofarmacológico del trastorno de hiperactividad. El metilfenidato, la D-anfetamina y la pemolina se consideran las sustancias más efectivas, y el metilfenidato representa el psicoestimulante que se administra con mayor frecuencia debido a su gran eficacia y seguridad [Schulte/Markwort/Warnke 2004].

El estudio terapéutico más grande y largo con metilfenidato hasta la fecha es el "Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (Estudio de tratamiento multimodal de niños con TDAH)" conocido como el estudio MTA, que se llevó a cabo en 579 niños de entre siete y diez años de edad en seis centros de estudio [MTA Cooperative Group, 1999]. Los pacientes se dividieron en cuatro grupos, en los cuales se debía estudiar la eficacia a largo plazo de varias estrategias diferentes de tratamiento: gran eficacia y seguridad [Schulte/Markwort/Warnke 2004].

Los primeros estudios clínicos sobre el TDAH que arrojaron resultados positivos se originaron a partir de los años 60 [informe MD, 1990, Gittelmann-Klein R, 1987]. En muchos de los pacientes con TDAH, los síntomas de hiperactividad, agitación, impulsividad y

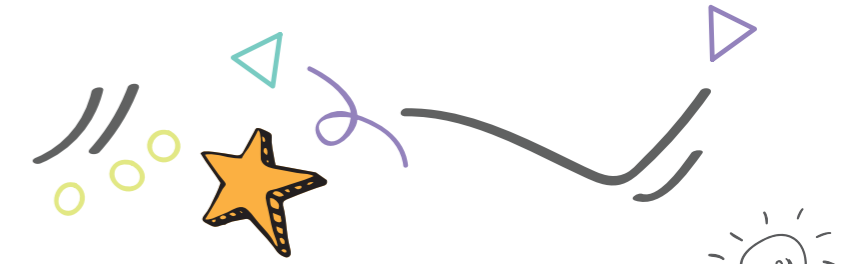
agresividad en particular mejoraron con rapidez, de manera confiable y sin desarrollo de tolerancia al metilfenidato [Informe MD, 1990]. Además, hubo una mejora significativa en las habilidades relevantes para la escuela, como la consciencia, la concentración, la atención y el comportamiento motor [Gittelmann-Klein R, 1987].

Varios estudios internacionales han confirmado la eficacia del metilfenidato en el alivio del TDAH. La tasa de respuesta aproximada es de 75 %. Sin embargo, por lo general, la administración de metilfenidato requiere dosis repetidas durante el día debido a la semivida relativamente corta de alrededor de 2 horas, lo que puede ocasionar problemas de cumplimiento de tareas por parte de los niños en la escuela.

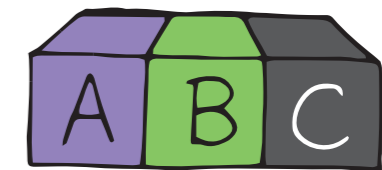


GRUPOS:

- 1 Medicamentos adaptados de forma individual que incluyen asesoramiento
- 2 Terapia conductual
- 3 Una combinación de medicación y terapia conductual
- 4 Cuidado habitual



Además de la comparación de la farmacoterapia y la terapia conductual, el estudio tenía como objetivo investigar el beneficio del tratamiento combinado frente al tratamiento habitual. La farmacoterapia utilizada en el estudio consistió en medicación administrada tres veces al día (73 % de metilfenidato, 10 % de anfetamina) para que, además de los datos relativos a la eficacia, se compilara información sobre la tolerabilidad a los estimulantes. La terapia de comportamiento consistió en medidas de terapia conductual dentro del contexto de un campamento de verano de ocho semanas, asesoría individual para padres y, además, capacitación grupal de padres y asesoría intensiva para maestros. En el grupo de control (atención habitual), se informó a los padres sobre los resultados del diagnóstico inicial y se recomendó el inicio del tratamiento *in situ*, que incluyó el tratamiento con medicamentos en el 68 % de los casos.



Al final del periodo de tratamiento de 14 meses, el tratamiento con estimulantes en combinación con breves sesiones mensuales de asesoramiento y la vigilancia de la dosis adecuada con respecto a los síntomas cardinales del TDAH (hiperactividad, déficit de atención e impulsividad) fue la medida más efectiva. En este caso, se administró un promedio de 32.8 mg de metilfenidato al día. Con respecto a los síntomas cardinales, el tratamiento con estimulantes fue más efectivo que la terapia conductual sola y el tratamiento del grupo de control.

En comparación con los países anglosajones como Gran Bretaña, Canadá o EE.UU., La prevalencia diagnóstica en **Alemania** es baja, aunque se encuentra en constante aumento. Es obvio que los resultados de algunos estudios terapéuticos, como el gran estudio a largo plazo con metilfenidato (estudio MTA), han dado lugar a que los estimulantes se utilicen cada vez con mayor amplitud, lo que a su vez ha conducido a un progreso considerable en el tratamiento de los niños afectados.

Esto fue posible gracias a éxitos sustanciales en el estudio y el uso de diferentes estimulantes, a pesar que el metilfenidato continúa su dominio sobre la diversas aplicaciones. Los estimulantes están disponibles en los EE.UU. en diversas

formulaciones de liberación modificada y de liberación inmediata, lo que permite el tratamiento y la administración individual de los pacientes.

Los estudios de los últimos años han demostrado, de forma enfática, que las medidas terapéuticas inadecuadas y/o ineficaces, o que incluso prescinden de las intervenciones terapéuticas tempranas en adolescentes afectados por TDAH, producen una mayor frecuencia de accidentes, riesgo por encima del promedio en el abuso de drogas y alcohol, y una frecuencia superior a la media de patrones de comportamiento delictivo, por ejemplo [Stollhoff 2002, Schlander 2004].

Además, se ha demostrado que la disminución del desempeño escolar produce logros educativos menores y carreras profesionales inferiores a la media, con menores ingresos. En las familias afectadas de forma directa, las tasas de trastornos psiquiátricos, como depresión, cambios de humor y problemas con alcohol, incrementan debido al aumento del estrés; el ausentismo, el estrés personal o la disminución de la productividad en el trabajo resultantes, constituyen los problemas sociales que plantea el TDAH.

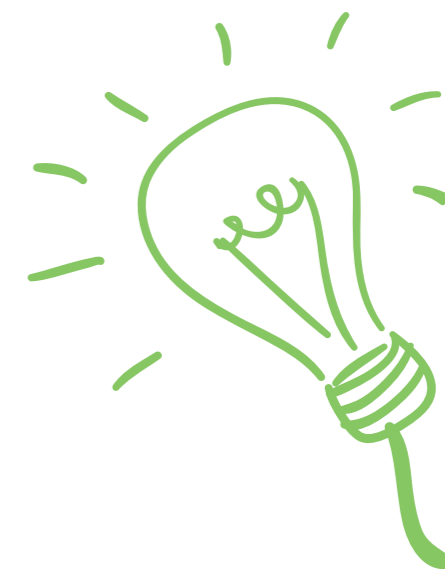


En contraste con ello, se encuentra la ventaja de asegurar mejores perspectivas educativas y ocupacionales por medio de la oportuna intervención médica en los pacientes con TDAH, además de aliviar la carga sobre las familias y una reducción en los problemas relacionados con el cuadro clínico en su conjunto. A pesar de que hasta la fecha no se dispone de análisis concluyentes sobre el costo-beneficio para **Alemania**, las encuestas de Canadá e Inglaterra confirman que los proveedores de seguros sociales de ambos países recomiendan el tratamiento con metilfenidato solo o en combinación con terapia conductual, como parte de un concepto de tratamiento multimodal. Aunque se debe anticipar que los niños y adolescentes con TDAH requerirán más beneficios médicos en el corto plazo, es decir, incurrirán en costos casi dos veces más altos que los que no lo tienen, el rechazo a una opción de tratamiento, como el tratamiento con estimulantes, debería resultar más costoso para los planes de seguros de salud a largo plazo.

El tratamiento farmacológico con metilfenidato comenzó hace unos 50 años y progresó hasta convertirse en la opción preferida para el tratamiento del TDAH, a pesar de las controvertidas evaluaciones en psiquiatría pediátrica y de adolescentes. La sustancia ahora

se usa como parte de un programa de tratamiento integral que, a menudo, también incluye medidas de tratamiento psicológico, pedagógico y social. El objetivo de estas intervenciones de tratamiento es mejorar el comportamiento anormal de los niños en las siguientes áreas problemáticas: distracción de moderada a grave, atención que disminuye con rapidez, hiperactividad (no siempre presente) e impulsividad [Döpfner et al. 2000].

Por lo tanto, las adiciones a la gama existente de preparaciones mediante nuevas formas farmacéuticas, siempre significan crecimiento en el espectro terapéutico para el tratamiento del TDAH.



Evaluación del diagnóstico de los síntomas

Hasta ahora, en **Alemania** no existía una preparación de metilfenidato de duración media y de inicio inmediato del efecto, con la disminución de este último durante las primeras horas de la tarde. En vista de los problemas de cumplimiento de tareas con la administración repetida de metilfenidato de efecto rápido, la disponibilidad de una combinación de sustancia activa de liberación rápida y de efecto sostenido como Medikinet® retard, que por lo general reduce la administración diaria a una sola dosis, puede considerarse una importante contribución. El TDAH se manifiesta en anomalías conductuales características. Los niños y adolescentes afectados muestran déficit de atención, hiperactividad e impulsividad inapropiados para su etapa de desarrollo según la edad. Los síntomas cardinales del trastorno también cambian con la edad: mientras que a menudo la hiperactividad disminuye, no es raro que los síntomas de déficit de atención que requieren tratamiento, además de los trastornos del control de los impulsos, persistan en la edad adulta [Krause/Krause 2003].



Evolución del trastorno

Con frecuencia inadaptados, irritables y poco adaptables, al principio los niños que atraen la atención durante la infancia y la niñez temprana debido a trastornos alimentarios y del sueño, desarrollan anomalías de hiperactividad características y también una conducta agresiva hacia niños de la misma edad, falta de integración social, mayor riesgo de accidentes, etc. En la vida cotidiana de la escuela y el jardín de niños, son menos capaces de concentrarse en un juguete en particular que los niños sin TDAH, con frecuencia "saltan" de un juego a otro sin concentrarse en terminar cualquiera de ellos y se distraen con facilidad. Las señales de déficit de atención se vuelven muy evidentes cuando los objetivos son menos atractivos, como completar la tarea o deberes específicos del hogar. Por lo general, los afectados se caracterizan por una baja autoestima, son respondones y no pueden esperar hasta que sea su turno. Aunque los síntomas de hiperactividad motora persisten, el déficit de atención y la impulsividad lideran el patrón de síntomas durante la adolescencia, que pueden convertirse en trastornos de la personalidad de comportamiento social y delictivo, a menudo con acciones antisociales [Döpfner et al. 2000]. Además del aumento en el

abuso de las drogas y el alcohol, los adolescentes con TDAH pueden desarrollar más perturbaciones psíquicas.

Sobre todo, las características específicas son los trastornos afectivos y las perturbaciones en las relaciones interpersonales. En última instancia, en la edad adulta pueden persistir las alteraciones individuales de hiperactividad, en casi un tercio de aquellos afectados en su etapa adolescente, que presentan el cuadro completo del trastorno. Sin embargo, el trastorno no suele detectarse entre los adultos, ya que los síntomas no se manifiestan de manera tan característica como en la infancia [Döpfner et al. 2000]. Por lo tanto, es esencial que los factores distintivos que indiquen el incremento del riesgo de una evolución crónica de la enfermedad se identifiquen lo más pronto posible y que se involucre al paciente en un régimen de tratamiento a largo plazo, el cual debe iniciarse en una etapa temprana.

Demanda de una preparación de liberación modificada

Debido a la semivida comparativamente corta de dos a un máximo de cuatro horas, la administración única por la mañana de metilfenidato de efecto corto provoca en muchos pacientes que los síntomas del TDAH aumenten otra vez hacia el final de la mañana en la escuela, con una carga considerable en el periodo de ejecución de tareas en la familia [Schulte-Markwort / Warnke 2004].

Además, es común que en la escuela ocurran fenómenos de rebote a medida que disminuye la eficacia. En consecuencia, en muchos de los niños afectados, se hace necesaria una segunda dosis matutina durante el horario escolar.



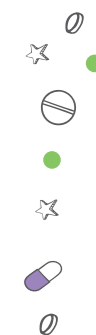
Objetivo del desarrollo de Medikinet® retard

Sin embargo, el niño puede retrasarse en tomar el medicamento o puede olvidarlo por completo. Al tomar el medicamento "en público", tal vez bajo la atenta mirada del maestro, el niño, que con frecuencia se encuentra socialmente aislado, podría sentirse estigmatizado, pues consideraría que se invade su privacidad y probablemente enfrentaría la situación no tomando el medicamento. Por lo tanto, muchos pacientes jóvenes no desean ningún medicamento durante el horario escolar. Con esto se reduce el cumplimiento de tareas, lo que lleva a una disminución, o falta total, de eficacia del medicamento durante periodos importantes en el transcurso del día. Si la dosis se adapta a la situación escolar y la ejecución de tareas en casa resulta satisfactoria, el efecto del metilfenidato también puede resultar problemático después de las 4:00 p.m., al menos en los niños más pequeños. Es posible que se produzcan reacciones adversas a los medicamentos por la noche, tales como dificultad para conciliar el sueño o falta de apetito, mismos que deberían evitarse. Con una fase libre de medicamentos al final de la tarde y noche, es posible que estos disminuyan; es decir, el metilfenidato no debería ser efectivo entre 2 y 4 horas, como máximo,

antes de la hora de la comida y la hora de acostarse. Como las escuelas se concentran principalmente en las mañanas para el aprovechamiento del aprendizaje, esto también corresponde al periodo para el cual la intervención de los medicamentos debería ser decisiva. Para la administración de los medicamentos, esto puede significar que las exigencias terapéuticas por lo general deben cubrir un periodo de aproximadamente 8 horas.

El objetivo en el desarrollo de Medikinet® retard fue el siguiente:

- 1 El inicio del efecto debe ser rápido, como con una preparación de liberación rápida.
- 2 La duración del efecto debe extenderse aproximadamente 8 horas.
- 3 Los medicamentos deben cubrir los requisitos necesarios para los periodos escolares y familiares.
- 4 El efecto debería desaparecer antes de las horas de la tarde.



➔ Desarrollo de Medikinet® retard



**5
mg**



**10
mg**



**20
mg**



**30
mg**

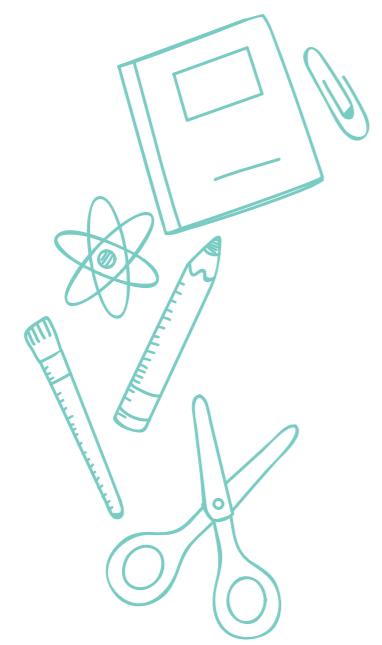


**40
mg**

Por lo tanto, el perfil de eficacia farmacológica de Medikinet® retard sigue la misma dirección que un día normal de escuela, desde la mañana hasta las primeras horas de la tarde, lo que activa tanto el metilfenidato de liberación rápida como el de liberación modificada. Como resultado del desarrollo de este nuevo principio de liberación, se prescinde de una segunda administración del medicamento en las últimas horas de la mañana escolar y deja una sola dosis matutina. Esta forma de liberación de sustancias activas complementa el espectro terapéutico disponible de las preparaciones de metilfenidato, lo que permite una adaptación más individual a los requisitos de los pacientes.

- 5** El espectro de posibles dosis diarias totales de preparaciones de liberación rápida debería ser reproducible.
- 6** La cantidad de sustancia activa debería liberarse por la forma farmacéutica sin pérdida alguna.

Medikinet® retard tiene 2 etapas galénicas de metilfenidato, con 50 % de liberación rápida y 50 % de liberación modificada. Los gránulos no recubiertos se liberan de forma inmediata (en 30 min) y los gránulos recubiertos se liberan hasta 3 o 4 horas más tarde.



Farmacocinética

Medikinet® retard posee una farmacocinética modificada con valores extendidos de T_{máx} y t_{1/2}, además de perfiles diarios más estables del nivel de la sustancia activa; también combina las ventajas de la captación rápida con la formación de una fase de meseta prolongada.

El perfil del tiempo de concentración se obtiene por medio de la forma farmacéutica de Medikinet® retard, que contiene los gránulos en una cápsula de gelatina dura, 50 % de los cuales están recubiertos con una laca gastroresistente y 50 % sin recubrir, liberando así la sustancia activa (5, 10, 20, 30 o 40 mg) con retraso en el tiempo y de forma inmediata, respectivamente. Los gránulos recubiertos se disuelven solo a un valor de pH > 5.5 y liberan la sustancia activa con un retraso en el intestino delgado.

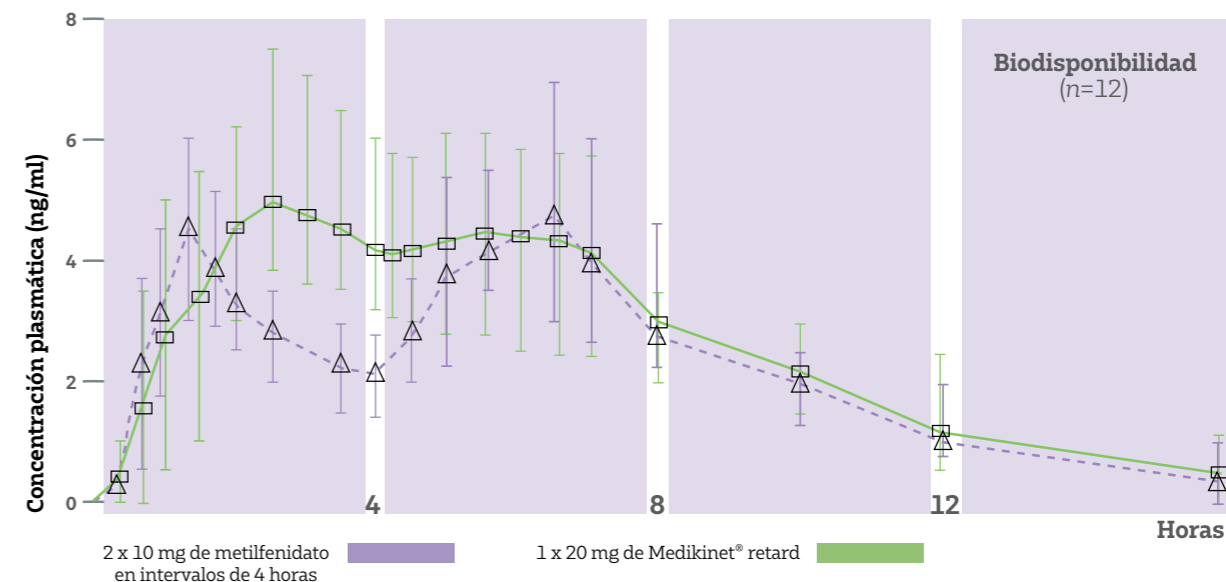
El resultado de esta forma farmacéutica es un deseado inicio rápido del efecto, el cual se combina con una duración prolongada del mismo [estudios/informes 3989908, 4170006, 4290011, 2000/2001].

50 % de metilfenidato de liberación modificada a un valor de pH superior a 5.5



50 % de metilfenidato de liberación rápida

Si la cápsula se administra por la mañana después del desayuno, la porción de liberación inmediata se disuelve con rapidez y se alcanza una concentración inicial máxima después de un promedio de 2 horas.



El metilfenidato se libera después de la parte con retardo de la cápsula y contribuye a la formación de una fase de meseta, durante la cual las concentraciones no caen por debajo del 75 % de las concentraciones máximas alcanzadas.

Con una sola administración diaria de Medikinet® retard frente a la administración de metilfenidato de efecto corto dos veces al día en un intervalo de cuatro horas, se minimizan las fluctuaciones entre las concentraciones máxima y mínima.

El porcentaje absorbible de metilfenidato durante la administración diaria única es comparable a las formulaciones de liberación rápida convencionales.

Tras la administración diaria única de 20 mg de Medikinet® retard después del desayuno, se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos:

Después de las dosis únicas de 20, 30 y 40 mg de Medikinet® retard al día, las concentraciones máximas, además de las áreas bajo las curvas de tiempo de la concentración, se comportaron de forma proporcional a la dosis administrada. Debido a la corta semivida del metilfenidato, no se produce acumulación de sustancias activas, incluso con el uso de la forma farmacéutica de liberación modificada, si se observa el intervalo de dosificación requerido.

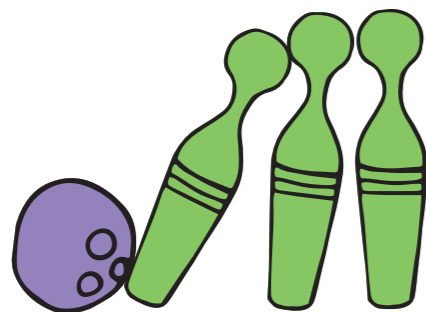
En un ensayo clínico relacionado con la seguridad de los medicamentos, se estudió además cómo se libera la sustancia activa de los gránulos sin una cubierta protectora de la cápsula. La curva resultante indica que se mantiene el retardo y no se pueden detectar signos de liberación inmediata de la dosis total ("descarga de dosis"). Debe suponerse que, al morder y abrir la cápsula y liberar el contenido en la cavidad bucal, no se produce modificación alguna en la evolución de la concentración plasmática en comparación con la deglución normal de la cápsula intacta, ya que no es la cápsula la responsable del retardo, sino el recubrimiento de los gránulos individuales.

$$C_{\text{máx}} = 6.4 \text{ ng/ml}$$

$$T_{\text{máx}} = 2.75 \text{ h}$$

$$AUC_{\text{inf}} = 49.8 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 3.2 \text{ h}$$



TDAH

Concepto del estudio y objetivo de la prueba

El principio de liberación de Medikinet® retard permite la administración de un solo medicamento después de una comida en la mañana, con una duración del efecto de aproximadamente 8 horas y, por lo tanto, no se requiere una segunda dosis en el transcurso de la mañana escolar.

El objetivo de este estudio clínico fue comparar la eficacia y seguridad de 20 mg de Medikinet® retard frente a un placebo en alumnos con TDAH y verificar si el principio de liberación es adecuado para establecer el efecto con rapidez y para mantenerlo durante todo el tiempo en la escuela, hasta la tarde.



Diseño y metodología del estudio

El estudio aleatorizado, doble ciego y controlado se llevó a cabo en un total de 10 centros, se incluyó a 85 hombres y mujeres con diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad según el DSM IV y la lista de verificación del diagnóstico de trastornos hiperkinéticos en la infancia y la adolescencia según la CIE-10 [Döpfner *et al.* 2003].

De acuerdo con las recomendaciones terapéuticas para el TDAH, en el estudio se implementó una estrategia de tratamiento multimodal en la forma de combinación de un tratamiento con estimulantes, con intervenciones de terapia conductual y con la correspondiente capacitación en conducta: se eligió un periodo corto de observación, por 4 semanas, de manera que pudiera defenderse la administración del placebo.

Diagrama de flujo para todo el periodo de estudio por paciente:

Diagrama de flujo	Evaluación inicial semana 0 (T1)	Tratamiento a 1 semana (T2)	Tratamiento a 2 semanas (T3)	Tratamiento a 3 semanas (T4)	Tratamiento a 4 semanas (T5)
Evaluación de los maestros: FBB-HKS+SSV	X	X	X	X	X
Evaluación de los maestros: Versión abreviada de Conners	X	X	X	X	X
Evaluación de los padres: FBB-HKS+SSV	X	X	X	X	X
Evaluación de los maestros: Versión abreviada de Conners	X	X	X	X	X
Evaluación de los padres: SERS-D	X	X	X	X	X
Evaluación de los pacientes: SERS-D	X	X	X	X	X
Tolerabilidad evaluación		X	X		

El principal criterio objetivo fue una reducción en los síntomas del TDAH, de acuerdo con la evaluación de los maestros en la forma de evaluación externa (FBB = Fremdbeurteilungsbogen: Lista de verificación de síntomas) para los trastornos hiperkinéticos (FBB-HKS).

Los padres y maestros, con base en otras escalas de calificación, evaluaron el trastorno hiperkinético (cuestionario de Conners) y los síntomas de oposición/agresividad (trastornos FBB en el comportamiento social/FBB-SSV), además de la duración del efecto en el perfil diario. La evaluación de los maestros se obtuvo antes del inicio del tratamiento y cada semana antes de cada visita. Si el parámetro en la evaluación del maestro bajo tratamiento era aún muy bajo (≤ 1.0), se podía titular aún más la dosis hasta el valor óptimo mediante aumentos de esta.



TDAH

Resultados

Después de la administración diaria única de Medikinet® retard, fue posible reducir en la evaluación de los maestros, de forma notable, los síntomas del déficit de atención, como la hiperactividad. Al mismo tiempo, se podía percibir el inicio del efecto en los niños una hora después de la administración, es decir, en el momento de comenzar las clases, y era comparable al efecto de las preparaciones de metilfenidato de liberación inmediata. Esta evaluación arrojó resultados de importancia estadística frente al placebo respaldados por las observaciones conductuales de los maestros, padres e investigadores que examinaron los síntomas específicos del TDAH con base en criterios idénticos, que también fueron posibles de confirmar en el subgrupo y en otros análisis de sensibilidad.

Por lo tanto, fue posible demostrar con claridad la eficacia superior de Medikinet® retard en TDAH frente al placebo en función de la evaluación externa (cambio confirmatorio en el FBB-HKS en la evaluación de los maestros, ver Figura 4).

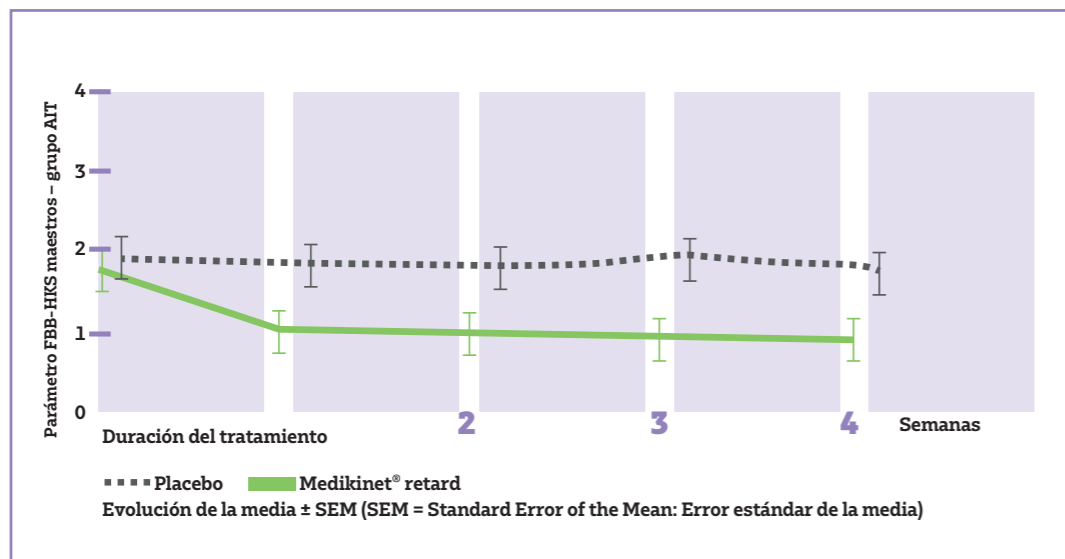


Figura 4. Evolución de los parámetros (FBB-HKS) en la evaluación de los maestros (diferencias en la media en comparación con la línea basal)

El cálculo de la magnitud del efecto en función de la diferencia entre ambos da un valor de 1.03.

Según Cohen, se considera que un efecto fuerte tiene un valor de 0.8 o superior [Cohen, 1988]. El resultado de la evaluación de los padres también se basa en un efecto apropiado (ver Figura 5).

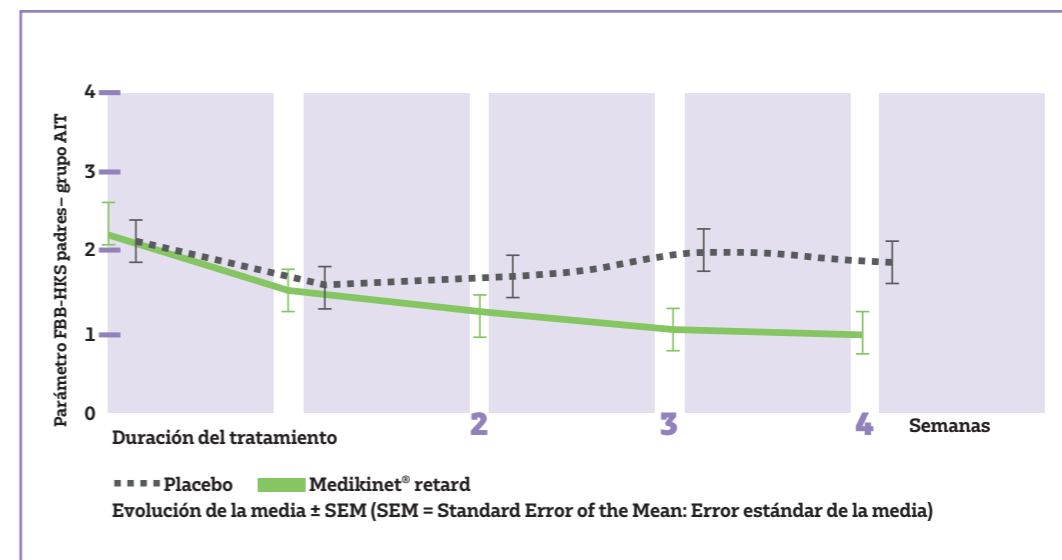


Figura 5. Evolución de los parámetros (FBB-HKS) en la evaluación de los padres (diferencias en la media en comparación con la línea basal)

La diferencia esperada se estimó solo en un valor de 0.5. La diferencia real de 0.75 resultó ser mayor de lo que se suponía. La tasa de abandono fue de solo 8 %, aunque se había estimado en 25 % con base en ensayos comparables antes del inicio del estudio.

Si se compara el porcentaje de respuesta en ambos grupos, el porcentaje en Medikinet® retard es casi tres veces más alto que en el grupo del placebo. Esta diferencia es significativa (prueba exacta de Fisher, $p < 0.001$). Por lo tanto, la tasa de respuesta del 72 % se encuentra dentro del intervalo que, comúnmente, se indica en la literatura (60 %-80 %) y es comparable con los resultados de ensayos clínicos con metilfenidato de efecto corto. En consecuencia, el estudio debe evaluarse como una prueba definitiva de eficacia.

En la evaluación de los maestros, también se observó una notable reducción en los síntomas hiperkinéticos en la escuela con base en la versión abreviada de la escala de evaluación

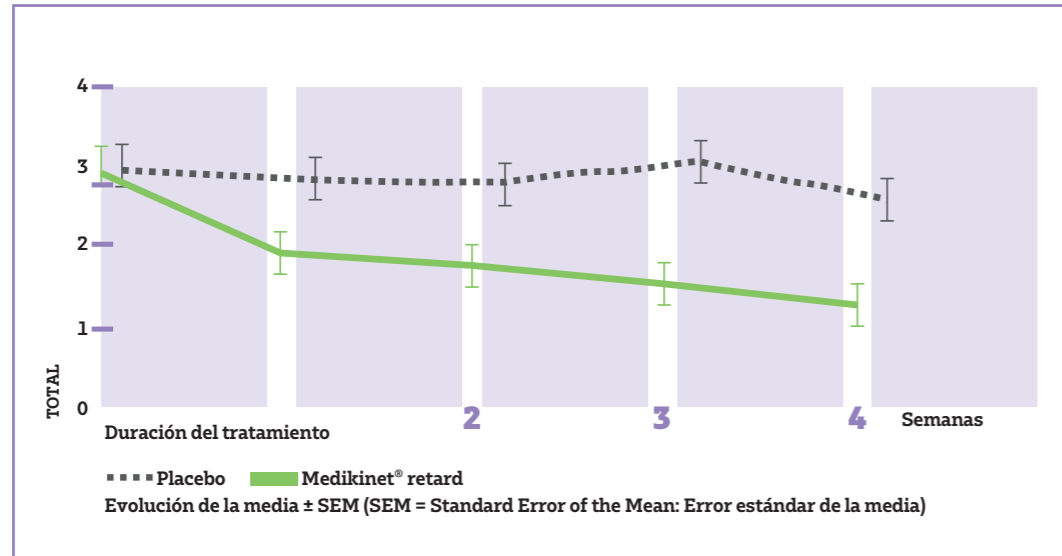


Figura 6. Evolución de los parámetros (Conners FBB) en la evaluación de los padres (diferencias en la media en comparación con la línea basal)

Al finalizar el tratamiento de cuatro semanas, los maestros y los padres evaluaron la duración diaria del efecto del tratamiento respectivo.

En esencia, la evaluación final con Medikinet® retard demostró satisfacer de manera semejante la evaluación de los síntomas clínicos: la reducción en los síntomas de hiperactividad en los niños y adolescentes de hasta 16 años de edad persistió durante toda la mañana escolar de acuerdo con los maestros que realizaron la evaluación (ver Tabla 1).

Tabla 1. Duración diaria del efecto en la evaluación de los maestros y los padres al finalizar el tratamiento de cuatro semanas*).

Duración del efecto	Evaluación maestros		Evaluación padres	
	Medik. ret. N = 34 (%)	Placebo N = 36 (%)	Medik. ret. N = 38 (%)	Placebo N = 31 (%)
Persiste siempre hasta la 1:00 p.m.	15 (44)	4 (11)	23 (61)	2 (6)
Por lo general persiste hasta la 1:00 p.m.	13 (38)	4 (11)	5 (13)	3 (10)
(casi) nunca persiste hasta la 1:00 p.m.	1 (3)	1 (3)	2 (5)	2 (6)
Ningún efecto notable en absoluto	5 (15)	27 (75)	8 (21)	24 (77)

*No se incluyeron en la prueba los niños "no evaluables" o las evaluaciones "faltantes".

Los padres que por lo regular veían a sus hijos de nuevo a la 1:00 p.m., expresaron una visión positiva similar.

Eficacia en el campamento de verano

Concepto del estudio y objetivo de la prueba

El perfil de eficacia farmacológica de Medikinet® retard está diseñado para que, con un inicio de efecto inmediato, se mantenga un nivel adecuado de eficacia durante un periodo de aproximadamente 8 horas, por ejemplo, desde las 8:00 a.m. (inicio habitual de la escuela) hasta cerca de las 4 p.m. Al mismo tiempo, se garantiza que el efecto disminuya otra vez antes de la tarde.

Para estudiar el principio de la dinámica de dos etapas de liberación de Medikinet® retard, se incluyeron los niños que ya habían respondido al metilfenidato en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado.

Se evaluaron la eficacia y la tolerabilidad de Medikinet® retard administrado con un diseño cruzado, frente a 2x10 mg de metilfenidato de efecto corto, administrado en un intervalo de cuatro horas, además del placebo [Döpfner *et al.* 2004].



Diseño y metodología del estudio

Los niños se seleccionaron por un método basado en la evaluación clínica y una cuidadosa adaptación de la dosis de la sustancia. Para este propósito, se obtuvo una evaluación actual de los maestros sobre los síntomas del TDAH. Un diseño de estudio específico incluyó por primera vez en **Alemania** el concepto de las "escuelas de laboratorio" o "campamentos de verano" comunes en los EE.UU. en los que los niños participan en un programa controlado de enseñanza además de instalaciones de educación de entretenimiento.

Diagrama de flujo para todo el periodo de estudio por paciente:

Diagrama de flujo	Selección preliminar	Discusión (Jue)	1ª sección (Jue-Mar)	2ª sección (Mié-Lun)	3ª sección (Mar-Vie)
Cambio de medicación		Jueves		Miércoles	Martes
Pruebas: aritmética/escritura / preguntas y respuestas	X	X	X	X	X
SKAMP, FBB-HKS, ABS, FBB-SSV1, actómetro		X	X	X	X
Capacitación en habilidades sociales/ocio		X	X	X	X
Evaluación de la competencia		Jueves	Martes	Lunes	Viernes
Registro de UE/SERS-D		Jueves	Martes	Lunes	Viernes
Evaluación final			Martes	Lunes	Viernes

Las actividades de educación del ocio del campamento de verano se organizaron para que los alumnos participaran en un proyecto comunitario conjunto con drama o filmación de película dos veces al día, durante el cual era posible trabajar sobre objetivos educativos como "espera hasta que sea tu turno", "introducir ideas de forma apropiada" y "obedecer instrucciones". En el proceso, se pretendía que los niños aprendieran a través del juego y practicaran habilidades sociales. Al mismo tiempo, las actividades pedagógicas sociales debían estandarizarse en la mayor medida posible para garantizar la comparabilidad de las condiciones de prueba.

Diagrama de flujo del programa diario en la fase inicial y de prueba:

	8:30-9:00 a.m.	9:00 a.m.	9:00-9:30 a.m.	9:30-11:00 a.m.	11:00-11:30 a.m.	11:30 a.m. 12:30 p.m.	12:30-1:00 p.m.	1:00-1:45 p.m.	1:45-3:00 p.m.	3:00-3:30 p.m.	3:30-4:15 p.m.	4:15-4:45 p.m.
Actómetro	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pruebas: aritmética /escritura/ preguntas y respuestas			x		x		x			x		x
SKAMP			x		x		x			x		x
FBB-HKS							x					x
ABS							x					x
FBB-SSV (Parte 1)							x					
Capacitación en habilidades sociales				x					x			
Ocio						x					x	

Usando el cuestionario SKAMP (escala de Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, y Pelham), los supervisores evaluaron el comportamiento de los niños según los síntomas del TDAH y el cumplimiento de tareas, y se determinó la cantidad total de problemas aritméticos resueltos (de manera correcta).

De la misma manera, se evaluaron los síntomas individuales del TDAH y el comportamiento agresivo durante todas las actividades de la mañana y de la tarde con base en el formulario de evaluación externa para trastornos hipercinéticos (FBB-HKS), y los trastornos en el comportamiento social (FBB-SSV) y también con base en la escala de conducta agitada según Corrigan (ABD). La actividad de los niños ("grado de inquietud") se midió a lo largo de todo el periodo utilizando el actómetro.

Se inscribieron 82 alumnos de entre 8 y 14 años de edad y se dividieron en grupos de estudio de 5-10 pacientes. Aunque a los niños se les retó con las cinco pruebas de concentración realizadas durante el día, también recibieron terapia conductual adicional durante el estudio, incluida la capacitación en habilidades sociales, y fueron supervisados por médicos experimentados, psicólogos y educadores.

La dosificación era idéntica en ambos grupos *verum* y no superaron 1 mg/kg de peso corporal. La administración de los medicamentos se organizó de modo que Medikinet® retard se tomara a las 9:00 a.m. y el metilfenidato de liberación inmediata, además del placebo, a las 9:00 a.m. y al mediodía a la 1:00 p.m. (según el llamado "procedimiento doble simulación").



Resultados

La administración diaria de una cápsula de Medikinet® retard redujo, de forma notable, los síntomas del déficit de atención e hiperactividad en los niños: fue posible demostrar la superioridad de Medikinet® retard sobre el placebo (prueba pareada de Wilcoxon, $p < 0.001$) además de la equivalencia entre Medikinet® retard y la presentación de liberación inmediata para el parámetro de evaluación primaria SKAMP ($p < 0.001$) en 79 pacientes evaluables (ver Figura 7).

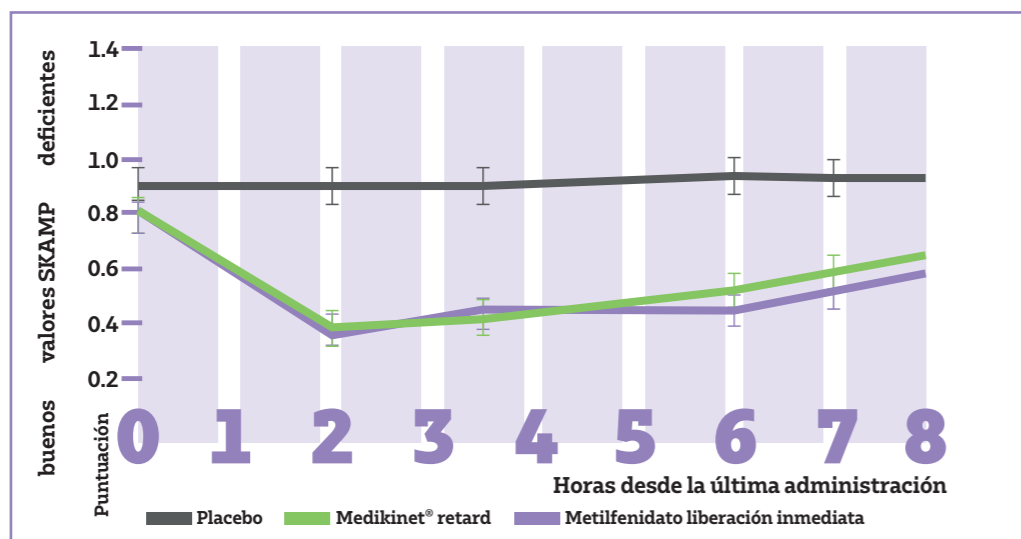


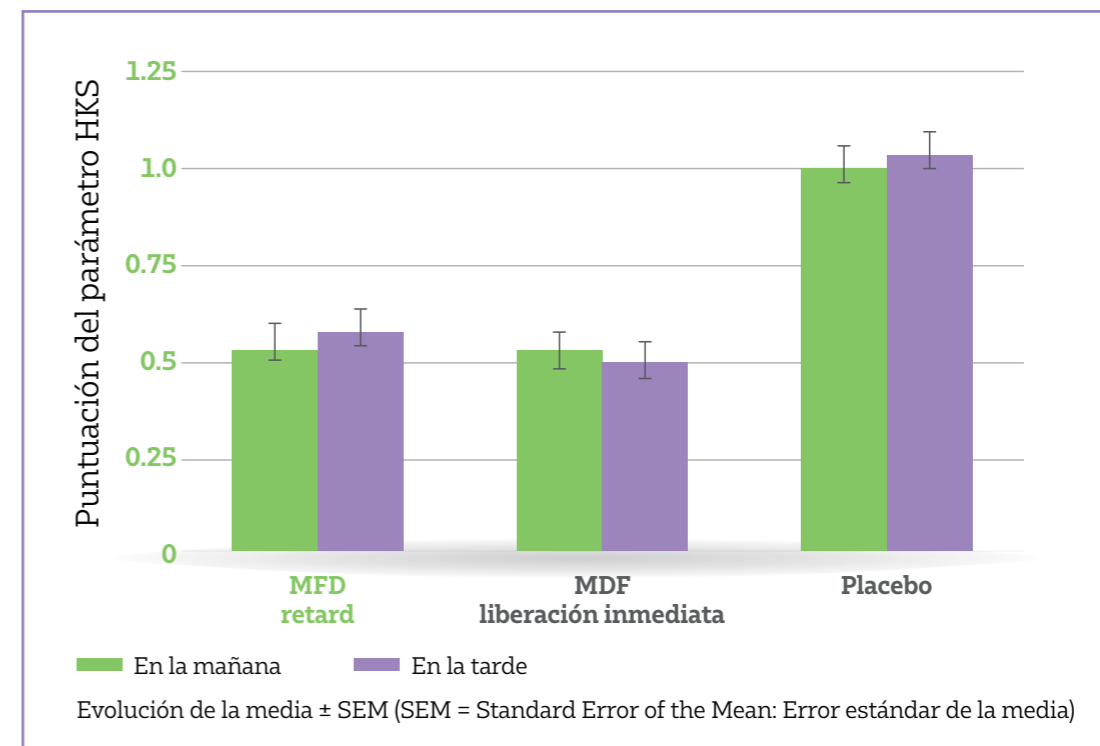
Figura 7. Evolución de los parámetros (SKAMP) en la evaluación de los maestros (diferencias en la media en diferentes momentos)

Las mejoras manifiestas en la atención y el cumplimiento de tareas de los niños no solo se confirmaron en la evaluación no pareada para el primer periodo de estudio en la mañana, sino que también para los 5 horarios individuales de 9:00 a.m., 11:00 a.m., 12:30 p.m., 3:00 p.m. y 4:15 p.m. (análisis de varianza por rangos). Los valores de SKAMP en el grupo de Medikinet® retard, fueron superiores a los resultados en el grupo de placebo y mostraron equivalencia, es decir, no inferioridad en comparación con los valores de la presentación de liberación inmediata.

Para los puntajes globales (FBB-HKS, FBB-SSV y ABS), también fue posible demostrar diferencias marcadas a favor de Medikinet® retard. En comparación con el placebo, Medikinet® retard redujo, de forma notable, los síntomas de hiperactividad y agresión además de las perturbaciones en el comportamiento social (prueba de Wilcoxon pareada, $p < 0.001$, respectivamente), mientras que los resultados fueron casi idénticos en relación con el metilfenidato de liberación inmediata.

El parámetro de trastornos hiperkinéticos basados en el FBB-HKS está compuesto por 20 preguntas individuales con los grados de gravedad (0= nada, 1= leve, 2= sustancial, 3= particular) y determinado por dos supervisores por la mañana (hasta la 1:00 p.m.) y por la tarde (hasta las 4:45 p.m.). El valor medio obtenido en la puntuación anterior mostró que, tanto para la evaluación de la mañana, como para la de la tarde, no se pudo detectar diferencia alguna a favor de alguno de los grupos de metilfenidato (ver Figura 8).

Figura 8. Valores de hiperactividad (HKS) en la evaluación de los maestros (significa al final del tratamiento respectivo)

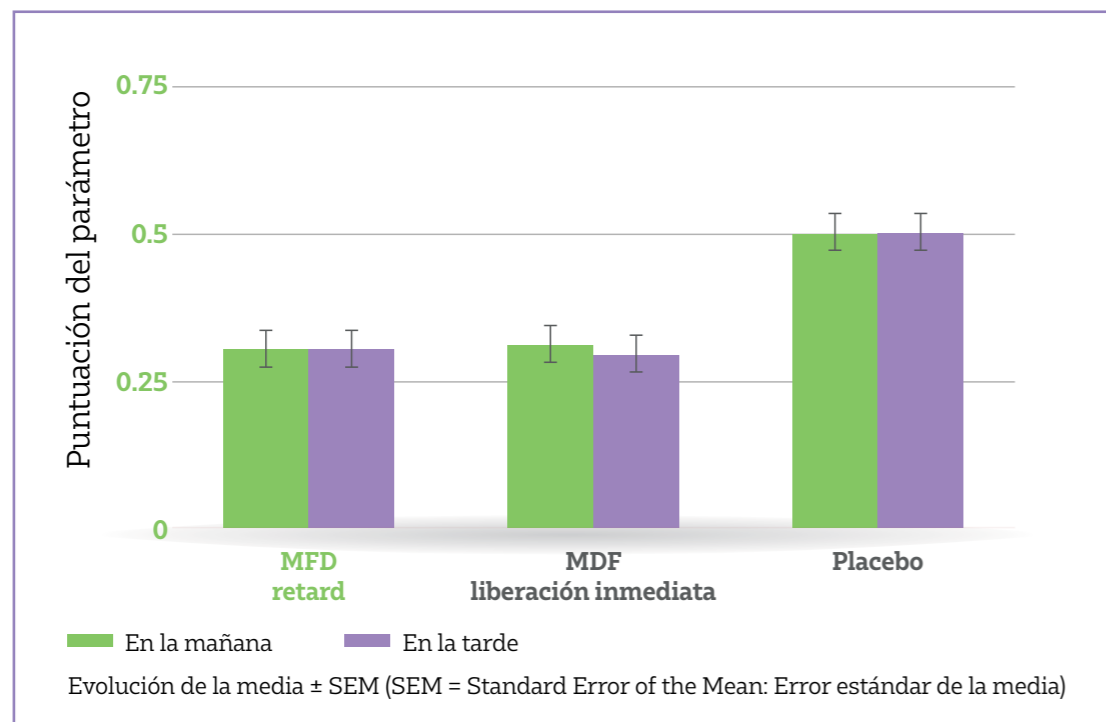


Evolución de la media ± SEM (SEM = Standard Error of the Mean: Error estándar de la media)



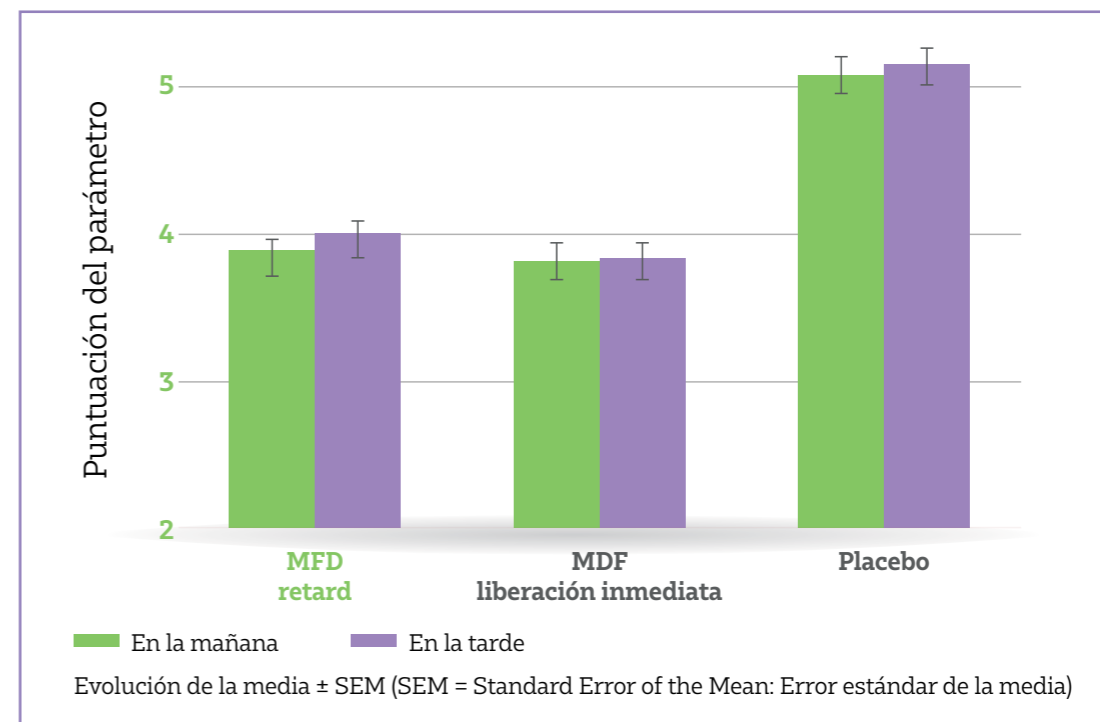
Una vez más, para el comportamiento social, la comparación del parámetro de Medikinet® retard con el del metilfenidato de liberación inmediata en la mañana y en la tarde no mostró diferencia alguna de importancia estadística o médica (ver Figura 9).

Figura 9. Parámetros de perturbaciones en el comportamiento social (SSV) en la evaluación de los maestros (medias al final del tratamiento respectivo).



En la evaluación de la agresión, la desinhibición y la labilidad (ABS), el efecto reductor del metilfenidato de liberación inmediata y de Medikinet® retard frente al placebo fue obvio de igual manera (ver Figura 10).

Figura 10. Parámetros de la escala de comportamiento agitado (ABS) en la evaluación de los maestros (medias al final del tratamiento respectivo).



En la evaluación de los problemas aritméticos manejados y resueltos de forma correcta, los maestros y los supervisores confirmaron el mantenimiento del poder de concentración y la atención por ambas preparaciones *verum* hasta la tarde (ver Figura 11).

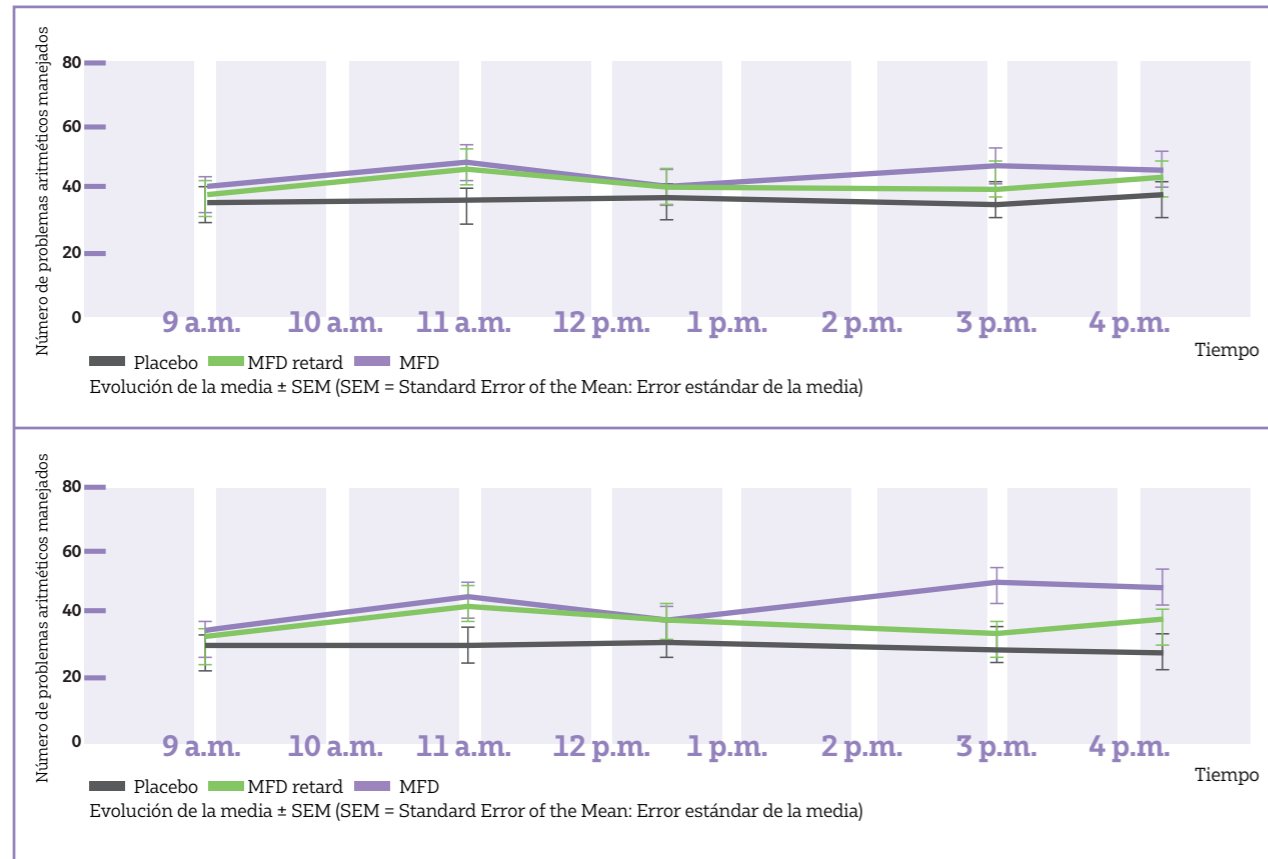
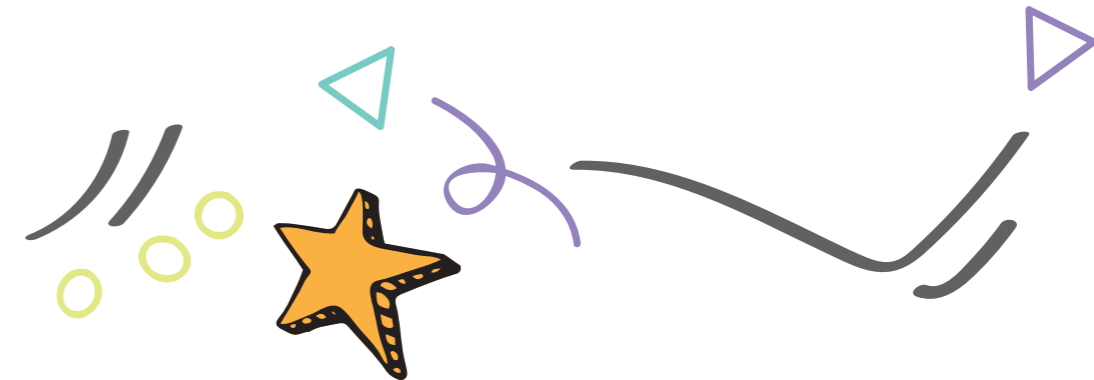


Figura 11. Número de problemas aritméticos manejados y resueltos de forma correcta (medias al final del tratamiento respectivo)

Mientras que los resultados con Medikinet® retard frente al metilfenidato de liberación inmediata fueron casi idénticos, el número de problemas aritméticos resueltos de forma correcta en el grupo placebo resultó ser más pequeño de una forma clara.

Eficacia	Muy buena	Buena	Promedio	Deficiente	Muy mala	Total
Medikinet® retard	16	44	13	5	1	79
Medikinet® LI	18	44	17	0	0	79
Placebo	5	17	21	22	14	79

El hecho que Medikinet® retard resultara superior en todos los aspectos a la preparación de referencia con placebo también fue evidente a partir de la evaluación de la eficacia final por parte de los investigadores, mientras que fue similar en ambos grupos *verum*.





➔ Seguridad y eficacia

La seguridad de los medicamentos de metilfenidato

Debido al largo historial de uso clínico durante casi seis décadas y la extensa documentación de ensayos clínicos, el perfil de seguridad del metilfenidato se conoce de manera óptima y es excepcional en el sentido de que no es comparable a otras sustancias activas para las que no existen estudios clínicos concluyentes en niños y adolescentes.

Cuando la sustancia se utiliza como se pretende, no se han descrito efectos graves o, por ejemplo, que amenacen la vida o que afecten de manera permanente la calidad de vida [National Institutes 2000].

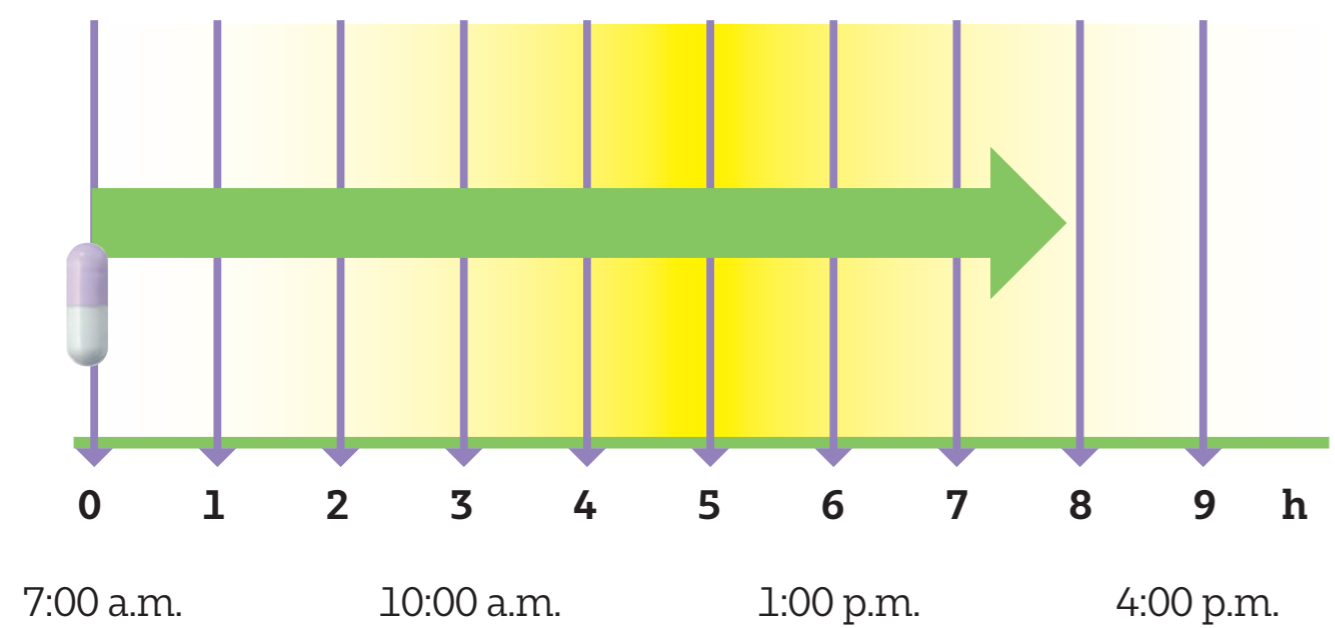
Por lo general, el efecto deseado se puede lograr con éxito mediante una adaptación de la dosis individual, sin que se observen efectos indeseables a largo plazo. Por lo general, según una comunicación por Calis *et al.*, en las dosis de menos de 1 mg/kg de peso corporal por día, el metilfenidato solo causa efectos secundarios transitorios al inicio del tratamiento [Calis *et al.* 1990].

En estudios controlados, se informó de efectos secundarios pronunciados en 4 a 10 % de los casos [Greenhill *et al.* 1999; MTA Cooperative Group, 1999].

Los efectos indeseables iniciales más frecuentes incluyen pérdida del apetito, síntomas abdominales (náuseas leves, dolores abdominales), aumento del ritmo cardiaco (taquicardia), síntomas del sistema nervioso central (dolores de cabeza, alteraciones del sueño) y aumento de la presión arterial. Estos síntomas son, en parte, el resultado de un aumento en exceso rápido de la dosis o de la sobredosis y desaparecen otra vez cuando se alcanza la dosis óptima [Schulte-Markwort/Warnke 2004].

Además de una reducción en la dosificación, las modificaciones en los tiempos de administración o la selección de una forma de liberación modificada de la sustancia pueden contribuir a reducir los efectos secundarios, tales como la hiperactividad de rebote.

A pesar del efecto levemente decreciente para los parámetros individuales de Medikinet® retard en comparación con el metilfenidato de liberación inmediata, el efecto correspondiente de las preparaciones *verum* frente al placebo todavía era obvio en el aspecto clínico, incluso a primeras horas de la tarde (6-8 horas después de la primera administración) y por lo tanto, era posible que los supervisores evaluaran de forma definitiva la mejoría en los síntomas del TDAH. El déficit de atención, la hiperactividad, las perturbaciones en el comportamiento social y las perturbaciones de comportamiento opositor (agresión) se redujeron de forma significativa frente al placebo, aunque apenas se percibieron diferencias entre Medikinet® retard y el metilfenidato de liberación inmediata. Por lo tanto, el día escolar queda cubierto de manera confiable por una sola administración. En consecuencia, se prescinde de la necesidad de una segunda dosis de metilfenidato por la mañana, con todos sus problemas asociados de cumplimiento de tareas.



Tolerabilidad de Medikinet® retard

En los estudios sobre la tolerabilidad de Medikinet® retard, el investigador apenas si registró efectos secundarios al cuestionar o se analizaron en un cuestionario (SERS-D) completado por los maestros/terapeutas/padres y por los pacientes.

En el estudio del campamento de verano, se observaron 28 eventos adversos (EA) en 20 pacientes del grupo Medikinet® retard. Con el metilfenidato de liberación inmediata, se documentaron 24 EA en 17 pacientes y, en el caso del placebo, se mencionaron 30 EA en 19 pacientes. Se informó de alteraciones gastrointestinales y neurológicas con mayor frecuencia en los tres grupos. Entre las alteraciones gastrointestinales, las principales fueron "dolor abdominal (leve)" y "dolor de estómago" (9 de 19 EA). Entre los trastornos del sistema nervioso central, predominó por mucho el dolor de cabeza (29 de 30 EA). En un tercer grupo, se informó una mayor frecuencia de lesiones más pequeñas que no indicaron alguna acumulación y que debieron ser relativamente características de los participantes en un campamento de verano.

Comparado con datos de tolerabilidad en la literatura, las tasas de incidencia de eventos adversos en pacientes tratados con Medikinet® retard fueron bajas en comparación con las del grupo del placebo y demuestran la buena tolerabilidad al metilfenidato que se ha documentado con regularidad.

Los niños que participaron en el estudio ya se habían estabilizado antes con metilfenidato y recibieron la dosis ideal establecida de manera individual para ellos. Esto permite la conclusión de que los EA característicos del metilfenidato, en apariencia, ocurren cuando aún no se encuentra la dosis correcta.

La ocurrencia acumulada de dolor abdominal y dolor de cabeza de los que se informó de manera espontánea en todos los grupos farmacológicos sigue siendo discutible y no se pudo confirmar mediante la encuesta con SERS-D, aunque se hizo una consulta explícita en esta dirección.

Existen razones importantes a favor de abstenerse de continuar con el medicamento hasta altas horas de la noche, excepto en casos excepcionales. Las dificultades para conciliar el sueño son de las que se informa con mayor frecuencia en el caso de la administración del medicamento por la tarde, aunque algunos niños son, al parecer, capaces de conciliar mejor el sueño mediante la administración de dosis bajas de estimulantes en la noche.

La disminución oportuna del efecto estimulante en la noche también asegura que reaparezca un fuerte apetito en los niños durante la cena y que se pueda compensar cualquier comida diurna que pudiera haberse omitido por el efecto del metilfenidato.

Del mismo modo, de manera predominante al comienzo del tratamiento, se describió la aparición o la intensificación de los síntomas de tics en los pacientes que, sin embargo, también podrían reducirse con el tratamiento con metilfenidato en casos individuales.

En un estudio actual en niños con TDAH con anomalías en el EEG y crisis epilépticas, no se observaron cambios significativos en la frecuencia de las crisis con metilfenidato (Gucuyener *et al.* 2003).

En los niños sin tendencia a los ataques cerebrales y anomalías del EEG típicas de la epilepsia, no se puede esperar una mayor tendencia a las convulsiones como resultado de la medicación con metilfenidato de acuerdo con el estado actual del conocimiento (Warnke & Walitza 2004).

A lo largo de los años, la administración a largo plazo del metilfenidato tampoco ha producido alguna reducción significativa en la estatura final, según el estado actual del conocimiento, aunque se encuentra a discusión el retraso transitorio del crecimiento en relación con la administración de estimulantes [Klein/Manuzza 1988, Spencer *et al.* 1996, Greenhill *et al.* 1999, Rapport/Mffitt 2002]. No hubo influencia en la densidad ósea en la comparación del grupo control después de uno o dos años de medicación estimulante [Lahat *et al.* 2000]. Hay indicios de que los niños con trastornos hiperkinéticos están sujetos a retraso en el crecimiento incluso sin tratamiento estimulante, que se marca de igual manera tanto en niños tratados como no tratados y se compensa otra vez en la adolescencia tardía [Spencer *et al.* 1996, Greenhill *et al.* 1999].



➔ Administración de Medikinet® retard

Para asegurar la evolución deseada de la concentración plasmática en el tiempo, Medikinet® retard debe administrarse después de una comida (por ejemplo, el desayuno).

La razón de esto es que debe garantizarse un tiempo de retención suficientemente largo en el entorno ácido del estómago antes de que los gránulos de efecto retardado recubiertos con capa entérica se disuelvan en el intestino delgado. El elemento decisivo en este caso no es el contenido de grasa de los alimentos, sino que se trata de alimentos sólidos (por ejemplo, cereal, pan o alguna comida caliente).

En un diseño cuádruple cruzado en 16 sujetos de estudio, la influencia de la ingesta de alimentos en la absorción de una dosis única de Medikinet® retard de 10 mg y 20 mg en comparación con metilfenidato de efecto corto después de un desayuno normal y alto en calorías se estudió y analizó la proporcionalidad de la dosis.

No se observaron diferencias en la biodisponibilidad de metilfenidato de 20 mg (2 x 10 mg, tomado con un intervalo de cuatro horas) y Medikinet® retard de 20 mg, administrados

después de un desayuno normal. Los datos de biodisponibilidad fueron idénticos en términos de evolución y grado de absorción. No se detectaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de Medikinet® retard de 20 mg en la comparación entre un desayuno normal y uno alto en calorías. También en este caso, fue posible demostrar la bioequivalencia, independientemente del tipo de alimento. Esto implica que el principio de efecto retardado de Medikinet® retard "funciona" de forma perfecta si el fármaco se toma después de una comida (como regla en la mañana después del desayuno).

La composición de la comida tiene una importancia secundaria en este caso.



En el estudio comparativo frente al placebo, ocurrieron 48 EA en 18 pacientes con Medikinet® retard y 18 EA en 10 pacientes con placebo. Los síntomas psiquiátricos neurológicos, tales como dolor de cabeza, alteraciones del sueño, tristeza y agresividad se indicaron con mayor frecuencia en el grupo de Medikinet® retard. La mayoría de las otras alteraciones se observaron en el sistema orgánico de la piel y en el tracto gastrointestinal. Por el contrario, los pacientes en el grupo del placebo se quejaron con mayor frecuencia de problemas respiratorios. Se produjo un evento adverso grave en el grupo de Medikinet® retard (apendicitis). Se consideró poco probable que existiera alguna relación. Los eventos adversos documentados ya se habían descrito con anterioridad para el metilfenidato.

El espectro de efectos secundarios observados es consistente con las expectativas de una preparación de metilfenidato.



Eficacia y seguridad en caso que se abra la cubierta de la cápsula

Como estudio de seguridad de los medicamentos, también se probó cómo reaccionan los sujetos del estudio a la administración oral de los gránulos de Medikinet® retard sin la cápsula protectora, a fin de descartar el riesgo teórico de liberación inmediata de la cantidad total de metilfenidato.

Una situación de este tipo podría surgir, por ejemplo, si la cápsula se rompe o se abre por una mordida o si el paciente ingiere el contenido de la cápsula sin el recubrimiento de la cápsula [estudio-informe 6520-9973-06].

En un estudio clínico, se estudiaron la biodisponibilidad y la tolerabilidad de una dosis única de 60 mg de metilfenidato en forma de los gránulos sueltos (el contenido de 3 cápsulas de Medikinet® retard de 20 mg) por la vía oral después de un desayuno normal. Esta cantidad corresponde a la dosis diaria máxima para el uso de Medikinet® retard según lo previsto. Todas las variables farmacocinéticas fueron idénticas al perfil de tiempo de concentración que también se determinó después de la administración de la cápsula según lo prescrito. La curva resultante indica que se mantiene el retardo y no se pueden detectar signos de liberación inmediata de la dosis

total de metilfenidato ("descarga de dosis"). Debe suponerse que al morder la cápsula y abrirla, puede liberarse una porción de los gránulos en la cavidad bucal, pero no se produce alguna modificación en la evolución de la concentración plasmática cuando se compara con la ingestión normal de la cápsula intacta.

Si las posibilidades de adaptación de la dosis individual o la alteración del modo de administración (por ejemplo, tomando los gránulos con un vaso de jugo de fruta) debe dejarse para otros estudios.

Se pueden ingerir las cápsulas enteras, con líquido.

Como alternativa, se puede abrir la cápsula y dispersar su contenido en una pequeña cantidad (una cucharada pequeña) de puré de manzana y administrarla de inmediato. Esta preparación no debe conservarse para administración posterior. El paciente debe beber algo (por ejemplo, un vaso de agua) después de tomar las cápsulas, cuyo contenido no debe triturarse o masticarse.



Estabilización inicial con Medikinet® retard

Medikinet® retard se suministra en la actualidad en dosis de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg de metilfenidato.

Durante el tratamiento con metilfenidato, la dosis debe adaptarse a los requisitos del caso individual. El tratamiento con metilfenidato debe iniciarse en dosis bajas y aumentarse en pequeños incrementos hasta conseguir una dosis tolerable y eficaz de manera adecuada. El principio básico que se aplica aquí es mantener la dosis lo más baja posible.

Por lo tanto, el tratamiento comienza con la forma farmacéutica de efecto corto Medikinet® de 5 mg y 10 mg a una dosis de 5 a 10 mg por día, administrada por la mañana.

La dosis diaria puede aumentarse después a intervalos semanales de 10 mg, aunque no debe excederse una dosis diaria máxima de 60 mg. Existe Medikinet® retard de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg para dosis individuales más altas.

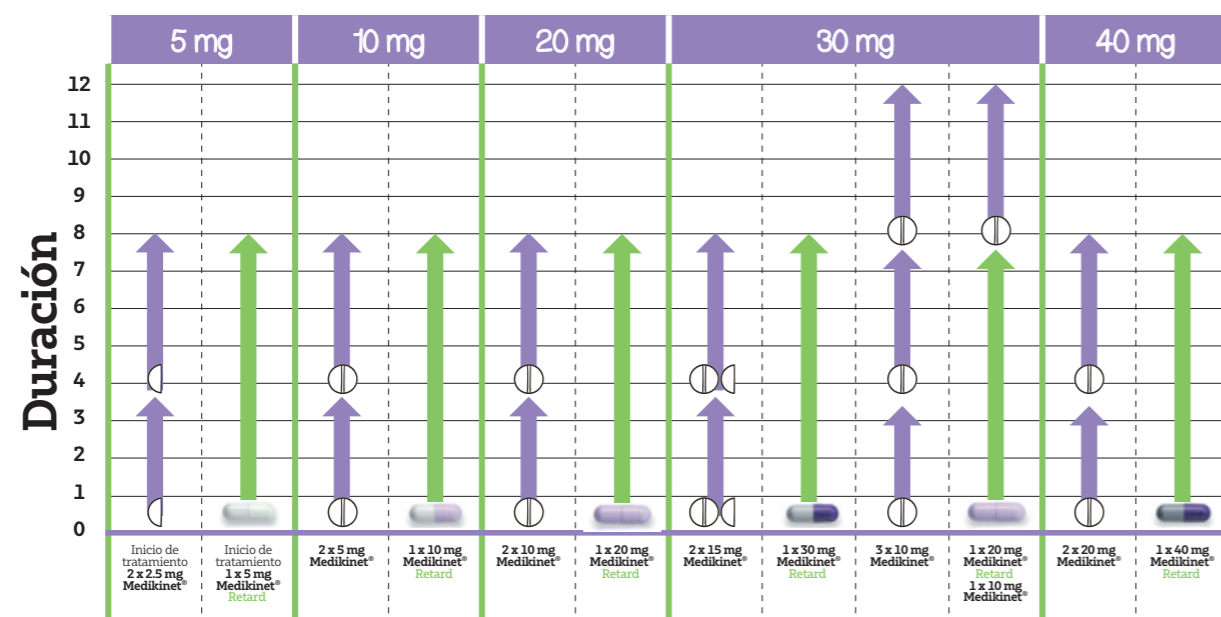


Optimización individual del tratamiento con metilfenidato

Con Medikinet® retard de 5, 10, 20, 30 y 40 mg, además de Medikinet® de efecto corto de 5, 10 y 20 mg, existe una variedad bien coordinada de preparaciones de metilfenidato, dirigida al terapeuta, para la orientación individual del tratamiento. Si la administración repetida de Medikinet® de 5, 10 o 20 mg de efecto corto produce problemas de cumplimiento de tareas, es posible continuar el tratamiento con Medikinet® retard de 5, 10, 20, 30 o 40 mg.

El principio activo de Medikinet® retard se libera por completo y no queda ningún ingrediente activo en la cápsula.

Posible programa de tratamiento



Medikinet®
Todas las tabletas de LI pueden dividirse fácilmente



Medikinet® retard
Todas las cápsulas pueden abrirse fácilmente

Fuente: Monografía del producto Medikinet® retard (a partir de 2016)

En consecuencia, la dosis diaria determinada con metilfenidato de efecto corto puede retenerse al cambiar a Medikinet® retard.

Medikinet® retard es adecuado para el cambio en pacientes que han tomado metilfenidato de efecto corto varias veces al día hasta ahora.

Dado que Medikinet® retard contiene una proporción del 50 % de metilfenidato de liberación rápida, el inicio del efecto es rápido y con la suficiente intensidad después de la administración.

Debido a la posible alteración del sueño y del apetito por la noche, no se desea el efecto del metilfenidato después de las 4:00 p.m. en la gran mayoría de los casos. Si es necesario actuar durante la noche debido a los síntomas clínicos o en situaciones cotidianas particulares, es posible una dosificación posterior personalizada y de fácil control con Medikinet® de efecto corto después que se debilite el efecto del Medikinet® retard.

Resumen

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos conductuales más frecuentes en el mundo entre niños y adolescentes. El patrón de síntomas se manifiesta en deficiencias en el control de la atención y en la hiperactividad e impulsividad de los niños y adolescentes, con el grado de anormalidades del comportamiento que son inconsistentes con la etapa de desarrollo según la edad y se complica con otras áreas problemáticas como las perturbaciones por oposición y agresividad. Los estudios actuales muestran que los trastornos hiperactivos pueden continuar hasta la edad adulta, pero aun así permanecieron indetectables en este grupo de pacientes.

Los estimulantes se han utilizado con éxito en el tratamiento psicofarmacológico del trastorno hiperactivo desde los años 60. En tanto que los resultados positivos iniciales se lograron con la amfetamina, el metilfenidato se ha establecido a nivel internacional como un psicoestimulante más eficaz y ahora se considera el método preferido en el tratamiento del TDAH. La farmacoterapia con metilfenidato se caracteriza por una alta tasa de respuesta, de 70 a 90 % con un muy buen perfil de tolerabilidad y muy pronto

da como resultado una mejora considerable en el comportamiento de los pacientes en la escuela y en el hogar.

Sin embargo, el perfil farmacocinético del metilfenidato requiere, por lo general, de administraciones repetidas durante el día debido a su corta semivida, ya que muchos niños y adolescentes requieren el efecto del metilfenidato al final de la tarde para que la reducción de los síntomas específicos del TDAH continúe durante toda la tarde. Como con frecuencia no se puede garantizar la administración de la medicación durante el horario escolar, a menudo se omite la segunda dosis de la medicación a última hora de la mañana, lo que da como resultado un efecto disminuido o incluso ausente durante periodos importantes en el transcurso del día. Por otro lado, en muchos casos se debe asegurar, mediante una fase sin medicación en la tarde, que no se presente la pérdida de apetito o dificultades para conciliar el sueño en la noche.

Por lo tanto, el objetivo del desarrollo de Medikinet® retard comprendió, de manera continua, la garantía de los efectos psicoestimulantes del metilfenidato a lo largo de un periodo de alrededor de 8 horas, que

corresponde de manera aproximada a una administración dos veces al día de una preparación de efecto corto a un intervalo de cuatro horas.

El perfil de eficacia farmacocinética de Medikinet® retard se caracteriza en este caso por un rápido inicio del efecto y un nivel de eficacia que persiste durante aproximadamente 8 horas, lo que garantiza una reducción efectiva de los síntomas del TDAH durante el día escolar normal, desde la mañana hasta la tarde.

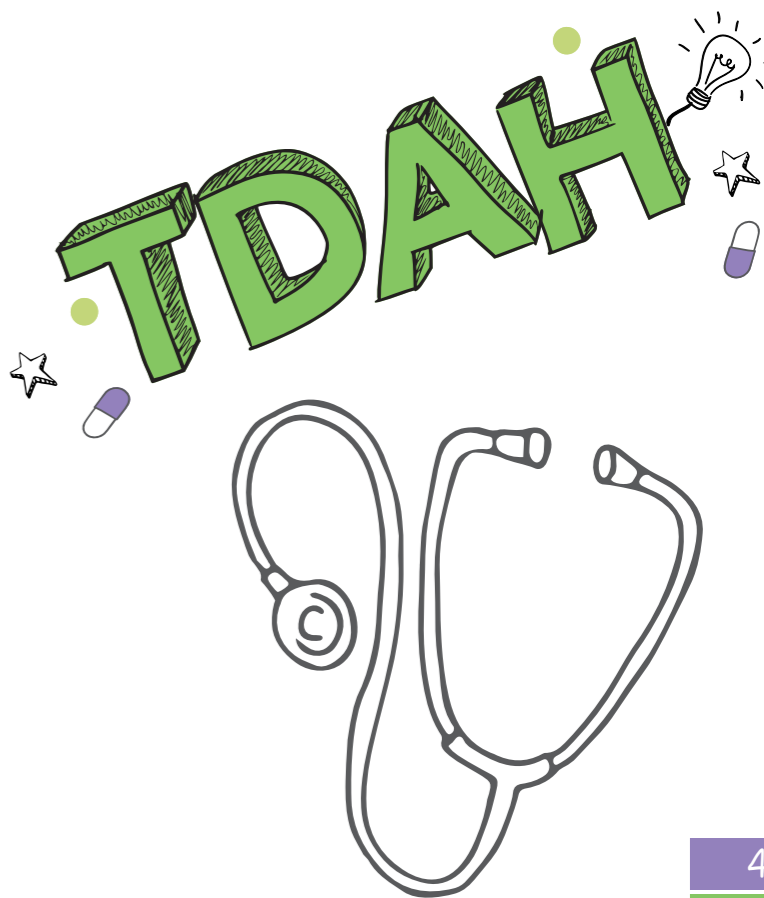
El desarrollo de este nuevo principio de retraso prescinde de una segunda dosis de medicamento por la mañana, dejando solo una administración.

Esta forma de liberación de la sustancia activa permite la adaptación individual a los requisitos del paciente, ya que si se requiere un efecto de muy larga duración, existe la opción de una dosis adicional de metilfenidato al final de la tarde.

El déficit de atención y la hiperactividad, además de las perturbaciones en el comportamiento social y las perturbaciones del comportamiento de oposición, se redujeron de forma significativa frente al placebo, observándose efectos comparables entre Medikinet® retard y el metilfenidato de efecto corto administrado en un

intervalo de cuatro horas. Además, hubo una mejora significativa en las habilidades relevantes para la escuela y en el comportamiento en el hogar.

Por lo tanto, el día escolar queda cubierto, de manera confiable, con una sola administración. En consecuencia, se prescinde de la necesidad de una segunda dosis de metilfenidato por la mañana, con todos sus problemas asociados.



Apéndice



FFB-HKS

Formulario de evaluación externa

El FBB-HKS es un formulario de evaluación externa que se puede utilizar en una presentación idéntica entre padres y maestros para el diagnóstico y el seguimiento de la evolución del TDAH. Se desarrolló en la clínica y policlínica para la psiquiatría y psicoterapia pediátrica y para adolescentes del hospital de enseñanza de Colonia y cubre 20 elementos de los criterios sintomáticos conforme a la CIE-10 y DSM-IV, que se condensan en las siguientes áreas: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad.

El manual correspondiente (DISYPSKJ Diagnostik-System Handbuch) proporciona una descripción precisa de la prueba con instrucciones para realizarla. El FBB-HKS ofrece la posibilidad de evaluar tanto la intensidad ("¿Qué tan apropiada es la descripción?") y la gravedad del problema ("En tu experiencia, ¿qué tan problemático es el comportamiento?"). La intensidad representa el criterio crucial desde un

punto de vista clínico y, por lo tanto, se prescinde de una descripción de la gravedad del problema a este respecto, tanto más en cuanto que la intensidad y la gravedad del problema están muy correlacionadas.

El FBB-HKS es un nuevo instrumento de estudio en el área de habla alemana. Los instrumentos diferentes a la DISYPS-KJ facilitan el diagnóstico operacional por categorías conforme a CIE-10 y DSM-IV y permiten una descripción dimensional diferenciada de las anormalidades psíquicas dentro del contexto conductual múltiple y el psicodiagnóstico. Son particularmente adecuados para la documentación, la planificación del tratamiento, la descripción de la evolución y el control del tratamiento, además de la capacitación y la investigación [Döpfner, M., Lehmkuhl, G. 1998 y edición extendida 2000, Döpfner 1996].

La forma de evaluación externa para trastornos hiperkinéticos (FBB-HKS) se probó en un estudio realizado en niños de 6-10 años [(Brühl/Döpfner/Lehmkuhl 2000] y demostró ser un método internamente consistente para el grupo de edad estudiado).

La confiabilidad de las subescalas para el déficit de atención, la hiperactividad y la impulsividad, además de la escala de anomalías en general, fue de

satisfactoria a muy buena. Se desarrollaron instrumentos comparables en los EE.UU. y, de igual manera, indican una buena confiabilidad y validez [Barkley 1991, Collier *et al.* (1985)]. El instrumento ya se ha empleado en un extenso estudio en **Alemania** sobre la eficacia del tratamiento multimodal en niños con TDAH. Con base en estudios sobre la validación del método de prueba psicométrica SKAMP-D y estudios paralelos sobre la validez factorial, diferencial y convergente/divergente, se puede concluir que el FBB-HKS es un instrumento adecuado para registrar y evaluar los síntomas del TDAH con respecto a su objetividad, confiabilidad y validez.

Solo los elementos de la primera página (parte A + B) que describen el comportamiento de oposición/agresivo y forman el parámetro del mismo nombre, se tomaron del formulario de evaluación externa para las perturbaciones en el comportamiento social (FBB-SSV). Los otros elementos de este cuestionario describen el comportamiento hostil/agresivo y eran menos relevantes en este contexto. Los principios estructurales y los criterios de calidad de este instrumento corresponden a los del FBB-HKS.

SKAMP

Durante los últimos años, el SKAMP se ha empleado en un gran número de estudios clínicos

internacionales correspondientes a la autorización, aunque en las publicaciones disponibles no siempre es evidente si se utilizó el SKAMP de 4 o 7 puntos.

Ahora también se ha seleccionado a SKAMP en una adaptación alemana como el parámetro objetivo principal para el estudio 6520-9973-01; 2002, ya que el diseño de este estudio "como un entorno escolar experimental" requiere un método de prueba que hace la evaluación exactamente posible durante periodos cortos. La adaptación alemana de SKAMP = SKAMP-D (D de Deutsch: alemán) es una traducción no literal de los 10 elementos de SKAMP al alemán, con la versión de 4 puntos elegida como más viable en el uso diario. También se han conservado las subescalas A y D. Como los 10 elementos no son "específicos de la cultura" y los síntomas y la prevalencia del TDAH también dependen de la cultura y el área del lenguaje, la validación en inglés puede usarse como base para la evaluación.

El psicólogo, investigador o educador completó el cuestionario para registrar el SKAMP después de realizar la prueba (problemas aritméticos, copiado, juego de preguntas/respuestas) para cada paciente y punto en el tiempo. Representa un instrumento validado [Wigal *et al.* 1998] para la evaluación de la atención y el comportamiento en el aula.

Al hacerlo, se registran 10 elementos que describen comportamientos característicos en una situación de escuela.

Los elementos se clasifican en una escala de deterioro de 4 puntos (nada (0) - leve (1) - más bien grave (2) - muy grave (3)).

De esta última se derivan dos subescalas: el índice de comportamiento y cumplimiento de tareas y el índice de atención.

Los elementos del SKAMP se desarrollaron de forma específica para registrar las circunstancias con referencia al avance de un día normal en una situación escolar. Esto es de particular importancia, ya que la situación de escuela en el campo del aprendizaje y la estructura del desempeño, plantea demandas más altas a los niños con anomalías hipercinéticas. Por lo tanto, su carrera escolar todavía progresa, aunque de manera desfavorable debido a sus síntomas, a pesar de su inteligencia, por lo general normal. Con base en estudios sobre la validación del método de prueba psicométrica FBB-HKS y estudios paralelos sobre la validez factorial, diferencial y convergente/divergente, se puede concluir que el SKAMP es un instrumento adecuado para registrar y evaluar los síntomas del TDAH con respecto a su objetividad, confiabilidad y validez. Debido a su

brevedad y contenido, es conveniente de manera particular para la evaluación en cortos periodos de tiempo, como por ejemplo, dentro de una lección.

Actómetro

El monitor miniatura de actividad ActiTrac, que pesa solo 23 gramos se desarrolló para la grabación exacta del movimiento corporal y se utiliza en muchas áreas de la ciencia y la medicina (incluso la medicina del sueño, neurología, biología, estudios de comportamiento, pruebas de drogas, geriatría, investigación de la hiperactividad y ergonomía).

Durante los estudios, los sujetos de prueba pueden utilizar el monitor ya sea en la forma de un reloj, en el tobillo o en un cinturón. El producto ActiTrac (IMSsystems) determina de forma automática el resultado de la actometría (actividad total y actividad promedio por día). Sin embargo, dado que lo que interesa es la progresión horaria, los datos del actómetro se exportan de manera individual (12 días x 8 horas x 60 minutos x 2 mediciones = más de 11,000 mediciones por paciente) a SAS y se procesan para su análisis. El monitor ActiTrac contiene un detector acelerómetro piezoeléctrico de dos ejes para registrar el movimiento corporal en dos planos. Tiene una sensibilidad suficiente para detectar incluso movimientos menores de una magnitud de 0.012 g. La señal de aceleración se explora con una frecuencia de 40 por segundo. La medición se realiza cada 30 segundos.

Escala ABS

Corrigan desarrolló la escala de comportamiento agitado (ABS: Agitated Behaviour Scale) en 1989. Contiene 14 elementos, cuya intención original era medir el aumento de la excitabilidad durante la primera fase de recuperación de una lesión cerebral. Sin embargo, estudios previos también reconocen el alto nivel de confiabilidad, consistencia interna y validez simultánea del ABS para otros campos médicos en los que se debe registrar el grado de agitación. Se demostró que la mayor excitabilidad se representaba mejor mediante una construcción general que consistía en los tres factores subyacentes de agresión, desinhibición y labilidad.

SERS-D

La escala de evaluación de efectos secundarios (SERS: Side Effects Rating Scale) (en este caso, la versión alemana "SERS-D Fragebogen über mögliche Nebenwirkungen" [cuestionario SERS-D sobre posibles efectos secundarios]) se ha utilizado en varios estudios para controlar los posibles efectos secundarios de los psicoestimulantes. Como los niños pequeños en su mayor parte solo indican dolor abdominal y dolor de cabeza en respuesta a preguntas directas, este cuestionario le ofrece ayuda al niño para evaluar su condición.



Bibliografía

American Psychiatric Association.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association ; 1994, 78-85

Aoyama T; Kotaki H; Sasaki T; Sawada Y; Honda Y; Iga T: Nonlinear kinetics of threomethylphenidate enantiomers in a patient with narcolepsy and in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 44(1) (1993) 79-84

Barkley, R.A. Attention deficit hyperactivity disorder. A clinical workbook. New York: Guilford press (1991)

Breuer D: Zusammenfassung der beiden, zur Validierung der FBB-HKS Lehrversion verwendeten Diplomarbeiten von B. Eberhard (2001) und A. Görtz (2001)

Brühl, B.; Döpfner, M.; Lehmkuhl, G. Der Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) - Prävalenz hyperkinetischer Störungen im Elternurteil und psychometrische Kriterien. *Kindheit und Entwicklung*, (2000) 9, 115-125

Challman, TD, Lipsky, JJ:

Methylphenidate: Its Pharmacology and Uses *Mayo Clin Proc.* 75 (2000) 71 1-721

Collier, C.P et al. Pemoline Pharmacokinetics and long term therapy in children with Attention Deficit Disorder and Hyperactivity. *Clinical Pharmacokinetics* 10 (1985), 269-278

Connors CK, Epstein JN, March JS, Angold A, Wells KC, Klaric J et al: Multimodal Treatment of ADHD in the MTA: An Alternative Outcome Analysis *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40 (2) (2001) 159-167

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. Berufsverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Deutschland e.V., Bundesarbeitsgemeinschaft der leitenden Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie e.V.

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter, Deutscher Ärzte Verlag, Köln 2003

Döpfner M, Banaschewski T, Schmidt J, Uebel H, Schmeck K, Gerber WD, Günter M, Knölker U, Gehrke M, Häßler F, Möhler E, Brünger M, Ose C, Fischer R, Poustka F, Lehmkuhl G, Rothenberger A. Langzeitwirksames Methylphenidat bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen. *Nervenheilkunde* 2003; 22: 85-92

Döpfner M, Gerber WD, Banaschewski T, Breuer D, Freisleder FJ, Gerber-von Müller G, Häßler F, Ose C, Schmeck K, Sinzig J, Stadler C, Uebel H, Lehmkuhl G. Comparative Efficacy of once-a-day Extended-Release Methylphenidate, two-times-daily Immediate-Release Methylphenidate, and Placebo in a Laboratory School Setting. Prepared for publication 2004

Döpfner, M., Frölich, J., Lehmkuhl, G. Hyperkinetische Störungen (2000)

Döpfner, M. Entwicklung, Bearbeitung und Überprüfung diagnostischer Verfahren zur Erfassung hyperkinetischer Störungen bei Kindern. *Habilitationsschrift, Universität zu Köln* (1996)

Döpfner, M., Lehmkuhl, G. Methylphenidat Retard - Editorial. *ADHS-Report* 12 2003; 1-4

Döpfner, M., Lehmkuhl, G. Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DYSYPS-KJ). Bern: Huber (1998)

Gittelman-Klein, R. Pharmacotherapy of Childhood Hyperactivity: An Update. In: Meltzer, H.Y.: *Psycho-pharmacology: The Third Generation of Progress.* New York: Raven (1987)

Greenhill LL, Abikoff HB, Arnold LE, Cantwell DP, Conners CK, Elliott, G et al. Medication treatment strategies in the MTA Study: relevance to clinicians and researchers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1304-1313

Klein RG, Manuzza S. Hyperactive boys almost grown up III. Methylphenidate effects on ultimate height. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 1131-1134

Krause J, Krause KH. ADHS im Erwachsenenalter: Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen. Stuttgart 2003

Midha KK, McKay G, Rawson MJ, Korchinski ED, Hubbard JW: Effects of Food on the Pharmacokinetics of Methylphenidate *Pharmaceutical Research*, 18 (8) (2001) 1185 - 1189

Monographie:
Methylphenidathydrochlorid BAnz Mai 1992

The MTA Cooperative Group:
A 14-Months Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Arch Gen Psychiatry 56 (1999) 1073-1086

The MTA Cooperative Group:
Moderators and Mediators of Treatment Response for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Arch Gen Psychiatry 56 (1999) 1088-1096.

Novartis: Ritalin® hydrochloride methylphenidate hydrochloride tablets USP Ritalin®-SR methylphenidate hydrochloride USP sustained-release tablets Novartis Pharmaceuticals corp., East Hanover, New Jersey (2001)

Pelham W.E. Jr., Greenslade K.E., Vodde-Hamilton M. et al.: The efficacy of long-acting stimulants on ADHD children: a comparison of standard methylphenidate, sustained-release methylphenidate, sustained-release dextro-amphetamine, and pemoline Pediatrics 86 (1990) 226-237

Pelham, WE, et al. Once-a-Day Concerta Methylphenidate Versus Three-Times-Daily

Methylphenidate in Laboratory and Natural Settings. Pediatrics 107 (6) 2001

Rappoport, M.D. Controlled Studies of the Effect of Psychostimulants on Children's Functioning in Clinic and Classroom Settings. In: Conners, K., Kinsborune, M. (Hrsg.): Attention Deficit Hyperactivity Disorder. MMV- Medizin Verlag, München (1990)

Schlender M. ADHS und die Folgen für das deutsche Gesundheitssystem. Kinderärztliche Praxis, 2004; Sonderheft „ADHS“: 22-24

Schulte-Markwort M, Warnke A. Methylphenidat, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (2004)

Spiss C., Danesh R.
Study on the relative Bioavailability of One 20 mg Methylphenidat Hydrochloride Modified Release Capsule Formulation After Single Dose Oral Administration Following a High Calory Breakfast and One 10 mg Methylphenidate Hydrochloride Immediate Release Tablet Formulation After b.i.d. Oral Administration on Empty Stomach in 12 Healthy Volunteers. Not published

Wigal S, Swanson J, Gupta S, Guinta D, Kent C, Flynn D et al: Immediate and sustained release of Methylphenidate: Time course effects on ADHD children Psychopharmacology Bulletin, p. 604, 1997

Wigal SB, Gupta S, Guinta D, Swanson JM: Reliability and validity of the SKAMP rating scale in a laboratory school setting. Psychopharmacol Bull. 34(1) (1998) 47-53

World Health Organization.
International Classification of Disease. 10th ed; 1992



Estudios e informes propios

Clinical Study Report Methylphenidate Hydrochloride: Bioequivalence Study of One Methylphenidate Hydrochloride Modified Release Capsule Formulation and One Methylphenidate Hydrochloride Solution Following Single Dose Oral Administration in 24 Fasting, Healthy Volunteers. Protocol No. 3989908 (2000)

Clinical Study Report Methylphenidate Hydrochloride: Bioequivalence Study of One Methylphenidate Hydrochloride Modified Release Capsule Formulation and One Methylphenidate Hydrochloride Solution Following Single Dose Oral Administration After a High Calory Breakfast in 12 Healthy Volunteers. Protocol No. 4170006 (2000)

Clinical Study Report Methylphenidate Hydrochloride: Study on the Relative Bioavailability of One 20 mg Methylphenidate Hydrochloride Modified Release Capsule Formulation After Single Dose Oral Administration Following a High Calory Breakfast and One 10 mg Methylphenidate Hydrochloride Immediate Release Tablet Formulation After b.i.d. Oral Administration on Empty Stomach in 12 Healthy Volunteers.

Protocol No. 4290011 (2001)

Clinical Study Report Methylphenidate Hydrochloride: Food Effect after Single Dose Oral Application of Two Methylphenidate Hydrochloride Modified Release Preparations (10 mg and 20 mg) Following a Normal Breakfast or a High Calory Breakfast in 16 Healthy Volunteers. Protocol No. 4550205 (2002)

Clinical Study Report Methylphenidate Hydrochloride: Plazebo-kontrollierte doppel-blinde multizentrische Studie zur Wirksamkeit von Methylphenidat Retard bei Kindern mit hyperkinetischen Störungen (ADHS). Studien- Nr. 6520-9979-02 (2000)

Clinical Study Report Methylphenidate Hydrochloride: Doppelblinder Nicht-Unter-legenheitsnachweis der Wirkdauer im Tagesprofil von Medikinet® retard vs. Methylphenidat vs. Placebo nichtretardiert bei Kindern mit Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS). Studien-Nr. 6520-9979-01 (2002)

Medice V1 Bericht Validierung eines neuen psychometrischen Testverfahrens (SKAMP-D) zum

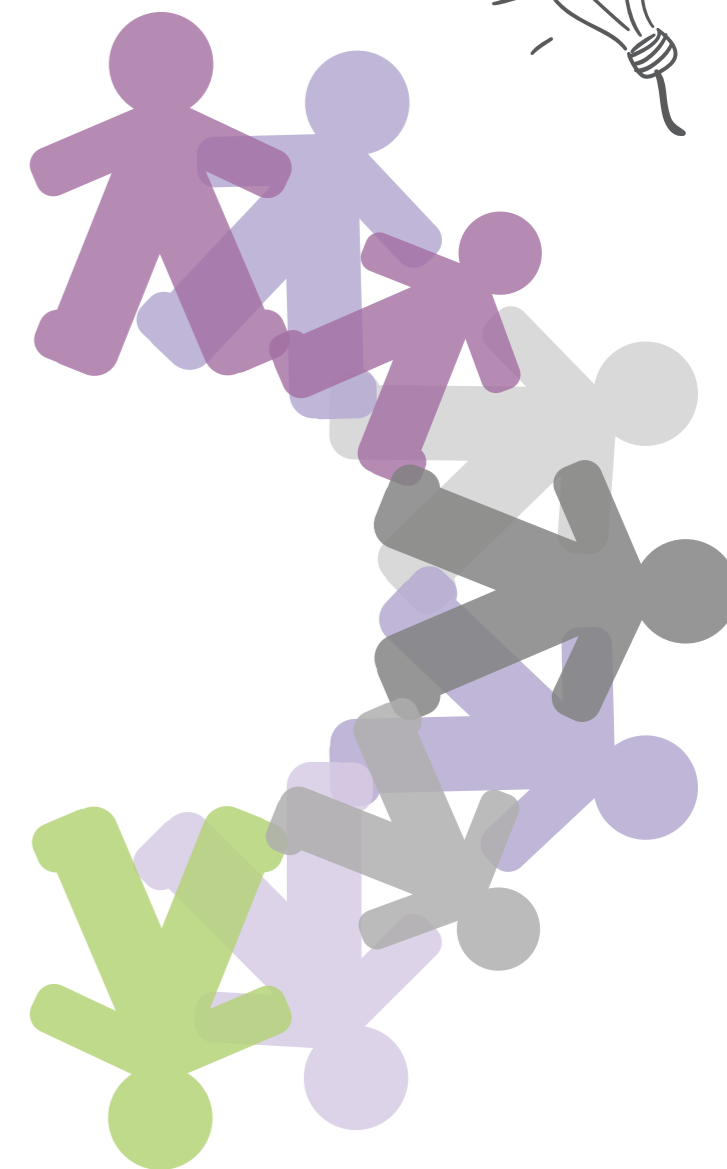
Einsatz für Diagnose und Verlaufskontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS/Test-Nr.: SKAMP-D-V1. Kurztitel: „SKAMP-D-Validierung“ (2004)

Medice V2 Bericht Untersuchung zur Reliabilität und Validität eines neuen psychometrischen Testverfahrens (SKAMP-D) zum Einsatz für Diagnose und Verlaufskontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS/Test-Nr.: SKAMP-D/ V2 (2004)

Medice V3 Bericht Beurteilerübereinstimmung bei Videoratings mit einem neuen psychometrischen Testverfahren SKAMP-D (Lehrer) zum Einsatz für Diagnose und Verlaufskontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS/Test-Nr.: SKAMP-D/V3. Kurztitel: "Videorating SKAMP- D Validierung" (2004)

Bioequivalence of methylphenidate hydrochloride of an extended release preparation; comparison of an intact capsule and an opened capsule sprinkled on applesauce. R. Fischer, H. Schütz, M. Grossmann, H.J. Leis, and R. Ammer

International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics (zur Publikation angenommen)



Medikinet®

Medikinet®retard

Principio activo: Clorhidrato de metilfenidato

Medikinet® 5, 10 y 20 mg. Ingrediente activo: clorhidrato de metilfenidato. **Composición:** 1 tableta contiene clorhidrato de metilfenidato 5, 10, o 20 mg. **Otros ingredientes:** celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado (maíz), dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, lactosa monohidrato, estearato de magnesio. **Medikinet® retard 5, 10, 20, 30 o 40 mg.** Ingrediente activo: clorhidrato de metilfenidato. **Composición:** 1 cápsula dura contiene clorhidrato de metilfenidato 5, 10, 20, 30 o 40 mg. **Otros ingredientes:** contenido de la cápsula: sacarosa, almidón de maíz, copolímero de etilacrilato de ácido metacrílico, talco, citrato de trietilo, alcohol polivinílico, macrogol 3350, polisorbato 80, hidróxido de sodio, dodecilsulfato de sodio, simeticona, dióxido de silicio de alta dispersión, metilcelulosa, ácido sórbico, índigo carmín, hidróxido de aluminio; cubierta de la cápsula: gelatina, eritrosina, dióxido de titanio, dodecilsulfato de sodio, agua purificada; además, en 10 y 20 mg: patente azul V; en 30 y 40 mg: óxido de hierro (II, III), índigo carmín, hidróxido de aluminio. **Indicaciones terapéuticas:** como parte de una estrategia global de tratamiento para el tratamiento de los trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños mayores de 6 años si otras medidas terapéuticas por sí solas

han demostrado ser insuficientes. El tratamiento debe administrarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos de la conducta en los niños. El diagnóstico debe hacerse usando los criterios del DSM-IV o las pautas en CIE-10 y se debe basar en un historial y examen completos del paciente. El diagnóstico no debe basarse solo en la presencia de uno o más síntomas. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad conocida al metilfenidato o a cualquiera de los otros ingredientes; glaucoma; feocromocitoma; durante o dentro de un periodo menor de 14 días del uso de inhibidores de MAO; hipertiroidismo o tirotoxicosis; diagnóstico o historial de depresión grave; anorexia nerviosa o trastorno anoréxico; tendencia suicida; trastorno psicótico; trastorno afectivo grave; manía, esquizofrenia; trastorno de personalidad psicopática/límite; diagnóstico o historial de trastorno afectivo bipolar (tipo I) grave y episódico; enfermedad cardiovascular preexistente, incluso hipertensión severa, falla cardíaca, enfermedad arterial periférica, angina de pecho, defecto cardíaco congénito hemodinámico, cardiomiopatía, infarto al miocardio, arritmias y canalopatías; enfermedad cerebrovascular preexistente; además con Medikinet® retard: marcada anacidéz gástrica conocida con pH >5.5 con terapia antagonista del receptor H2 o neutralizadora de acidez. **Efectos adversos. Muy comunes:** insomnio,

nerviosismo, dolor de cabeza. **Comunes:** Nasofaringitis; anorexia, pérdida de apetito, reducción moderada de la ganancia de peso y altura con un uso más prolongado en los niños; labilidad afectiva, agresividad, agitación, ansiedad, depresión, irritabilidad, comportamiento anormal; mareos, discinesia, hiperactividad psicomotriz, somnolencia; arritmia, taquicardia, palpitaciones; hipertensión; tos, dolor de garganta y laringe; dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia y vómito; boca seca; pérdida de cabello, erupción cutánea, prurito, urticaria; artralgia; fiebre; cambios en la presión arterial y ritmo cardíaco. **Poco comunes:** reacciones de hipersensibilidad, como angioedema, reacción anafiláctica, hinchazón de la oreja, enfermedad cutánea ampollosa y exfoliativa; pruritos, erupciones; trastorno psicótico; alucinaciones auditivas, visuales y táctiles; pensamientos suicidas y de ira, cambios y alteraciones del humor, inquietud, llanto frecuente; tics, agravamiento de tics existentes o síndrome de Tourette, aumento de la falta de sueño, trastorno del sueño; sedación, temblores; diplopía, visión borrosa; dolor en el pecho; disnea; constipación; aumento de las enzimas del hígado; mialgia, espasmos musculares, hematuria, fatiga, soplos cardíacos. **Raros:** manía, desorientación, alteración de la libido, incomodidad, midriasis, trastornos visuales, angina de pecho, hiperhidrosis, erupción cutánea macular, eritema; ginecomastia. **Muy raros:** anemia, leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, intento de suicidio

(incluso suicidio), humor deprimido transitorio, pensamientos anormales, apatía, comportamiento estereotipado, concentración excesiva; convulsiones, movimiento coreoatetoide, déficit neurológico isquémico reversible, casos de SNM apenas documentados, ataque cardíaco, infarto al miocardio, arteritis cerebral y/u oclusión cerebrovascular; frialdad periférica, síndrome de Raynaud; función anormal del hígado, incluso coma hepático; eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, exantema fijo AM; calambres musculares, muerte cardíaca súbita; elevación de fosfatasa alcalina y de bilirrubina en la sangre; conteo reducido de plaquetas, número anormal de glóbulos blancos. **Desconocidos:** pancitopenia; ideas engañosas, trastornos del pensamiento, estados de confusión; enfermedades cerebrovasculares (incluso vasculitis, hemorragia cerebral, infarto, arteritis cerebral, oclusión cerebrovascular), ataques de epilepsia, migraña; taquicardia supraventricular, bradicardia, extrasístoles ventriculares, extrasístoles. **Advertencias:** contiene lactosa (tableta) y sacarosa (cápsula). **Solo por prescripción.** Para obtener más información, consulte el Resumen de la información del producto. Fecha de la información: Medikinet® 07/2009, Medikinet® retard 06/2009. **MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, 58638 Iserlohn. www.medikinet.de**