

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metilfenidato Sandoz 27 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 27 mg de metilfenidato hidrocloreuro.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 7,76 mg de lactosa (como monohidrato) y 0,51 mmol (11,7 mg) de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimido recubierto con película de color gris claro, redondo, con un pequeño orificio (agujero redondo pequeño y visible) en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH)

Metilfenidato está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del Trastorno por Déficit de Atención - Hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años cuando otras medidas, por sí mismas, han demostrado ser insuficientes.

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

Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH 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. Es conveniente la confirmación por parte de un tercero y 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. La capacidad de aprendizaje puede o no deteriorarse.

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

Un entorno educativo apropiado 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 se debe hacer de esta manera de acuerdo a la indicación autorizada y de acuerdo a las directrices de prescripción y diagnóstico.

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

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

##### Evaluación pre-tratamiento

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

##### Control continuo

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

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

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

##### Ajuste de 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. Hay disponible una dosis de 27 mg, para aquellos que quieran prescribir dosis entre 18 mg y 36 mg.

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

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

La dosis máxima diaria de metilfenidato es 54 mg.

##### Posología

###### *Pacientes que no han utilizado antes metilfenidato:*

Metilfenidato de liberación prolongada 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 comprimidos de liberación prolongada para los pacientes que toman actualmente metilfenidato tres veces al día, 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 regímenes con metilfenidato de liberación inmediata, cuando estén disponibles, a metilfenidato de liberación prolongada**

| Dosis diaria previa de metilfenidato hidrocloreuro | Dosis recomendada de metilfenidato en comprimidos de liberación prolongada |
|--|--|
| 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 adecuado durante un período de un mes, se debe suspender el uso del medicamento.

#### 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. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar metilfenidato durante periodos prolongados (más de 12 meses) en pacientes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del medicamento a largo plazo para ese paciente, manteniendo periodos de prueba sin medicación para evaluar el estado del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda suspender metilfenidato temporalmente 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 periodo 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.

#### Poblaciones especiales

##### *Adultos*

En adolescentes cuyos síntomas persisten hasta la edad adulta y que han demostrado 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 en adultos (ver sección 5.1).

##### *Edad avanzada*

Metilfenidato no se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Metilfenidato no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

##### *Insuficiencia hepática*

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

##### *Insuficiencia renal*

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

#### Niños menores de 6 años

Metilfenidato no se debe utilizar 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 se administra una vez al día por la mañana.

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

Metilfenidato se debe tragar entero con la ayuda de líquidos y no se debe masticar, partir o triturar (ver sección 4.4).

### 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 medicamentos, por el riesgo de una crisis hipertensiva (ver sección 4.5),
- hipertiroidismo o tirotoxicosis,
- diagnóstico o antecedentes de depresión grave, anorexia nerviosa/trastornos de anorexia, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de humor graves, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/trastorno límite de la personalidad,
- diagnóstico o antecedentes de Trastorno Bipolar (afectivo) grave y episódico (Tipo I) (que no está bien controlado),
- trastornos cardiovasculares pre-existentes 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 pre-existentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares incluyendo vasculitis o accidente cerebrovascular.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

La seguridad y eficacia de la utilización 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. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes en tratamiento a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento (niños), peso, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos pre-existentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia.

El médico que decida utilizar metilfenidato durante periodos 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, manteniendo periodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en niños, preferiblemente durante las vacaciones).

Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el medicamento.

#### Uso en edad avanzada

Metilfenidato no se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Metilfenidato no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

### Uso en niños menores de 6 años

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

### Estado cardiovascular

Los pacientes a los que se está considerando administrar un tratamiento con estimulantes deben tener un historial detallado (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 se deben someter a una posterior evaluación cardíaca por un cardiólogo 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 se deben someter 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 mmHg respecto a los del grupo control. También se observaron aumentos en los valores de la presión arterial diastólica y sistólica en los datos de ensayos clínicos de pacientes adultos con TDAH. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes. 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 se 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 ver en qué condiciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato.

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

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

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

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

### *Adultos*

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

### *Mal uso y acontecimientos cardiovasculares*

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

### Trastornos cerebrovasculares

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

La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y el resultado inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada 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, pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria.

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

### Trastornos psiquiátricos

La co-morbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. Antes del inicio del tratamiento con metilfenidato, se debe examinar al paciente para detectar cualquier trastorno psiquiátrico existente y se deben obtener los antecedentes familiares con respecto a los trastornos psiquiátricos (ver sección 4.2). En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos pre-existentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente.

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

### *Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniáticos pre-existentes*

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 maniacos*

La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/táctiles/auditivas y delirios) o maniacos en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía se pueden deber al uso de metilfenidato a las dosis habituales (ver sección 4.8). Si aparecen síntomas maniacos 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 estrechamente a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta posológica en los pacientes que presenten cambios de comportamiento, teniendo en cuenta que puede ser necesario el ajuste de la dosis al alza o a la baja. Se debe considerar la interrupción del tratamiento.

### *Tendencia suicida*

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

### *Tics*

Metilfenidato está asociado a la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se ha notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette (ver sección 4.8). Se deben evaluar los antecedentes familiares y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette en los niños antes de utilizar



metilfenidato. Se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con metilfenidato. **El control se debe hacer 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). Metilfenidato también está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión pre-existentes 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 maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. **Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba “Trastornos Psiquiátricos” y sección 4.2). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.**

#### Crecimiento

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

Actualmente no se conocen y se están estudiando los efectos de metilfenidato sobre la altura y peso finales. **Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato: 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 tal como se espera. El peso se debe controlar con regularidad en los adultos.

#### Convulsiones

Metilfenidato se debe utilizar 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, el tratamiento con metilfenidato se debe suspender.

#### Glaucoma agudo de ángulo cerrado

Se han notificado casos de glaucoma agudo de ángulo cerrado asociados al tratamiento con metilfenidato. Aunque el mecanismo no está claro, se recomienda que los pacientes tratados con metilfenidato que se consideren en riesgo de desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado (por ejemplo, pacientes con hipermetropía significativa) sean evaluados por un oftalmólogo.

#### Presión intraocular elevada y glaucoma

Se han notificado casos de aumento de la presión intraocular (PIO) y de glaucoma (incluyendo glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado) asociados al tratamiento con metilfenidato (ver sección 4.8). Se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes tratados con metilfenidato que tengan antecedentes de aumento anormal de la PIO o de glaucoma. El metilfenidato está contraindicado en pacientes con glaucoma (ver sección 4.3).

#### Priapismo

Se han notificado erecciones prolongadas y dolorosas asociadas al uso de medicamentos con metilfenidato, relacionadas principalmente 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 (p. ej. taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej. hiperreflexia, incoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (p. ej. 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 controlar de cerca a los pacientes por el riesgo de abuso, mal uso o tráfico de metilfenidato. Metilfenidato se debe utilizar 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 de opositorista-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar comórbidos), antes o durante el abuso de sustancias cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes pueden aumentarse la dosis por su propia iniciativa.

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

#### Retirada

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

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

#### Fatiga

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

#### Elección de la formulación de metilfenidato

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

#### Dopaje

Este medicamento contiene metilfenidato que puede inducir un falso positivo por anfetaminas en las pruebas de laboratorio, especialmente en el test de inmunoensayo. Los deportistas deben ser conscientes de que este medicamento puede dar un resultado positivo en los controles "antidopaje".

#### Insuficiencia renal o hepática

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



### Efectos hematológicos

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

### Potencial para causar obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de liberación prolongada de metilfenidato es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no se debe administrar habitualmente a pacientes con estrechamiento GI grave preexistente (patológico o iatrogénico), 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 medicamentos en formulaciones indeformables de liberación prolongada.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Metilfenidato Sandoz sólo se debe utilizar en pacientes que puedan tragar el comprimido entero. Se debe informar a los pacientes de que deben tragar el comprimido de Metilfenidato Sandoz entero con ayuda de líquidos. Los comprimidos no se deben masticar, partir o triturar. La medicación está contenida en un recubrimiento no absorbible diseñada para liberar el principio activo a una velocidad controlada. El recubrimiento del comprimido se elimina del organismo; los pacientes no deben preocuparse si ocasionalmente observan en las heces algo parecido a un comprimido.

### Metilfenidato Sandoz contiene lactosa y sodio

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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

### Interacción farmacocinética

No se conoce la influencia de metilfenidato sobre las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se administran concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros medicamentos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho. Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros d- y l- de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Sin embargo, se han notificado casos que indican que metilfenidato puede inhibir el metabolismo de anticoagulantes cumarínicos, 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 medicamentos y vigilar las concentraciones plasmáticas del principio activo (o, en el caso de cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

### Interacciones farmacodinámicas

#### *Medicamentos antihipertensivos*

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

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

Se recomienda precaución al tratar con metilfenidato a pacientes que utilizan cualquier medicamento 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 que están siendo 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 empeorar los efectos adversos sobre el SNC de los medicamentos psicoactivos, como metilfenidato. Los datos *in vitro* indican que las concentraciones de alcohol superiores al 10 % aumentan la liberación acumulada de metilfenidato de los comprimidos de Metilfenidato Sandoz. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo sobre la exposición al metilfenidato hidrocloreuro tras la ingestión oral de Metilfenidato Sandoz junto con alcohol. 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 la presión sanguínea y ritmo cardíaco durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento debe suspenderse durante el día de la cirugía.

#### *Uso con agonistas alfa-2 de acción central (p. ej. clonidina)*

Se han notificado acontecimientos adversos graves, incluida la muerte súbita, con el uso concomitante de metilfenidato y 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-2 de acción central.

#### *Uso con medicamentos dopaminérgicos*

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

### **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 realizados en animales han mostrado evidencias de toxicidad para la reproducción a dosis tóxicas maternas (ver sección 5.3).

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

#### Lactancia

Metilfenidato se excreta 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 niño que sufrió una disminución de peso inespecífica durante el periodo de exposición pero se recuperó y ganó peso después de que su madre dejara el tratamiento con metilfenidato. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

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

#### Fertilidad

No hay datos relativos a los efectos del metilfenidato sobre la fertilidad en humanos.

No se observaron efectos relevantes en los estudios pre-clínicos.

### **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 se les debe aconsejar que si se ven afectados por ellos, deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

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

Estimación de frecuencias:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

No conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

| Sistema de clasificación de órganos                    | Reacción adversa |  |                                       |       |   |              |
|--|------------------|--|---------------------------------------|-------|---|--------------|
|  | Frecuencia       |  |                                       |       |   |              |
|  | Muy frecuentes   | Frecuentes   | Poco frecuentes                       | Raras | Muy raras   | No conocida  |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                     |                  | Nasofaringitis, Infecciones del tracto respiratorio superior <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 emocional, Agresividad*, Agitación*, Ansiedad <sup>**</sup> , Depresión <sup>*#</sup> , Irritabilidad, Comportamiento anormal, Cambios de humor, Tics*, Insomnio inicial <sup>#</sup> , Comportamiento depresivo <sup>#</sup> , Disminución de la libido <sup>#</sup> , Tensión <sup>#</sup> , Bruxismo <sup>^</sup> , Ataque de pánico <sup>#</sup> | Trastornos psicóticos*, Alucinaciones auditivas, visuales y táctiles*, Enfado, Ideación suicida*, Humor alterado, Intranquilidad <sup>†</sup> , Tristeza, Empeoramiento de tics preexistentes del Síndrome de Tourette*, Logorrea, Hipervigilancia, Trastornos del sueño | Manía <sup>**†</sup> , Desorientación, Trastornos de la libido, Estado de confusión <sup>†</sup> | Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado)* <sup>†</sup> , Humor 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 |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>               | Cefalea               | Mareos, Discinesia, Hiperactividad psicomotora, Somnolencia, Parestesia <sup>#</sup> , Cefalea tensional <sup>#</sup>  | Sedación, Temblor <sup>†</sup> , Letargia <sup>#</sup>   |  | Convulsiones, movimientos coreoatetoides, Déficit neurológico isquémico reversible, Síndrome neuroléptico  | Trastornos cerebrovasculares <sup>*†</sup> (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, Accidentes cerebrovasculares)   |

|  |  |   |  |  |   |   |
|--|--|---|--|--|---|---|
|  |  |   |  |  | 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) | lares, Arteritis cerebral, Oclusión cerebral), Convulsiones del Gran Mal*, Migraña <sup>†</sup> , Disfemia        |
| <b>Trastornos oculares</b>                                 |  | Trastornos de la acomodación <sup>#</sup>   | Visión borrosa <sup>†</sup> , Sequedad ocular <sup>#</sup> | Dificultades de acomodación visual, Alteración visual, Diplopía, |   | Midriasis, Glaucoma de ángulo abierto Glaucoma de ángulo cerrado  |
| <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 supra-ventricular, Bradicardia, Extrasístoles ventriculares <sup>†</sup> , Extrasístoles <sup>†</sup> |
| <b>Trastornos vasculares*</b>                              |  | Hipertensión  | Sofocos <sup>#</sup>                                       |  | Arteritis cerebral y/o oclusión, Sensación de frío <sup>†</sup> , Fenómeno de Raynaud   |   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |  | Tos, Dolor orofaríngeo  | Disnea <sup>†</sup>  |  |   | Epistaxis   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       | Nausea <sup>†</sup> , Boca seca <sup>†</sup> , | Dolor en la parte superior abdominal, Diarrea, Malestar abdominal, Vómito, Dispepsia <sup>#</sup> | Estreñimiento <sup>†</sup>                                 |  |   |   |

|   |  |  |  |                           |  |   |
|---|--|--|--|---------------------------|--|---|
| <b>Trastornos Hepatobiliares</b>                                      |  | Aumento de la alanino aminotransferasa*  | Aumento de las enzimas hepáticas                     |                           | Función hepática anómala, incluyendo fallo hepático agudo y coma hepático, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de bilirrubina en sangre <sup>†</sup> |   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                  |  | Alopecia, Picor, Erupción, Urticaria. Hiperhidrosis <sup>†</sup>   | Angioedema, Enfermedad bullar, Trastorno exfoliativo | Erupción macular, Eritema | Eritema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Erupción cutánea recurrente  |   |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo</b>          |  | Artralgia, Tensión muscular #, Espasmos musculares #   | Mialgia <sup>†</sup> , Tensión muscular              |                           | Calambres musculares   | Trismus   |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                 |  |  | Hematuria, Poliaquiuria                              |                           |  | Incontinencia   |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>                |  | Disfunción eréctil #   |  | Ginecomastia              |  | Priapismo*, Aumento de las erecciones*, Erecciones prolongadas* |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración</b> |  | Pirexia, Retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*, Fatiga <sup>†</sup> , Irritabilidad #, Sensación de nerviosismo#, Astenia#, Sed# | Dolor de pecho                                       |                           | Muerte cardíaca súbita*  | Malestar torácico <sup>†</sup> , Hiperpirexia                   |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                  |  | Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardíaco (generalmente aumento)*,  | Murmullo cardíaco*                                   |                           | Disminución del recuento plaquetario, Recuento de glóbulos blancos anormal   | Presión intraocular elevada                                     |



|  |  |                      |  |  |  |  |
|--|--|----------------------|--|--|--|--|
|  |  | Disminución de peso* |  |  |  |  |
|--|--|----------------------|--|--|--|--|

\* 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 realizados en niños y adolescentes y notificada con una frecuencia mayor en ensayos clínicos realizados en niños y adolescentes.

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## 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 nervioso central y simpaticomimético, puede provocar vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, calambres musculares, convulsiones (pueden ir seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudoración, rubor, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las mucosas.

### Tratamiento

No hay un antídoto específico para la sobredosis por metilfenidato. El tratamiento consiste en proporcionar las medidas de soporte apropiadas.

Se debe proteger al paciente para evitar que se autolesione y de los estímulos externos que pudieran agravar la sobreestimulación ya presente. La eficacia del lavado gástrico no ha sido establecida.

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: agentes simpaticomiméticos de acción central; Código ATC: N06BA04.

### Mecanismo de acción

Hidrocloruro de metilfenidato es un estimulante leve 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. El 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 pediátricos ya estabilizados con preparaciones de liberación inmediata (IR) de metilfenidato y en 95 pacientes pediátricos no tratados previamente con preparaciones de IR de metilfenidato.

Los estudios clínicos en pacientes pediátricos muestran que los efectos de metilfenidato se mantienen hasta 12 horas después de la administración cuando se toma el producto 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 comprimidos de liberación prolongada en un rango de dosis de 18 a 72 mg/día, pero esto no se ha demostrado de forma consistente durante periodos superiores a 5 semanas. En un estudio en el cual la respuesta fue definida como al menos una disminución del 30% respecto a la situación basal en la puntuación total de los Síntomas del TDAH (CAARS) en la Semana 5 (endpoint) y analizada asumiendo que los sujetos con datos incompletos en la visita final fueron no respondedores, una proporción significativamente mayor de pacientes respondieron al tratamiento con metilfenidato comprimidos de liberación prolongada a dosis de 18, 36 o 72 mg/día comparado con placebo. En los otros dos estudios, cuando se analizaron asumiendo que los sujetos con datos incompletos en la visita final fueron no respondedores, hubo ventajas numéricas con metilfenidato comprimidos de liberación prolongada en comparación con placebo, pero no se demostró entre metilfenidato comprimidos de liberación prolongada y placebo una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que cumplían el criterio de respuesta predefinido.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Metilfenidato se absorbe rápidamente. Tras la administración oral de metilfenidato en comprimidos de liberación prolongada en adultos, se disuelve el recubrimiento del medicamento, obteniéndose una concentración inicial máxima en aproximadamente 1 a 2 horas. Metilfenidato contenido en la capa interna del medicamento se libera gradualmente durante las siguientes horas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 a 8 horas, posteriormente y de forma gradual disminuyen los niveles plasmáticos. Metilfenidato en comprimidos de liberación prolongada administrado una vez al día, reduce al mínimo las fluctuaciones entre las concentraciones máximas y mínimas asociadas a la administración del 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.

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),  $AUC_{inf}$   $41,8 \pm 13,9$  (ng.h/ml) y  $t_{1/2}$   $3,5 \pm 0,4$  (h).

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

Tras la administración de metilfenidato en comprimidos de liberación prolongada en dosis única de 18, 36 y 54 mg/día a adultos, los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{(0-inf)}$  de metilfenidato fueron proporcionales a las 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 los comprimidos de liberación prolongada fue de aproximadamente 3,5 horas. El porcentaje de unión a

proteínas de metilfenidato y de sus metabolitos es de un 15%. El volumen aparente de distribución de metilfenidato es aproximadamente de 13 litros/kg.

### Metabolismo o 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 repetida una vez al día de metilfenidato es similar.

### Eliminación

La semivida de eliminación de metilfenidato en adultos que están tomando metilfenidato en comprimidos de liberación prolongada fue aproximadamente de 3,5 horas. Después de la administración oral, se excreta por orina un 90% de la dosis y de 1 a 3% en heces como metabolitos, a las 48 a 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 orina. El principal metabolito urinario fue el PPA, que representó aproximadamente el 80% de la dosis.

### Efecto de los alimentos

En pacientes, no se observaron diferencias en la farmacocinética ni en el rendimiento farmacodinámico de metilfenidato comprimidos de liberación prolongada cuando se administró después de un desayuno rico en grasas o con el estómago vacío.

### Poblaciones especiales

#### *Sexo*

En adultos sanos, los valores del  $AUC_{(0-inf)}$  ajustados por la dosis media de metilfenidato en comprimidos de liberación prolongada 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 comprimidos de liberación prolongada, el  $AUC_{(0-inf)}$  ajustado 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.

#### *Edad*

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

#### *Insuficiencia renal*

No existe experiencia con el uso de metilfenidato en comprimidos de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia renal. En el hombre, después de la administración oral de metilfenidato marcado radioactivamente, metilfenidato se metabolizó extensamente y aproximadamente el 80% de la radioactividad se excretó en 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 comprimidos de liberación prolongada 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 sólo en ratones machos. No se conoce la trascendencia de estos hallazgos en humanos.

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

#### Embarazo- Desarrollo embrional/fetal

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

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### *Capa de medicamento*

Óxido de polietileno

Ácido succínico

Povidona (K 25)

Butilhidroxitolueno

Ácido esteárico

#### *Capa de liberación*

Óxido de polietileno

Cloruro de sodio

Povidona (K 25)

Butilhidroxitolueno

Óxido de hierro rojo (E 172)

Ácido esteárico

#### *Capa de membrana*

Acetato de celulosa

Poloxámero 188

#### *Recubrimiento del principio activo:*

Hipromelosa

Ácido succínico

#### *Recubrimiento con película:*

Mezcla del recubrimiento con película:

- Lactosa monohidrato

- Hipromelosa

- Dióxido de titanio (E 171)

- Macrogol 4000

Óxido de hierro negro (E 172).

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

Caducidad tras la primera apertura del frasco:  
6 meses.

Condiciones de conservación tras la primera apertura del frasco:  
Conservar por debajo de 25°C.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para consultar las condiciones de conservación tras la primera apertura del frasco, ver sección 6.3.

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

Los comprimidos de liberación prolongada se envasan en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre a prueba de niños de polipropileno (cierre de rosca de PP) y que incluye un desecante.

Tamaños de envase:  
28, 30, 50, 56, 98, 100 ó 120 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

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

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

Metilfenidato Sandoz 27 mg comprimidos de liberación prolongada EFG      N° Reg.: 77.140

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

Fecha de la primera autorización 07/04/2013  
Fecha de la renovación de la autorización: 10/06/2016

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

Mayo 2025.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>