

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 18 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 36 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 54 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 18 mg comprimidos de liberación prolongada*

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 18 mg de metilfenidato hidrocloreuro (que equivalen a 15,57 mg de metilfenidato).

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 36 mg comprimidos de liberación prolongada*

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 36 mg de metilfenidato hidrocloreuro (que equivalen a 31,13 mg de metilfenidato).

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 54 mg comprimidos de liberación prolongada*

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 54 mg de metilfenidato hidrocloreuro (que equivalen a 46,7 mg de metilfenidato).

#### Excipiente con efecto conocido

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 18 mg comprimidos de liberación prolongada*

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 12,3 mg de sacarosa.

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 36 mg comprimidos de liberación prolongada*

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 24,6 mg de sacarosa.

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 54 mg comprimidos de liberación prolongada*

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 36,9 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 18 mg comprimidos de liberación prolongada*

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo a amarillento, redondos y biconvexos, de 6,3 mm.

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 36 mg comprimidos de liberación prolongada*

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, oblongos y biconvexos, de 11,3 x 5,3 mm con líneas de división en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 54 mg comprimidos de liberación prolongada*

Comprimidos recubiertos con película, de color rojizo a rojo, oblongos y biconvexos, de 13,3 x 6,4 mm con líneas de división en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

**Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)**

Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años cuando otras medidas, por sí mismas, han demostrado ser insuficientes. El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños. El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con los criterios DSM actuales o las directrices de la CIE y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas.

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

Un programa de tratamiento completo generalmente incluye tanto medidas psicológicas, educativas y sociales como farmacoterapia y pretende estabilizar a los niños que padecen un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir historia crónica de dificultad para prestar atención, fácilmente distraíbles, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad de moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. Es posible que la capacidad de aprendizaje se vea afectada.

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

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

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

**El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes.**

### Cribado pretratamiento

Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardíaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas comórbidos médicos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca/inexplicada y un registro exacto de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento (ver secciones 4.3 y 4.4), deben estar documentados en la historia completa.

### Control continuo

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

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

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

## **Posología**

### **Ajuste de dosis**

Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato.

El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible.

Si la dosis de este medicamento no es viable/factible, están comercializadas otras concentraciones y otros fármacos.

La dosis se puede ajustar en incrementos de 18 mg. En general, el ajuste de dosis puede realizarse aproximadamente en intervalos semanales.

La dosis máxima diaria de metilfenidato es 54 mg.

### *Pacientes que no han utilizado metilfenidato*

La experiencia clínica con metilfenidato en estos pacientes es limitada (ver sección 5.1). Metilfenidato puede no estar indicado en todos los niños con TDAH. Para tratar a pacientes que no han sido tratados previamente con metilfenidato, se pueden considerar suficientes dosis más bajas de formulaciones de metilfenidato de acción corta. Es necesario que el médico realice un ajuste de dosis cuidadoso, con el fin de evitar dosis altas de metilfenidato innecesarias. La dosis inicial recomendada de metilfenidato para los pacientes que no toman actualmente metilfenidato o para los que toman estimulantes distintos de metilfenidato es de 18 mg una vez al día.

### *Pacientes que utilizan actualmente metilfenidato*

La dosis recomendada de Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals para los pacientes que toman actualmente metilfenidato tres veces al día a dosis de 15 a 45 mg/día, se indica en la Tabla 1. Las recomendaciones posológicas se basan en el régimen de dosis actual y en el criterio clínico.

**Tabla 1: Recomendaciones para la conversión de dosis desde otros regímenes con metilfenidato hidrocloreuro, donde estén disponibles, a Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals**

<b>Dosis Diaria previa de metilfenidato hidrocloreuro</b>	<b>Dosis recomendada</b>
5 mg de metilfenidato tres veces al día	18 mg una vez al día
10 mg de metilfenidato tres veces al día	36 mg una vez al día
15 mg de metilfenidato tres veces al día	54 mg una vez al día

Si no se observa una mejoría después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el uso del fármaco.

### **Utilización a largo plazo (más de 12 meses) en niños y adolescentes**

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

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

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

#### Adultos

En adolescentes cuyos síntomas persisten hasta la edad adulta y que han mostrado un claro beneficio con el tratamiento, puede ser adecuado continuar con el mismo en la edad adulta. Sin embargo, no es adecuado comenzar el tratamiento con Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals en adultos (ver secciones 4.4 y 5.1).

#### Pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

#### Población pediátrica menor de 6 años

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

#### Forma de administración

##### *Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 18 mg comprimidos de liberación prolongada*

Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals debe tragarse entero con la ayuda de suficiente cantidad de líquido y no se debe masticar, partir ni triturar (ver sección 4.4).

##### *Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 36 mg comprimidos de liberación prolongada*

##### *Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 54 mg comprimidos de liberación prolongada*

El comprimido se puede dividir en dosis iguales. El comprimido de Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals se debe tragar con suficiente cantidad de líquido y no se debe masticar ni triturar (ver sección 4.4).

Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals se puede administrar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals se administra una vez al día por la mañana.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Glaucoma.
- Feocromocitoma.

- Durante el tratamiento con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO) o como mínimo en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos, por el riesgo de una crisis hipertensiva (ver sección 4.5).
- Hipertiroidismo o tirotoxicosis.
- Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, anorexia nerviosa/trastornos de anorexia, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos graves del estado de ánimo, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/borderline.
- Diagnóstico o antecedentes de trastorno bipolar (afectivo) grave y episódico (tipo I) (que no está bien controlado).
- Trastornos cardiovasculares preexistentes incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la disfunción de los canales iónicos).
- Trastornos cerebrovasculares preexistentes, p.ej., aneurisma cerebral, anomalías vasculares incluyendo vasculitis o apoplejía.

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

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

##### Uso a largo plazo (más de 12 meses) en niños y adolescentes

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento, apetito y aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores o vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, retraimiento y exceso de perseverancia.

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

##### Uso en adultos

No se ha establecido la seguridad y eficacia del inicio del tratamiento en adultos o ni de la continuación del mismo en mayores de 18 años. Si la retirada del tratamiento no ha sido satisfactoria una vez que el adolescente alcanza los 18 años de edad, puede ser necesaria la continuación del tratamiento en la edad adulta. Debe evaluarse de forma regular la necesidad de continuar el tratamiento para estos adultos y realizarse anualmente.

##### Uso en pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

### Uso en niños menores de 6 años

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

### Estado cardiovascular

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

El análisis de los datos de ensayos clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma frecuente cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mm Hg respecto a los del grupo control. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes, sin embargo, por los efectos observados en los datos de ensayos clínicos, no se puede descartar la posibilidad de complicaciones clínicas especialmente cuando el tratamiento en la infancia/adolescencia continúa en la edad adulta.

**Se recomienda precaución al tratar a pacientes cuyo estado médico subyacente se pueda ver afectado por el aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca.** Ver sección 4.3 para consultar en qué condiciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato.

**Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses.**

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

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

Se ha notificado muerte súbita asociada al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales en niños, algunos de los cuales tenían anomalías cardíacas estructurales 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, cardiomiopatías, 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 acontecimientos cardiovasculares

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

### Trastornos cerebrovasculares

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

La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y la manifestación 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 de 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 podrían ser 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 hemiplejia cerebral.**

#### Trastornos psiquiátricos

La comorbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos preexistentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente.

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

#### Empeoramiento de síntomas psicóticos o maníacos preexistentes

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

#### Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maníacos

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

#### Comportamiento agresivo u hostil

El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se ha notificado agresividad en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección 4.8). 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 conductuales teniendo en cuenta que un ajuste de dosis superior o inferior puede ser adecuado. Se puede considerar una interrupción del tratamiento.

#### Tendencia suicida

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

#### Tics

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

#### Ansiedad, agitación o tensión

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

#### Formas de trastorno bipolar

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

#### Crecimiento

Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños.

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

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

#### Convulsiones

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

#### Priapismo

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



### Uso con medicamentos serotoninérgicos

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Se debe interrumpir el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

### Abuso, mal uso y tráfico

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

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

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

Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta opositora-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar comórbidos) y el abuso de sustancias previo o actual cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH.

Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes pueden aumentarse la dosis por su propia iniciativa.

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

### Retirada

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

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

### Fatiga

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

### Elección de la formulación de metilfenidato

La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato debe elegirla el especialista responsable del tratamiento, caso por caso, y depende de la duración deseada del efecto.

### Dopaje

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

### Insuficiencia renal o hepática

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

### Efectos hematológicos

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

### Potencial para causar obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de metilfenidato es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debe administrarse habitualmente a pacientes con estrechamiento GI grave preexistente (patológico o yatrogénico), ni a pacientes con disfagia o dificultad importante para tragar los comprimidos. Se han notificado en raras ocasiones síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados a la ingestión de fármacos en formulaciones indeformables de liberación prolongada.

### *Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 18 mg comprimidos de liberación prolongada*

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals solo debe utilizarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero. Se debe informar a los pacientes de que deben tragar el comprimido de Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals entero con suficiente líquido. Los comprimidos no se deben masticar, partir ni triturar.

### *Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 36 mg comprimidos de liberación prolongada*

### *Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 54 mg comprimidos de liberación prolongada*

El comprimido se puede dividir en dosis iguales. Se debe informar a los pacientes de que deben tragar el comprimido de Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals entero con suficiente líquido. Los comprimidos no se deben masticar ni triturar.

### Metilfenidato Mylan contiene sacarosa y sodio

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

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

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

### Interacciones farmacocinéticas

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

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

Sin embargo, se han notificado casos que indican que metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivantes (como fenobarbital, fenitoína o 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 tratamiento con metilfenidato.

### Interacciones farmacodinámicas

#### *Fármacos antihipertensivos*

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

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

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

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

#### *Uso con alcohol*

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los medicamentos psicoactivos, como metilfenidato. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento.

#### *Uso con medicamentos serotoninérgicos*

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico (ver sección 4.4). Se debe interrumpir el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

#### *Uso con anestésicos halogenados*

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

#### *Uso con agonistas alfa<sub>2</sub> de acción central (por ejemplo, clonidina)*

No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad a largo plazo del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa<sub>2</sub> de acción central.

#### *Uso con fármacos dopaminérgicos*

Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con fármacos dopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos.

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

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

### Embarazo

Los datos de un estudio de cohorte, con un total aproximado de 3.400 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas totales. Se observó un

pequeño aumento en la aparición de malformaciones cardíacas (riesgo relativo ajustado combinado, 1,3; IC del 95%, 1,0-1,6), correspondiente a 3 lactantes más nacidos con malformaciones cardíacas congénitas por cada 1.000 mujeres que reciben metilfenidato durante el primer trimestre del embarazo, comparado con embarazos no expuestos.

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

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

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

#### Lactancia

Metilfenidato es excretado en la leche materna. En base a los informes de las muestras de leche materna de cinco madres, las concentraciones de metilfenidato que se encuentran en la leche materna resultaron en dosis infantiles de 0,16% a 0,7% respecto a la dosis materna ajustada por peso, y de la leche al plasma materno se encuentra una proporción de entre 1,1 y 2,7.

Hay una notificación de un lactante que sufrió una disminución de peso inespecífica durante el período de exposición pero se recuperó y ganó peso después de que su madre dejara el tratamiento con metilfenidato. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes.

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

#### Fertilidad

No se observaron efectos relevantes en los estudios preclínicos.

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

Metilfenidato puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales incluyendo dificultades de acomodación, diplopía y visión borrosa. Puede tener una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y aconsejarles que si se ven afectados por ellos, eviten actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

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

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define conforme a la siguiente convención:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Muy raras:  $< 1/10.000$

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

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Nasofaringitis, infección de la parte alta del tracto respiratorio <sup>#</sup> , sinusitis <sup>#</sup>				
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>					Anemia <sup>†</sup> , leucopenia <sup>†</sup> , trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	Pancitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema, reacciones anafilácticas, inflamación auricular, enfermedad bullar, enfermedad exfoliativa, urticaria, prurito, picores y erupciones			
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición*</b>		Anorexia, disminución del apetito <sup>†</sup> , reducción moderada en el aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños*				
<b>Trastornos psiquiátricos*</b>	Insomnio, nerviosismo	Labilidad afectiva, agresión*, agitación*, ansiedad* <sup>†</sup> , depresión* <sup>#</sup> , irritabilidad, comportamiento anormal, cambios del estado de ánimo, tics*, insomnio inicial <sup>#</sup> , estado de ánimo depresivo <sup>#</sup> , disminución de la libido <sup>#</sup> , tensión <sup>#</sup> , bruxismo <sup>^</sup> ,	Trastornos psicóticos*, alucinación auditiva, visual auditiva y visual*, enfado, ideación suicida*, alteración del estado de ánimo, inquietud <sup>†</sup> , tristeza, empeoramiento de tics preexistentes del síndrome de Tourette*, logorrea, hipervigilancia,	Manía* <sup>†</sup> , desorientación, trastorno de la libido, estado de confusión <sup>†</sup>	Intento de suicidio (incluido el suicidio consumado)* <sup>†</sup> , estado de ánimo depresivo transitorio*, pensamientos anormales, apatía <sup>†</sup> , comportamientos repetitivos, prestar excesiva atención	Delirios* <sup>†</sup> , trastornos del pensamiento*, dependencia. Se han descrito casos de abuso y dependencia, con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		ataque de pánico <sup>#</sup>	trastornos del sueño			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareos, discinesia, hiperactividad psicomotora, somnolencia, parestesia <sup>#</sup> , cefalea tensional <sup>#</sup>	Sedación, temblor <sup>†</sup> , letargo <sup>#</sup>		Convulsión, movimientos coreoatetoides, déficit neurológico isquémico reversible, síndrome neuroléptico maligno (SNM; las notificaciones estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos, así que el papel de metilfenidato no está claro)	Trastornos cerebrovasculares* <sup>†</sup> (incluidos vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), convulsiones tónico-clónicas generalizadas*, migraña <sup>†</sup> , disfemia
<b>Trastornos oculares</b>		Trastorno en la acomodación <sup>#</sup>	Visión borrosa <sup>†</sup> , sequedad ocular <sup>#</sup>	Dificultades de acomodación visual, discapacidad visual, diplopía		Midriasis
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Vértigo <sup>#</sup>				
<b>Trastornos cardíacos*</b>		Arritmia, taquicardia, palpitaciones	Dolor en el pecho	Angina de pecho	Parada cardíaca, infarto de miocardio	Taquicardia supraventricular, bradicardia, extrasístoles ventriculares <sup>†</sup> , extrasístoles <sup>†</sup>
<b>Trastornos vasculares*</b>		Hipertensión	Sofoco <sup>#</sup>		Arteritis cerebral y/u oclusión, frialdad periférica <sup>†</sup> , fenómeno de Raynaud	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Tos, dolor orofaríngeo	Disnea <sup>†</sup>			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Dolor en la parte superior abdominal, diarrea, náuseas <sup>†</sup> , malestar abdominal, vómitos, boca seca <sup>†</sup> , dispepsia <sup>#</sup>	Estreñimiento <sup>†</sup>			

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos hepato biliares</b>		Aumento de la alanina aminotransferasa	Aumento de las enzimas hepáticas		Función hepática anormal, incluyendo fallo hepático agudo y coma hepático, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Alopecia, prurito, erupción, urticaria	Angioedema, enfermedad bullar, trastornos exfoliativos	Hiperhidrosis <sup>†</sup> , erupción macular, eritema	Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupción cutánea recurrente	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Artralgia, tensión muscular <sup>#</sup> , espasmos musculares <sup>#</sup>	Mialgia <sup>†</sup> , tensión muscular		Calambres musculares	Trismo <sup>^</sup>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Hematuria, poliaquiuria			Incontinencia
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		Disfunción eréctil <sup>#</sup>		Ginecomastia		Priapismo*, aumento de las erecciones* y erecciones prolongadas*
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Pirexia, retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*, fatiga <sup>†</sup> , irritabilidad <sup>#</sup> , sensación de nerviosismo <sup>#</sup> , astenia <sup>#</sup> , sed <sup>#</sup>	Dolor en el pecho		Muerte súbita cardíaca*	Malestar torácico <sup>†</sup> , hiperpirexia
<b>Exploraciones complementarias</b>		Cambios en la presión sanguínea y en ritmo cardíaco (generalmente aumento)*, disminución de peso*	Soplo cardíaco*		Disminución del recuento plaquetario, recuento de glóbulos blancos anormal	

\*ver sección 4.4.

# Frecuencia obtenida a partir de los ensayos clínicos llevados a cabo en adultos y no en niños o adolescentes; también puede ser relevante en niños y adolescentes.

† Frecuencia obtenida a partir de ensayos clínicos llevados a cabo en niños y adolescentes y notificada con una frecuencia mayor en ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes adultos.

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

#### **4.9. Sobredosis**

Cuando se trata a pacientes con sobredosis, se debe tener en cuenta el retraso en la liberación de metilfenidato procedente de las formulaciones cuya acción es de duración prolongada.

#### Signos y síntomas:

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

#### Tratamiento:

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de metilfenidato.

El tratamiento consiste en proporcionar las medidas de apoyo apropiadas.

Se debe proteger al paciente para evitar que se autolesione y de los estímulos externos que pudieran agravar la sobreestimulación ya presente. No se ha establecido la eficacia del carbón activado.

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

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos; psicoestimulantes, agentes usados para TDAH y nootrópicos; simpaticomiméticos de acción central, código ATC: N06BA04

#### Mecanismo de acción

Metilfenidato es un estimulante suave del sistema nervioso central (SNC). El mecanismo de acción terapéutico en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) se desconoce. Se piensa que metilfenidato bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica y aumenta la liberación de estas monoaminas al espacio extraneuronal. Metilfenidato es una mezcla racémica compuesta de los isómeros D y L. El isómero D tiene una actividad farmacológica mayor que el isómero L.

#### Eficacia clínica y seguridad



En los estudios clínicos principales, se analizó metilfenidato en 321 pacientes ya estabilizados con preparaciones de liberación inmediata (IR) de metilfenidato y en 95 pacientes no tratados previamente con dichas preparaciones.

Los estudios clínicos mostraron que los efectos de metilfenidato se mantienen hasta 12 horas después de la administración cuando se toma el medicamento una vez al día por la mañana.

En tres estudios doble ciego, controlados con placebo, de 5 a 13 semanas de duración, se evaluaron ochocientos noventa y nueve (899) adultos con TDAH con edades comprendidas entre 18 y 65 años. Se demostró cierta eficacia a corto plazo con metilfenidato en un intervalo de dosis de 18 a 72 mg/día, aunque esto no se ha demostrado de forma consistente durante periodos superiores a 5 semanas. En un estudio en el cual la respuesta se definió como al menos una disminución del 30 % respecto a la situación basal en la puntuación total de los síntomas del TDAH en las escalas CAARS (*Conners' Adult ADHD Rating Scales*) en la semana 5 (criterio de valoración) y se analizó asumiendo que los sujetos con datos incompletos en la visita final no respondieron al tratamiento, una proporción significativamente mayor de pacientes respondieron al metilfenidato a dosis de 18, 36 o 72 mg/día en comparación con el placebo. Cuando se analizaron los resultados de los otros dos estudios asumiendo que los sujetos con datos incompletos en la visita final no respondieron al tratamiento, se observaron numerosas ventajas de metilfenidato respecto al placebo; no obstante, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos en cuanto a la proporción de pacientes que cumplían los criterios de respuesta predefinidos.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Absorción*

Metilfenidato se absorbe rápidamente. Tras la administración oral de una única dosis, la formulación multiunitaria de liberación prolongada (constituida por una fracción de liberación inmediata y una de liberación prolongada) presenta un perfil bifásico de liberación de metilfenidato. El componente de liberación inmediata proporciona una concentración máxima inicial tras 1 a 2 horas y la fracción de liberación prolongada proporciona una segunda concentración máxima en plasma tras aproximadamente 6 a 8 horas, tras la cuales los niveles plasmáticos de metilfenidato decrecen gradualmente. Metilfenidato administrado una vez al día reduce al mínimo las fluctuaciones entre las concentraciones máximas y mínimas asociadas a la administración de metilfenidato de liberación inmediata tres veces al día. El grado de absorción de metilfenidato una vez al día es, en general, similar al de las preparaciones convencionales de liberación inmediata administradas tres veces al día.

Tras la administración de metilfenidato 18 mg una vez al día a 36 adultos, los parámetros farmacocinéticos medios fueron:  $C_{\max}$   $3,7 \pm 1,0$  (ng/ml),  $T_{\max}$   $6,8 \pm 1,8$  (h),  $AUC_{\text{inf}}$   $41,8 \pm 13,9$  (ng.h/ml) y  $t_{1/2}$   $3,5 \pm 0,4$  (h).

No se observaron diferencias en la farmacocinética de metilfenidato tras la administración única y reiterada una vez al día, lo que indica que no se produce una acumulación significativa del fármaco. El AUC y el  $t_{1/2}$  después de la administración reiterada una vez al día son similares a los que se observan después de la primera dosis de metilfenidato 18 mg.

Sobre la base del estudio de bioequivalencia presentado, los comprimidos de liberación prolongada de metilfenidato hidrocloreuro 54 mg se consideran bioequivalentes al original Concerta<sup>®</sup> 54 mg comprimidos de liberación prolongada. Esta conclusión se puede extrapolar a otras concentraciones de la serie farmacológica.

Tras la administración de metilfenidato 54 mg una vez al día a 52 adultos en ayunas, los parámetros farmacocinéticos medios relevantes fueron los siguientes:  $AUC_{(0-2,5 \text{ h})}$  12,95 ng/ml·h y  $AUC_{(2,5-24 \text{ h})}$  97,583 ng/ml·h,  $C_{\max(0-2,5 \text{ h})}$  6,6 ng/ml y  $C_{\max(2,5-24 \text{ h})}$  11,2 ng/ml,  $t_{\max(0-2,5 \text{ h})}$  1,4 h y  $t_{\max(2,5-24 \text{ h})}$  5,3 h.

Tras la administración de metilfenidato en dosis única de 18, 36 y 54 mg/día a adultos, los valores de  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{(0-\text{inf})}$  de metilfenidato fueron proporcionales a la dosis.

### *Distribución*

La concentración plasmática de metilfenidato en adultos disminuye de forma biexponencial después de la administración oral. La semivida de metilfenidato en adultos después de la administración oral de metilfenidato fue de aproximadamente 3,5 h. El porcentaje de unión a proteínas de metilfenidato y sus metabolitos es de aproximadamente un 15%. El volumen aparente de distribución de metilfenidato es aproximadamente de 13 l/kg.

### *Biotransformación*

En el hombre, metilfenidato se metaboliza principalmente por desesterificación a ácido alfa-fenil-piperidinacético (PPA, aproximadamente 50 veces el nivel de la sustancia sin modificar), que tiene poca o ninguna actividad farmacológica. En adultos, el metabolismo de metilfenidato administrado una vez al día, cuando se evalúa teniendo en consideración el metabolismo a PPA, es similar al de metilfenidato administrado tres veces al día. El metabolismo con la administración única y reiterada una vez al día de metilfenidato es similar.

### *Eliminación*

La semivida de eliminación de metilfenidato en adultos tras la administración de metilfenidato fue aproximadamente de 3,5 horas. Después de la administración oral, se excreta por orina un 90% de la dosis y del 1 al 3% en heces como metabolitos, a las 48-96 horas. En orina aparecen cantidades pequeñas de metilfenidato sin modificar (menos del 1%). El principal metabolito que aparece en orina es ácido alfa-fenil-piperidinacético (60-90%).

Después de la administración oral de metilfenidato marcado radiactivamente en el hombre, se recuperó aproximadamente el 90% de la radiactividad en la orina. El principal metabolito urinario fue el PPA, que representó aproximadamente el 80% de la dosis.

### *Efecto de los alimentos*

No se observaron diferencias en la farmacocinética ni en el rendimiento farmacodinámico de metilfenidato en los pacientes cuando se les administró el fármaco después de un desayuno rico en grasas o con el estómago vacío.

### *Poblaciones especiales*

#### *Sexo*

En adultos sanos, los valores del  $AUC_{(0-\text{inf})}$  ajustados por la dosis media de metilfenidato fueron de 36,7 ng·h/ml en los varones y de 37,1 ng·h/ml en las mujeres, sin que se observaran diferencias entre los dos grupos.

#### *Raza*

En adultos sanos tratados con metilfenidato, el  $AUC_{(0-\text{inf})}$  ajustada por la dosis fue uniforme en los distintos grupos étnicos; sin embargo, es posible que el tamaño de la muestra fuera insuficiente para detectar variaciones étnicas en la farmacocinética.

#### *Población pediátrica*

La farmacocinética de metilfenidato no se ha estudiado en niños menores de 6 años. En niños de 7-12 años, tras la administración de metilfenidato 18, 36 y 54 mg, los parámetros farmacocinéticos fueron (media±DE):  $C_{\text{máx}}$  6,0 ± 1,3, 11,3 ± 2,6, y 15,0 ± 3,8 ng/ml, respectivamente,  $t_{\text{máx}}$  9,4 ± 0,02, 8,1 ± 1,1, 9,1 ± 2,5 h, respectivamente, y  $AUC_{0-11,5}$  50,4 ± 7,8, 87,7 ± 18,2, 121,5 ± 37,3 ng·h/ml, respectivamente.

#### *Insuficiencia renal*

No existe experiencia con el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal. En el hombre, después de la administración oral de metilfenidato marcado radiactivamente, metilfenidato se metabolizó extensamente y aproximadamente el 80% de la radiactividad se excretó en la orina en forma de PPA. Como

el aclaramiento renal no es una vía importante de eliminación de metilfenidato, es de esperar que la insuficiencia renal tenga poco efecto sobre la farmacocinética de metilfenidato.

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

#### Carcinogenicidad

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

Metilfenidato no afectó al rendimiento reproductor ni a la fertilidad en múltiplos bajos de la dosis clínica.

#### Embarazo-Desarrollo embrional/fetal

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

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 18 mg comprimidos de liberación prolongada EFG*  
*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 36 mg comprimidos de liberación prolongada EFG*  
*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 54 mg comprimidos de liberación prolongada EFG*

#### *Núcleo del comprimido:*

Esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz)

Hipromelosa

Talco (E 553b)

Etilcelulosa (E 462)

Hidroxipropilcelulosa (E 463)

Citrato de trietilo (E 1505)

Succinato acetato de hipromelosa

Carmelosa de sodio

Celulosa microcristalina (E 460 ii)

Estearato magnésico (E 572)

Sílice coloidal anhidra

Ácido clorhídrico (ajuste de pH) (E 507)

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 18 mg comprimidos de liberación prolongada EFG*

#### *Recubrimiento del comprimido:*

Alcohol polivinílico (E 1203)

Macrogol 3350

Talco (E 553b)

Ácido clorhídrico (ajuste de pH) (E 507)

Dióxido de titanio (E 171)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 36 mg comprimidos de liberación prolongada EFG*  
*Recubrimiento del comprimido:*

Alcohol polivinílico (E 1203)  
Macrogol 3350  
Talco (E 553b)  
Ácido clorhídrico (ajuste de pH) (E 507)  
Dióxido de titanio (E 171)

*Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 54 mg comprimidos de liberación prolongada EFG*  
*Recubrimiento del comprimido:*

Alcohol polivinílico (E 1203)  
Macrogol 3350  
Talco (E 553b)  
Ácido clorhídrico (ajuste de pH) (E 507)  
Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro rojo (E 172)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación. .

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de HDPE con tapones de rosca de polipropileno a prueba de niños.

Tamaños de envases:

28 comprimidos de liberación prolongada.  
30 comprimidos de liberación prolongada.

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

Ningún requerimiento especial para su eliminación.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 – Barcelona  
España

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

Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 18 mg: 79007  
Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 36 mg: 79008  
Metilfenidato Mylan Pharmaceuticals 54 mg: 79009

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

Fecha de la primera autorización: 29/octubre/2014

Fecha de la última renovación: 05/noviembre/2018

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

09/2022