

RESUMEN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato de manera segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción para los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato.

Comprimidos de liberación prolongada CII de HCl de metilfenidato
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2000

ADVERTENCIA: DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

Consulte la información completa de prescripción para obtener detalles sobre las advertencias enmarcadas.

Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de farmacodependencia o alcoholismo. El uso abusivo crónico puede conducir a una marcada tolerancia y dependencia psicológica, con diversos grados de comportamiento anormal.

INDICACIONES Y MODO DE USO

Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato es un estimulante del SNC indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños de 6 años en adelante, adolescentes y adultos hasta los 65 años. (1)

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato deben tomarse una vez al día a la mañana y tragarse enteros con ayuda de líquidos. Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato no deben masticarse ni triturarse. Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato se pueden tomar con o sin alimentos. (2.1)
- Para niños y adolescentes que no toman metilfenidato actualmente, la dosis inicial recomendada es de 18 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse en 18 mg/día a intervalos semanales y no debe exceder los 54 mg/día en niños y los 72 mg/día en adolescentes. (2.2)
- Para pacientes adultos que no toman metilfenidato actualmente, la dosis inicial recomendada es de 18 o 36 mg/día. La dosis puede aumentarse en 18 mg/día a intervalos semanales y no debe exceder los 72 mg/día en adultos. (2.2)
- Para los pacientes que actualmente usan metilfenidato, la posología se basa en el régimen de dosis actual y el criterio clínico. (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 18, 27, 36 y 54 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al producto. (4.1)
- Ansiedad, tensión o agitación marcadas. (4.2)
- Glaucoma. (4.3)
- Tics o antecedentes familiares o diagnóstico de síndrome de Tourette. (4.4)
- No use Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en pacientes que estén usando actualmente un inhibidor de la MAO o dentro de las 2 semanas posteriores al uso. (4.5)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Eventos cardiovasculares graves: se han informado casos de muerte súbita en asociación con el tratamiento con estimulantes del SNC a las dosis habituales en niños y adolescentes con anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves. Se han informado casos de muerte súbita, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en adultos que toman medicamentos estimulantes en las dosis habituales para el TDAH. Los productos estimulantes generalmente no deben usarse en pacientes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, miocardiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco,

- enfermedad de las arterias coronarias u otros problemas cardíacos graves. (5.1)
- Aumento de la presión arterial: controle a los pacientes para detectar cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial y utilícelo con precaución en pacientes para quienes un aumento de la presión arterial o la frecuencia cardíaca sería problemático. (5.1)
- Eventos adversos psiquiátricos: el uso de estimulantes puede causar síntomas psicóticos o maníacos emergentes del tratamiento en pacientes sin antecedentes previos, o exacerbación de los síntomas en pacientes con enfermedades psiquiátricas preexistentes. Se recomienda realizar una evaluación clínica para el trastorno bipolar antes del uso de estimulantes. Controle el comportamiento agresivo. (5.2)
- Convulsiones: los estimulantes pueden reducir el umbral convulsivo. Suspenda la administración en presencia de convulsiones. (5.3)
- Priapismo: se han informado casos de erecciones penianas dolorosas y prolongadas y priapismo con productos con metilfenidato. Se debe buscar atención médica inmediata si se observan signos o síntomas de erecciones penianas dolorosas o prolongadas o priapismo. (5.4)
- Vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud: los estimulantes utilizados para tratar el TDAH están asociados con vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud. Es necesaria una observación cuidadosa de los cambios digitales durante el tratamiento con estimulantes del TDAH. (5.5)
- Trastorno visual: se han informado dificultades de adaptación y visión borrosa con el tratamiento estimulante. (5.7)
- Supresión del crecimiento a largo plazo: controle la altura y el peso a intervalos adecuados en pacientes pediátricos. (5.6)
- Obstrucción gastrointestinal con estrechamiento gastrointestinal preexistente. (5.8)
- Control hematológico: se recomiendan recuentos periódicos de recuento sanguíneo completo, diferencial y plaquetas durante la terapia prolongada. (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa más común en los ensayos clínicos doble ciego (>5 %) en niños y adolescentes fue dolor abdominal superior. Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos doble ciego (>5 %) en pacientes adultos fueron disminución del apetito, dolor de cabeza, sequedad de boca, náuseas, insomnio, ansiedad, mareos, disminución de peso, irritabilidad e hiperhidrosis. (6.1, 6.2)

Las reacciones adversas más comunes asociadas con la interrupción del tratamiento (≥ 1 %) en los ensayos clínicos pediátricos o en adultos fueron ansiedad, irritabilidad, insomnio y aumento de la presión arterial. (6.3)

Para informar de REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Patriot Pharmaceuticals, Inc. llamando al 1-800-667-8570 o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No use Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en pacientes que estén usando actualmente un inhibidor de la MAO o dentro de las 2 semanas posteriores al uso. (7.1)
- Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato puede aumentar la presión arterial; usar con precaución con vasopresores. (7.2)
- Inhibición del metabolismo de anticoagulantes cumarínicos, anticonvulsivos y algunos antidepressivos. (7.3)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Se debe tener precaución si se administra a madres en período de lactancia. (8.3)
- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de seis años o pacientes ancianos mayores de 65 años. (8.4, 8.5)

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 06/2021

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO***ADVERTENCIA: DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO****1 INDICACIONES Y MODO DE USO**

- 1.1 Consideraciones especiales de diagnóstico
- 1.2 Necesidad de un programa de tratamiento integral

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información general de la dosis
- 2.2 Pacientes que no toman metilfenidato actualmente
- 2.3 Pacientes que actualmente toman metilfenidato
- 2.4 Ajuste de la dosis
- 2.5 Tratamiento de mantenimiento/extendido
- 2.6 Reducción y suspensión de la dosis

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES**

- 4.1 Hipersensibilidad al metilfenidato
- 4.2 Agitación
- 4.3 Glaucoma
- 4.4 Tics
- 4.5 Inhibidores de la monoaminoxidasa

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Eventos cardiovasculares graves
- 5.2 Eventos adversos psiquiátricos
- 5.3 Convulsiones
- 5.4 Priapismo
- 5.5 Vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud
- 5.6 Supresión del crecimiento a largo plazo
- 5.7 Trastorno visual
- 5.8 Potencial de obstrucción gastrointestinal
- 5.9 Control hematológico

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo
- 6.2 Otras reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato
- 6.3 Interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas
- 6.4 Tics
- 6.5 Aumentos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca
- 6.6 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inhibidores de la MAO
- 7.2 Agentes vasopresores
- 7.3 Anticoagulantes cumarínicos, antidepresivos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- 7.4 Risperidona

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Trabajo de parto y alumbramiento
- 8.3 Madres en período de lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

- 10.1 Signos y síntomas
- 10.2 Tratamiento recomendado
- 10.3 Centro de control de intoxicación

11 DESCRIPCIÓN

- 11.1 Componentes y rendimiento del sistema

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Niños
- 14.2 Adolescentes
- 14.3 Adultos

15 REFERENCIAS**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN****17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN**ADVERTENCIA: DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO**

Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de farmacodependencia o alcoholismo. El uso abusivo crónico puede conducir a una marcada tolerancia y dependencia psicológica, con diversos grados de comportamiento anormal. Pueden ocurrir episodios psicóticos directos, especialmente con abuso parenteral. Se requiere una supervisión cuidadosa durante la abstinencia del uso abusivo ya que puede ocurrir una depresión severa. La abstinencia después del uso terapéutico crónico puede desenmascarar los síntomas del trastorno subyacente que pueden requerir seguimiento.

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato están indicadas para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños de 6 años en adelante, adolescentes y adultos hasta los 65 años [consulte Estudios clínicos (14)].

Un diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH; DSM-IV) implica la presencia de síntomas de hiperactividad-impulsividad o falta de atención que causaron deterioro y estuvieron presentes antes de los 7 años de edad. Los síntomas deben causar un deterioro clínicamente significativo, por ejemplo, en el funcionamiento social, académico u ocupacional, y estar presentes en dos o más entornos, por ejemplo, en la escuela (o el trabajo) y en el hogar. Los síntomas no deben explicarse mejor por otro trastorno mental. Para el tipo Falta de atención, al menos seis de los siguientes síntomas deben haber persistido durante al menos 6 meses: falta de atención a detalles/errores por descuido; falta de atención sostenida; mala capacidad de oyente; incumplimiento de las tareas; mala organización; evitar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido; perder cosas; distraerse con facilidad; ser olvidadizo. Para el tipo Hiperactivo-Impulsivo, al menos seis de los siguientes síntomas deben haber persistido durante al menos 6 meses: estar inquieto/

retorcerse; levantarse del asiento; correr/trepar cuando no es apropiado; dificultad con actividades tranquilas; ser muy activo; hablar excesivamente; soltar respuestas; no poder esperar su turno; ser indiscreto. El tipo Combinado requiere que se cumplan los criterios tanto de falta de atención como de hiperactividad-impulsividad.

1.1 Consideraciones especiales de diagnóstico

Se desconoce la etiología específica de este síndrome y no existe una prueba diagnóstica única. Un diagnóstico adecuado requiere el uso de recursos médicos y psicológicos, educativos y sociales especiales. El aprendizaje puede verse afectado o no. El diagnóstico debe basarse en una historia y una evaluación completas del paciente y no únicamente en la presencia del número requerido de características del DSM-IV.

1.2 Necesidad de un programa de tratamiento integral

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato están indicados como parte integral de un programa de tratamiento total para el TDAH que puede incluir otras medidas (psicológicas, educativas, sociales). Es posible que el tratamiento con medicamentos no esté indicado para todos los pacientes con TDAH. Los estimulantes no están diseñados para su uso en pacientes que presentan síntomas secundarios a factores ambientales u otros trastornos psiquiátricos primarios, incluida la psicosis. La ubicación educativa adecuada es esencial y la intervención psicosocial suele ser útil. Cuando las medidas correctivas por sí solas no son suficientes, la decisión de recetar medicamentos estimulantes dependerá de la evaluación que haga el médico de la cronicidad y gravedad de los síntomas del paciente.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**2.1 Información general de la dosis**

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato deben administrarse por vía oral una vez al día por la mañana con o sin alimentos.

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato deben tragarse enteros con la ayuda de líquidos, y no deben masticarse, dividirse ni triturarse [consulte Información de orientación para el paciente (17)].

2.2 Pacientes que no toman metilfenidato actualmente

La dosis inicial recomendada de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato para pacientes que actualmente no están tomando metilfenidato o estimulantes distintos del metilfenidato es de 18 mg una vez al día para niños y adolescentes y de 18 o 36 mg una vez al día para adultos [consulte la Tabla 1].

Tabla 1. Dosis iniciales recomendadas y rangos de dosis de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato

Edad del paciente	Dosis inicial recomendada	Rango de dosis
Niños de entre 6 y 12 años de edad	18 mg/día	18 mg – 54 mg/día
Adolescentes de 13 a 17 años de edad	18 mg/día	18 mg – 72 mg/día no debe exceder los 2 mg/kg/día
Adultos de 18 a 65 años de edad	18 o 36 mg/día	18 mg – 72 mg/día

2.3 Pacientes que actualmente toman metilfenidato

La dosis recomendada de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato para pacientes que actualmente toman metilfenidato dos veces al día o tres veces al día en dosis de 10 a 60 mg/día se proporciona en la Tabla 2. Las recomendaciones posológicas se basan en el régimen de dosis actual y el criterio clínico. La dosis de conversión no debe exceder los 72 mg diarios.

Tabla 2. Conversión de dosis recomendada de regímenes de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato

Dosis diaria previa de metilfenidato	Dosis iniciales recomendadas de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato
5 mg de metilfenidato dos veces al día o tres veces al día	18 mg todas las mañanas
10 mg de metilfenidato dos veces al día o tres veces al día	36 mg todas las mañanas
15 mg de metilfenidato dos veces al día o tres veces al día	54 mg todas las mañanas
20 mg de metilfenidato dos veces al día o tres veces al día	72 mg todas las mañanas

Otros regímenes de metilfenidato: se debe utilizar el criterio clínico al seleccionar la dosis inicial.

2.4 Ajuste de la dosis

Las dosis pueden aumentarse en incrementos de 18 mg a intervalos semanales para pacientes que no han logrado una respuesta óptima a una dosis más baja. Las dosis diarias superiores a 54 mg en niños y 72 mg en adolescentes no se han estudiado y no se recomiendan. No se recomiendan dosis diarias superiores a 72 mg en adultos.

Se encuentra disponible una concentración de dosis de 27 mg para los médicos que deseen recetar dosis de entre 18 mg y 36 mg.

2.5 Tratamiento de mantenimiento/extendido

No hay evidencia disponible de ensayos controlados que indique cuánto tiempo el paciente con TDAH debe ser tratado con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato. Sin embargo, en general se acepta que el tratamiento farmacológico del TDAH puede ser necesario durante períodos prolongados.

La eficacia de los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato para uso a largo plazo, es decir, durante más de 7 semanas, no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos controlados. El médico que opta por utilizar Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato durante períodos prolongados en pacientes con TDAH debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para el paciente individual con ensayos sin medicamento para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. La mejoría puede mantenerse cuando el medicamento se suspende temporal o permanentemente.

2.6 Reducción y suspensión de la dosis

Si se produce un agravamiento paradójico de los síntomas u otros eventos adversos, la dosis debe reducirse o, si es necesario, debe suspenderse el medicamento.

Si no se observa mejoría después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el medicamento.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato están disponibles en las siguientes concentraciones de dosis: los comprimidos de 18 mg son de color amarillo y están impresos con “alza 18”, los comprimidos de 27 mg son grises y están impresos con “alza 27”, los comprimidos de 36 mg son blancos

y están impresos con “alza 36”, y los comprimidos de 54 mg son de color rojo parduzco y están impresos con “alza 54”.

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Hipersensibilidad al metilfenidato

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, como angioedema y reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato. Por lo tanto, los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato están contraindicados en pacientes hipersensibles al metilfenidato u otros componentes del producto [consulte Reacciones adversas (6.6)].

4.2 Agitación

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato están contraindicados en pacientes con ansiedad, tensión y agitación marcadas, ya que el medicamento puede agravar estos síntomas.

4.3 Glaucoma

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato están contraindicados en pacientes con glaucoma.

4.4 Tics

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato están contraindicados en pacientes con tics motores o con antecedentes familiares o diagnóstico de síndrome de Tourette [consulte Reacciones adversas (6.4)].

4.5 Inhibidores de la monoaminoxidasa

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato están contraindicados durante el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), y también dentro de un mínimo de 14 días después de la interrupción de un inhibidor de la MAO (pueden producirse crisis hipertensivas) [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Eventos cardiovasculares graves

Muerte súbita y anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros problemas cardíacos graves.

Niños y adolescentes

Se han informado casos de muerte súbita en asociación con el tratamiento con estimulantes del SNC a las dosis habituales en niños y adolescentes con anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves. Aunque algunos problemas cardíacos graves por sí solos conllevan un mayor riesgo de muerte súbita, los productos estimulantes generalmente no deben usarse en niños o adolescentes con anomalías cardíacas estructurales graves conocidas, miocardiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco u otros problemas cardíacos graves que puedan aumentar su vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de una droga estimulante.

Adultos

Se han informado casos de muerte súbita, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en adultos que toman medicamentos estimulantes en las dosis habituales para el TDAH. Aunque también se desconoce la función de los estimulantes en estos casos de adultos, los adultos tienen una mayor probabilidad que los niños de tener anomalías cardíacas estructurales graves, miocardiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, enfermedad de las arterias coronarias u otros problemas cardíacos graves. Por lo general, los adultos con tales anomalías tampoco deben ser tratados con fármacos estimulantes.

Hipertensión y otras afecciones cardiovasculares

Los medicamentos estimulantes causan un aumento modesto en la presión arterial promedio (alrededor de 2 a 4 mm Hg) y en la frecuencia cardíaca promedio (alrededor de 3 a 6 lpm) [consulte Reacciones adversas (6.5)], y los individuos pueden tener aumentos mayores. Si bien no se esperaría que los cambios medios por sí solos tuvieran consecuencias a corto plazo, todos los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios más importantes en la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Se indica ser cauteloso al tratar pacientes cuyas afecciones médicas subyacentes podrían verse comprometidas por aumentos en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, aquellos con hipertensión preexistente, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular.

Evaluación del estado cardiovascular en pacientes tratados con medicamentos estimulantes

Para los niños, adolescentes o adultos que se estén considerando para tratamiento con medicamentos estimulantes, deben realizarse un historial cuidadoso (incluida la evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita o arritmia ventricular) y un examen físico para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca, y en caso de que los hallazgos de los estudios (p. ej., electrocardiograma y ecocardiograma) sugieran dicha enfermedad, deben realizarse más evaluaciones cardíacas. Los pacientes que desarrollen síntomas como dolor torácico por esfuerzo, síncope inexplicable u otros síntomas que sugieran una enfermedad cardíaca durante el tratamiento con estimulantes deben someterse a una evaluación cardíaca inmediata.

5.2 Eventos adversos psiquiátricos

Psicosis preexistente

La administración de estimulantes puede exacerbar los síntomas de alteración del comportamiento y trastorno del pensamiento en pacientes con un trastorno psicótico preexistente.

Enfermedad bipolar

Se debe tener especial cuidado al usar estimulantes para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido debido a la preocupación por la posible inducción de un episodio mixto/maníaco en tales pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con un estimulante, los pacientes con síntomas depresivos comórbidos deben ser evaluados adecuadamente para determinar si tienen riesgo de trastorno bipolar; dicho examen de detección debe incluir un historial psiquiátrico detallado, incluidos los antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maníacos

Los estimulantes en las dosis habituales pueden causar síntomas psicóticos o maníacos que surgen del tratamiento, por ejemplo, alucinaciones, pensamientos delirantes o manía en pacientes sin antecedentes de enfermedad psicótica o manía. Si se presentan tales síntomas, se debe considerar la posible función causal del estimulante, y puede ser apropiado suspender el tratamiento. En un análisis agrupado de múltiples estudios a corto plazo controlados con placebo, tales síntomas ocurrieron en aproximadamente el 0.1 % (4 pacientes con eventos de los 3482 expuestos a metilfenidato o anfetamina durante varias semanas a las dosis habituales) de los pacientes tratados con estimulantes en comparación con 0 en los pacientes tratados con placebo.

Agresión

El comportamiento agresivo u hostilidad se observa a menudo en pacientes con TDAH y se ha informado en ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización de algunos medicamentos indicados para el tratamiento del TDAH. Aunque no hay evidencia sistemática de que los estimulantes causen un comportamiento agresivo u hostilidad, los pacientes que inician un tratamiento para el TDAH deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de un comportamiento agresivo u hostilidad.

5.3 Convulsiones

Existe cierta evidencia clínica de que los estimulantes pueden reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con anomalías previas en el EEG en ausencia de convulsiones y, muy raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin evidencia previa de convulsiones en el EEG. En presencia de convulsiones, se debe suspender el medicamento.

5.4 Priapismo

Se han notificado casos de erecciones prolongadas y dolorosas, que a veces requieren intervención quirúrgica, con productos de metilfenidato, incluido Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato, tanto en pacientes pediátricos como en adultos [consulte Reacciones adversas (6.6)]. El priapismo no se informó con el inicio del medicamento, sino que se desarrolló después de algún tiempo de estar tomándolo, a menudo después de un aumento de la dosis. El priapismo también ha aparecido durante un período de abstinencia de la droga (período de descanso de la droga o durante la suspensión). Los pacientes que desarrollen erecciones anormalmente sostenidas o frecuentes y dolorosas deben buscar atención médica inmediata.

5.5 Vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud

Los estimulantes, incluidas los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato, utilizados para tratar el TDAH están asociados con vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud. Los signos y síntomas suelen ser intermitentes y leves; sin embargo, las secuelas muy raras incluyen ulceración digital o rotura de tejidos blandos. Se observaron efectos de la vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud, en los informes posteriores a la comercialización en diferentes momentos y en dosis terapéuticas en todos los grupos de edad durante el transcurso del tratamiento. Los signos y síntomas generalmente mejoran después de la reducción de la dosis o la suspensión del medicamento. Es necesario realizar una observación cuidadosa de los cambios digitales durante el tratamiento con estimulantes del TDAH. La evaluación clínica adicional (p. ej., derivación a reumatología) puede ser apropiada para ciertos pacientes.

5.6 Supresión del crecimiento a largo plazo

El seguimiento cuidadoso del peso y la altura en niños de 7 a 10 años de edad que fueron aleatorizados a grupos de tratamiento con metilfenidato o sin medicación durante 14 meses, así como en subgrupos naturalistas de niños con nuevo tratamiento con metilfenidato y sin medicación mayores de 36 meses (hasta edades de 10 a 13 años), sugiere que los niños que reciben medicación constante (es decir, tratamiento los 7 días a la semana durante todo el año) tienen una desaceleración temporal en la tasa de crecimiento (en promedio, un total de aproximadamente 2 cm menos de crecimiento en altura y 2.7 kg menos crecimiento en peso a lo largo de 3 años), sin evidencia de repunte del crecimiento durante este período de desarrollo. Los datos publicados no son adecuados para

determinar si el uso crónico de anfetaminas puede causar una supresión similar del crecimiento; sin embargo, se prevé que probablemente también tengan este efecto. Por lo tanto, se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con estimulantes, y es posible que los pacientes que no crezcan o no aumenten de altura o de peso como se esperaba deban interrumpir el tratamiento.

5.7 Trastorno visual

Se han informado dificultades de adaptación y visión borrosa con el tratamiento estimulante.

5.8 Potencial de obstrucción gastrointestinal

Dado que los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato no se deforman y su forma no cambia de manera notable en el tracto gastrointestinal, generalmente, no se debe administrar Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato a pacientes con estenosis gastrointestinal grave preexistente (patológica o iatrogénica, por ejemplo: trastornos de movilidad esofágica, enteritis, síndrome de "intestino corto" debido a adhesiones o una disminución en el tiempo de tránsito, antecedentes de peritonitis, fibrosis quística, pseudoobstrucción intestinal crónica o divertículos de Meckel). En raras ocasiones, se han informado síntomas obstructivos en pacientes con estrechez conocida asociada con la ingesta de fármacos en formulaciones de liberación controlada no deformables. Debido al diseño con liberación controlada del comprimido, solo se debe utilizar Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en pacientes capaces de tragar el comprimido entero [consulte Información de orientación para el paciente (17)].

5.9 Control hematológico

Se recomiendan recuentos periódicos de recuento sanguíneo completo (RSC), diferencial y plaquetas durante la terapia prolongada.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones se analizan más detalladamente en otras secciones del etiquetado:

- Farmacodependencia [consulte Recuadro de advertencias]
- Hipersensibilidad al metilfenidato [consulte Contraindicaciones (4.1)]
- Agitación [consulte Contraindicaciones (4.2)]
- Glaucoma [consulte Contraindicaciones (4.3)]
- Tics [consulte Contraindicaciones (4.4)]
- Inhibidores de la monoaminoxidasa [consulte Contraindicaciones (4.5) y Interacciones farmacológicas (7.1)]
- Eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Eventos adversos psiquiátricos [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Convulsiones [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Priapismo [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Supresión del crecimiento a largo plazo [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]
- Trastornos de la vista [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]
- Potencial de obstrucción gastrointestinal [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]
- Control hematológico [consulte Advertencias y precauciones (5.9)]

La reacción adversa más común en los ensayos clínicos doble ciego (>5 %) en pacientes pediátricos (niños y adolescentes) fue dolor abdominal superior. Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos doble ciego (>5 %) en pacientes adultos fueron disminución del apetito, dolor de cabeza, sequedad de boca, náuseas, insomnio, ansiedad, mareos, disminución de peso, irritabilidad e hiperhidrosis [consulte Reacciones adversas (6.1)].

Las reacciones adversas más comunes asociadas con la interrupción del tratamiento (≥ 1 %) en los ensayos clínicos pediátricos o en adultos fueron ansiedad, irritabilidad, insomnio y aumento de la presión arterial [consulte Reacciones adversas (6.3)].

El programa de desarrollo de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato incluyó exposiciones en un total de 3906 participantes en ensayos clínicos. Se evaluó a niños, adolescentes y adultos con TDAH en 6 estudios clínicos controlados y 11 estudios clínicos abiertos [consulte la Tabla 3]. La seguridad se evaluó mediante la recopilación de los eventos adversos y mediante exámenes físicos, control de signos vitales, peso corporal, análisis de laboratorio y ECG.

Tabla 3. Exposición a Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en estudios clínicos doble ciego y de etiqueta abierta

Población de pacientes	N	Rango de dosis
Niños	2216	18 a 54 mg una vez al día
Adolescentes	502	18 a 72 mg una vez al día
Adultos	1188	18 a 108 mg una vez al día

Los eventos adversos durante la exposición se obtuvieron principalmente mediante la consulta general y fueron registrados por los investigadores clínicos usando su propia terminología. En consecuencia, para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que experimentaron eventos adversos, los eventos se agruparon en categorías estandarizadas usando terminología MedDRA.

Las frecuencias declaradas de eventos adversos representan la proporción de personas que experimentaron, al menos una vez, un evento adverso emergente del tratamiento del tipo enumerado. Un evento se consideró emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró durante el tratamiento después de la evaluación inicial.

En esta sección, se informan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran razonablemente asociados con el consumo de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato, según la evaluación completa de la información disponible sobre eventos adversos. A menudo, no es posible establecer de manera fiable una asociación causal para Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

En su mayoría, las reacciones adversas fueron de leves a moderadas en cuanto a su gravedad.

6.1 Reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo

Las reacciones adversas en las tablas de reacciones adversas doble ciego pediátricas o de adultos pueden ser relevantes para ambas poblaciones de pacientes.

Niños y adolescentes

La Tabla 4 enumera las reacciones adversas notificadas en el 1 % o más de los niños y adolescentes tratados con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en 4 ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo.

Tabla 4. Reacciones adversas informadas en el ≥1 % o más de los niños y adolescentes tratados con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en 4 ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato.

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (n=321) %	Placebo (n=318) %
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal superior	6.2	3.8
Vómitos	2.8	1.6
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Pirexia	2.2	0.9
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	2.8	2.2
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	1.9	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio*	2.8	0.3
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios		
Tos	1.9	0.9
Dolor orofaríngeo	1.2	0.9

*Los términos insomnio inicial (Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato = 0.6 %) e insomnio (Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato = 2.2 %) se combinan en insomnio.

En su mayoría, las reacciones adversas fueron de leves a moderadas en cuanto a su gravedad.

Adultos

La tabla 5 enumera las reacciones adversas notificadas en el 1 % o más de adultos tratados con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en 2 ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas por ≥1 % de sujetos adultos tratados con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en 2 ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo*

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (n=415) %	Placebo (n=212) %
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	4.8	0
Palpitaciones	3.1	0.9

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas por ≥1 % de sujetos adultos tratados con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en 2 ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo* (continuación)

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (n=415) %	Placebo (n=212) %
Trastornos del oído y el laberinto		
Vértigo	1.7	0
Trastornos de la vista		
Visión borrosa	1.7	0.5
Trastornos gastrointestinales		
Sequedad de boca	14.0	3.8
Náuseas	12.8	3.3
Dispepsia	2.2	0.9
Vómitos	1.7	0.5
Estreñimiento	1.4	0.9
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Irritabilidad	5.8	1.4
Infecciones e infestaciones		
Infección en el tracto respiratorio superior	2.2	0.9
Investigaciones		
Pérdida de peso	6.5	3.3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Falta de apetito	25.3	6.6
Anorexia	1.7	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Rigidez muscular	1.9	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	22.2	15.6
Mareos	6.7	5.2
Temblor	2.7	0.5
Parestesia	1.2	0
Sedación	1.2	0
Dolor de cabeza tensional	1.2	0.5
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	12.3	6.1
Ansiedad	8.2	2.4
Insomnio inicial	4.3	2.8
Estado de ánimo depresivo	3.9	1.4
Nerviosismo	3.1	0.5
Excitación	3.1	0
Agitación	2.2	0.5
Agresión	1.7	0.5
Bruxismo	1.7	0.5
Depresión	1.7	0.9
Libido disminuida	1.7	0.5
Labilidad afectiva	1.4	0.9
Estado de confusión	1.2	0.5
Tensión	1.2	0.5
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios		
Dolor orofaríngeo	1.7	1.4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	5.1	0.9

*Se incluyen dosis de hasta 108 mg.

En su mayoría, las reacciones adversas fueron de leves a moderadas en cuanto a su gravedad.

6.2 Otras reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato

Esta sección incluye las reacciones adversas informadas por sujetos tratados con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en ensayos doble ciego que no cumplen los criterios especificados para la Tabla 4 o la Tabla 5 y todas las reacciones adversas notificadas por sujetos tratados con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato que participaron en ensayos clínicos abiertos y posteriores a la comercialización.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: leucopenia

Trastornos oculares: trastorno de adaptación, ojo seco

Trastornos vasculares: sofocos

Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales/dolor abdominal, diarrea

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración: astenia, fatiga, sensación de nerviosismo, sed

Infecciones e infestaciones: sinusitis

Investigaciones: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la presión arterial, soplo cardíaco, aumento de la frecuencia cardíaca

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos: espasmos musculares

Trastornos del sistema nervioso: letargo, hiperactividad psicomotriz, somnolencia

Trastornos psiquiátricos: ira, hipervigilancia, alteración del estado de ánimo, cambios de humor, ataque de pánico, trastorno del sueño, llanto, tic

Trastornos en el sistema reproductivo y mamario: disfunción eréctil

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sarpullido, erupción macular

Trastornos vasculares: hipertensión

6.3 Interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas

Las reacciones adversas en los 4 estudios controlados con placebo en niños y adolescentes que llevaron a la suspensión del tratamiento ocurrieron en 2 pacientes de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (0.6 %) incluido el estado de ánimo deprimido (1, 0.3 %) y dolor de cabeza e insomnio (1, 0.3 %), y 6 pacientes con placebo (1.9 %) incluido dolor de cabeza e insomnio (1, 0.3 %), irritabilidad (2, 0.6 %), dolor de cabeza (1, 0.3 %), hiperactividad psicomotriz (1, 0.3 %), y tic (1, 0.3 %).

En los 2 estudios controlados con placebo en adultos, 25 pacientes con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (6.0 %) y 6 pacientes con placebo (2.8 %) suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Aquellos eventos con una incidencia de >0.5 % en los pacientes con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato incluyeron ansiedad (1.7 %), irritabilidad (1.4 %), aumento de la presión arterial (1.0 %), y nerviosismo (0.7 %). En los pacientes con placebo, la presión arterial aumentó y el estado de ánimo deprimido tuvo una incidencia de >0.5 % (0.9 %).

En los 11 estudios abiertos de niños, adolescentes y adultos, 266 pacientes con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (7.0 %) suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Aquellos eventos con una incidencia >0.5 % incluyeron insomnio (1.2 %), irritabilidad (0.8 %), ansiedad (0.7 %), disminución del apetito (0.7 %), y tic (0.6 %).

6.4 Tics

En un estudio no controlado a largo plazo (n=432 niños), la incidencia acumulada de nuevos tics fue del 9 % después de 27 meses de tratamiento con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato.

En un segundo estudio no controlado (n=682 niños) la incidencia acumulada de tics de nueva aparición fue del 1 % (9/682 niños). El período de tratamiento fue de hasta 9 meses con una duración media del tratamiento de 7.2 meses.

6.5 Aumentos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca

En los ensayos clínicos en el aula de laboratorio en niños (Estudios 1 y 2), tanto Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato una vez al día como metilfenidato tres veces al día aumentaron el pulso en reposo en un promedio de 2 a 6 lpm y produjeron aumentos promedio de la presión arterial sistólica y diastólica de aproximadamente 1 a 4 mm Hg durante el día, en relación con el placebo. En el ensayo de adolescentes controlado con placebo (Estudio 4), se observaron aumentos medios desde los valores iniciales en la frecuencia del pulso en reposo con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato y placebo al final de la fase doble ciego (5 y 3 latidos por minuto, respectivamente). Los aumentos medios desde los valores iniciales en la presión arterial al final de la fase doble ciego para los pacientes tratados con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato y los pacientes tratados con placebo fueron de 0.7 y 0.7 mm Hg (sistólica) y 2.6 y 1.4 mm Hg (diastólica), respectivamente. En un estudio controlado con placebo en adultos (Estudio 6), se observaron aumentos medios dependientes de la dosis de 3.9 a 9.8 lpm con respecto al valor inicial en la frecuencia del pulso de pie con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato al final del tratamiento doble ciego frente a un aumento de

2.7 latidos/minuto con placebo. Los cambios medios con respecto al valor inicial en la presión arterial de pie al final del tratamiento doble ciego variaron de 0.1 a 2.2 mm Hg (sistólica) y de -0.7 a 2.2 mm Hg (diastólica) para Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato y fueron de 1.1 mm Hg (sistólica) y -1.8 mm Hg (diastólica) para placebo. En un segundo estudio controlado por placebo en adultos (Estudio 5), se observaron cambios medios desde el inicio en la frecuencia del pulso en reposo con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato y placebo al final del tratamiento doble ciego (3.6 y -1.6 latidos por minuto, respectivamente). Los cambios medios desde el inicio en la presión arterial al final del tratamiento doble ciego para los pacientes tratados con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato y los pacientes tratados con placebo fueron de -1.2 y -0.5 mm Hg (sistólica) y 1.1 y 0.4 mm Hg (diastólica), respectivamente [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

6.6 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales se identificaron durante el uso de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica

Trastornos cardíacos: angina de pecho, bradicardia, extrasístoles, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares

Trastornos oculares: diplopía, midriasis, discapacidad visual

Trastornos generales: dolor en el pecho, malestar en el pecho, disminución del efecto del medicamento, hiperpirexia, disminución de la respuesta terapéutica

Trastornos hepato biliares: lesión hepatocelular, insuficiencia hepática aguda

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad como angioedema, reacciones anafilácticas, inflamación auricular, afecciones bullosas, afecciones exfoliativas, urticarias, prurito no clasificado bajo otro concepto (NEC), erupciones cutáneas, erupciones y exantemas NEC

Investigaciones: aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de las enzimas hepáticas, disminución del recuento de plaquetas, recuento anormal de glóbulos blancos

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos: artralgia, mialgia, espasmos musculares, rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso: convulsión, convulsión de gran mal, discinesia, síndrome serotoninérgico en combinación con fármacos serotoninérgicos

Trastornos psiquiátricos: desorientación, alucinaciones, alucinaciones auditivas, alucinaciones visuales, manía, logorrea, cambios en el libido

Trastornos en el sistema reproductivo y mamario: priapismo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, eritema

Trastornos vasculares: fenómeno de Raynaud

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Inhibidores de la MAO

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato no deben utilizarse en pacientes que estén en tratamiento (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores de la MAO [*consulte Contraindicaciones (4.5)*].

7.2 Agentes vasopresores

Debido a los posibles aumentos de la presión arterial, los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato deben usarse con precaución con agentes vasopresores [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

7.3 Anticoagulantes cumarínicos, antidepresivos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los estudios farmacológicos en seres humanos han demostrado que el metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, primidona) y algunos antidepresivos (tríclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario un ajuste a la baja de la dosis de estos medicamentos cuando se administran concomitantemente con metilfenidato. Puede ser necesario ajustar la dosis y controlar las concentraciones plasmáticas del medicamento (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación), al iniciar o suspender el metilfenidato concomitante.

7.4 Risperidona

El uso combinado de metilfenidato con risperidona, cuando hay un cambio en la dosis, sea un aumento o una disminución de cualquiera de los medicamentos o de ambos, puede aumentar el riesgo de síntomas extrapiramidales (EPS). Supervise para detectar si aparecen signos de EPS.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo de categoría C

Se ha demostrado que el metilfenidato tiene efectos teratogénicos en conejos cuando se administra en dosis de 200 mg/kg/día, que es aproximadamente 100 veces y 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/kg y mg/m², respectivamente.

Un estudio de reproducción en ratas no reveló evidencia de daño al feto en dosis orales de hasta 30 mg/kg/día, aproximadamente 15 veces y 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en mg/kg y mg/m², respectivamente. La exposición plasmática aproximada al metilfenidato más su principal metabolito PPA en ratas preñadas fue 1–2 veces mayor que la observada en los ensayos en voluntarios y pacientes con la dosis máxima recomendada de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato basada en el AUC.

No se ha establecido la seguridad del uso de metilfenidato durante el embarazo humano. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato deben usarse durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

8.2 Trabajo de parto y alumbramiento

Se desconoce el efecto de los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato sobre el trabajo de parto y el parto en humanos.

8.3 Madres en período de lactancia

Se desconoce si el metilfenidato se secreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se secretan en la leche humana, se debe tener cuidado cuando se administran Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato a una mujer en período de lactancia.

En ratas hembras lactantes tratadas con una única dosis oral de 5 mg/kg de metilfenidato radiomarcado, se observó radiactividad (que representa al metilfenidato o sus metabolitos) en la leche y los niveles fueron generalmente similares a los del plasma.

8.4 Uso pediátrico

Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato no debe usarse en niños menores de seis años, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. No se han establecido bien los efectos a largo plazo del metilfenidato en niños.

8.5 Uso geriátrico

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato no se han estudiado en pacientes mayores de 65 años.

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

9.1 Sustancia controlada

El metilfenidato es una sustancia controlada de la Lista II según la Ley de Sustancias Controladas.

9.2 Abuso

Como se destaca en el Recuadro de advertencia, los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato deben administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de farmacodependencia o alcoholismo. El uso abusivo crónico puede conducir a una marcada tolerancia y dependencia psicológica, con diversos grados de comportamiento anormal. Pueden ocurrir episodios psicóticos directos, especialmente con abuso parenteral.

En dos estudios de potencial de abuso humano controlados con placebo, se compararon dosis orales únicas de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato con dosis orales únicas de metilfenidato de liberación inmediata (IR MPH) y placebo en sujetos con antecedentes de uso de estimulantes recreativos para evaluar el potencial de abuso relativo. A los efectos de esta evaluación, la respuesta para cada una de las medidas subjetivas se definió como el efecto máximo dentro de las primeras 8 horas después de la administración de la dosis.

En un estudio (n=40), los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (108 mg) y 60 mg de IR MPH en comparación con el placebo produjeron respuestas significativamente mayores en las cinco medidas subjetivas que sugieren potencial de abuso. En las comparaciones entre los dos tratamientos activos, sin embargo, los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (108 mg) produjeron respuestas variables en medidas subjetivas positivas que fueron estadísticamente indistinguibles (potencial de abuso, gusto por el fármaco, amfetamina y grupo de morfina y benzedrina [euforia]) o bien estadísticamente inferiores respecto de las respuestas (estimulación - euforia) producidas por 60 mg de IR MPH.

En otro estudio (n=49), ambas dosis de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (54 mg y 108 mg) y ambas dosis de MPH IR (50 mg y 90 mg) produjeron respuestas significativamente mayores en comparación con placebo en las dos escalas primarias utilizadas en el estudio (gusto por el fármaco, euforia). Cuando las dosis de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (54 mg y 108 mg) se compararon con MPH IR (50 mg y 90 mg), respectivamente, las Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato produjeron respuestas significativamente menores en estas dos escalas que MPH IR. Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (108 mg) produjeron respuestas que fueron estadísticamente indistinguibles de las respuestas en estas dos escalas producidas por MPH IR (50 mg). Las diferencias en las respuestas subjetivas a las dosis respectivas deben ser consideradas en el contexto de que solo el 22 % de la cantidad total de metilfenidato en los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato está disponible para liberación inmediata

desde el sobrevestimiento de medicamento [consulte Descripción (11.1)].

Aunque estos hallazgos revelan una respuesta relativamente menor a Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en medidas subjetivas que sugieren potencial de abuso en comparación con IR MPH en dosis totales de MPH aproximadamente equivalentes, se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el potencial de abuso de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en la comunidad.

9.3 Dependencia

Tal como se indica en el Recuadro de advertencias, se requiere una supervisión cuidadosa durante la abstinencia del uso abusivo ya que puede ocurrir una depresión severa. La abstinencia después del uso terapéutico crónico puede desenmascarar los síntomas del trastorno subyacente que pueden requerir seguimiento.

10 SOBREDOSIS

10.1 Signos y síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato, que surgen principalmente de una sobreestimulación del SNC y de efectos simpaticomiméticos excesivos, pueden incluir los siguientes: vómitos, agitación, espasmos musculares, convulsiones, convulsiones de gran mal, estado de confusión, alucinaciones (auditivas o visuales), hiperhidrosis, dolor de cabeza, pirexia, taquicardia, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca, arritmia sinusal, hipertensión, rabdomiólisis, midriasis y sequedad de boca.

10.2 Tratamiento recomendado

El tratamiento consiste en las medidas de apoyo adecuadas. El paciente debe estar protegido contra las autolesiones y contra los estímulos externos que agravarían la sobreestimulación ya presente. El contenido gástrico se puede evacuar mediante lavado gástrico como se indica. Antes de realizar un lavado gástrico, controle la agitación y las convulsiones, si están presentes, y proteja las vías respiratorias. Otras medidas para desintoxicar el intestino incluyen la administración de carbón activado y un catártico. Se deben proporcionar cuidados intensivos para mantener la circulación y el intercambio respiratorio adecuados; es posible que se requieran procedimientos de enfriamiento externo para la pirexia.

La eficacia de la diálisis peritoneal o hemodiálisis extracorpórea para la sobredosis de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato no se ha establecido.

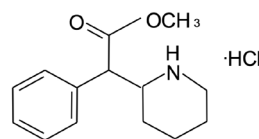
Se debe considerar la liberación prolongada de metilfenidato de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato al tratar a pacientes con sobredosis.

10.3 Centro de control de intoxicación

Al igual que con el tratamiento de todas las sobredosis, se debe considerar la posibilidad de ingesta de múltiples medicamentos. Es posible que el médico desee considerar ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosis con metilfenidato.

11 DESCRIPCIÓN

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato son un estimulante del sistema nervioso central (SNC). Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato están disponibles en cuatro concentraciones en comprimidos: cada comprimido de liberación prolongada para administración por vía oral una vez al día contiene 18, 27, 36 o 54 mg de HCl de metilfenidato USP y está diseñado para tener una duración de efecto de 12 horas. Químicamente, el HCl de metilfenidato es clorhidrato de metil α -fenil-2-piperidinacetato, d, l (racémico). Su fórmula empírica es C₁₄H₁₉NO₂·HCl. Su fórmula estructural es:



El HCl de metilfenidato USP es un polvo cristalino blanco e inodoro. Sus soluciones son ácidas al tornasol. Es libremente soluble en agua y metanol, soluble en alcohol y ligeramente soluble en cloroformo y acetona. Su peso molecular es 269.77.

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato también contienen los siguientes componentes inertes: butilhidroxitolueno, cera de carnaúba, acetato de celulosa, hipromelosa, lactosa, ácido fosfórico, poloxámero, polietilenglicol, óxidos de polietileno, povidona, propilenglicol, cloruro de sodio, ácido esteárico, ácido succínico, óxidos de hierro sintéticos, dióxido de titanio y triacetina.

11.1 Componentes y rendimiento del sistema

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato utilizan presión osmótica para administrar HCl de metilfenidato a una velocidad controlada. El sistema, cuyo aspecto se asemeja a un comprimido convencional, comprende un núcleo de tres capas activo a nivel osmótico, rodeado de una membrana semipermeable con un revestimiento de medicamento de liberación inmediata. El núcleo de tres niveles se compone de dos capas farmacológicas que contienen

tanto el fármaco como los excipientes, y de una capa de empuje que contiene los componentes osmóticamente activos. Hay un orificio perforado con láser de precisión en el extremo de la capa farmacológica del comprimido. En un entorno acuoso, como el tracto gastrointestinal, el recubrimiento del fármaco se disuelve en una hora, proporcionando una dosis inicial de metilfenidato. El agua penetra a través de la membrana hacia el núcleo del comprimido. A medida que los excipientes poliméricos osmóticamente activos se expanden, se libera metilfenidato a través del orificio. La membrana controla la velocidad a la que el agua ingresa en el núcleo del comprimido, que a su vez controla la administración del medicamento. Además, la velocidad de liberación de fármaco del sistema aumenta con el tiempo a lo largo de un período de 6 a 7 horas debido al gradiente de concentración de fármaco incorporado en las dos capas de fármaco de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato. Los componentes inertes a nivel biológico del comprimido permanecen intactos durante el tránsito gastrointestinal y son eliminados en las heces como una cubierta de comprimido, junto con los componentes indisolubles del núcleo. Es posible que los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato sean visibles en las radiografías abdominales en determinadas circunstancias, especialmente cuando se utilizan técnicas de realce digital.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El HCl de metilfenidato es un estimulante del sistema nervioso central (SNC). Se desconoce el modo de acción terapéutica en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Se cree que el metilfenidato bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica y aumenta la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneuronal.

12.2 Farmacodinámica

El metilfenidato es una mezcla racémica compuesta por los isómeros d y l. El isómero d es más activo farmacológicamente que el isómero l.

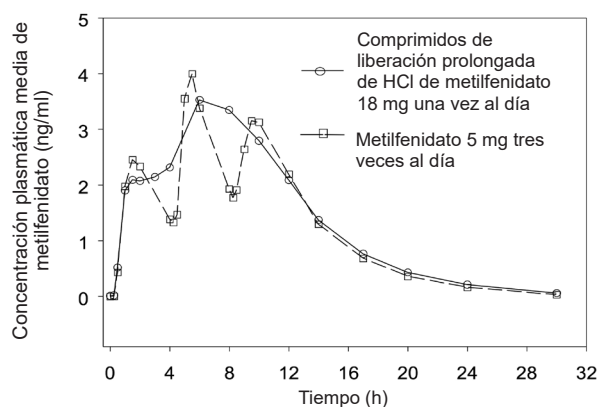
12.3 Farmacocinética

Absorción

El metilfenidato se absorbe fácilmente. Después de la administración por vía oral de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato, las concentraciones plasmáticas de metilfenidato aumentan rápidamente, alcanzando un máximo inicial en aproximadamente 1 hora, seguido de concentraciones ascendentes graduales durante las siguientes 5 a 9 horas, después de lo cual comienza una disminución gradual. Los tiempos medios para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas en todas las dosis de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato ocurrieron entre las 6 y las 10 horas.

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato una vez al día minimizan las fluctuaciones entre las concentraciones máximas y mínimas asociadas con el metilfenidato de liberación inmediata tres veces al día [consulte la Figura 1]. Las biodisponibilidades relativas de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato una vez al día y de metilfenidato tres veces al día en adultos son comparables.

Figura 1. Concentraciones plasmáticas medias de metilfenidato en 36 adultos, después de una dosis única de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato 18 mg una vez al día y de metilfenidato de liberación inmediata 5 mg tres veces al día administrado cada 4 horas.



Los parámetros farmacocinéticos medios de dosis única en 36 adultos sanos después de la administración de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato 18 mg una vez al día y metilfenidato 5 mg tres veces al día se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos (media ± DE) después de una dosis única en adultos sanos

Parámetros	Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (18 mg una vez al día) (n=36)	Metilfenidato (5 mg tres veces al día) (n=35)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	3.7 ± 1.0	4.2 ± 1.0
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	6.8 ± 1.8	6.5 ± 1.8
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/ml)	41.8 ± 13.9	38.0 ± 11.0
$t_{1/2}$ (h)	3.5 ± 0.4	3.0 ± 0.5

La farmacocinética de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato se evaluó en adultos sanos después de la administración de dosis únicas y múltiples (estado estable) de dosis de hasta 144 mg/día. La vida media promedio fue de aproximadamente 3.6 horas. No se observaron diferencias en la farmacocinética de los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato después de la administración de una sola dosis o dosis repetidas una vez al día, lo que indica que no hay una acumulación significativa del medicamento. El AUC y $t_{1/2}$ después de la administración repetida una vez al día son similares a los posteriores a la primera dosis de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en un rango de dosis de 18 a 144 mg.

Proporcionalidad de la dosis

Tras la administración de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en dosis únicas de 18, 36 y 54 mg/día para los adultos sanos, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{(0-\infty)}$ de d-metilfenidato fueron proporcionales a la dosis, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{(0-\infty)}$ de l-metilfenidato aumentaron desproporcionadamente con respecto a la dosis. Tras la administración de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato, las concentraciones plasmáticas del isómero l fueron de aproximadamente 1/40 respecto de las concentraciones plasmáticas del isómero d.

En adultos sanos, dosis únicas y múltiples de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato una vez al día en dosis de 54 a 144 mg/día causaron aumentos lineales y proporcionales a la dosis en $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{inf} para el metilfenidato total (MPH) y su principal metabolito, el ácido α -fenil-piperidina acético (PPAA). No hubo dependencia del tiempo en la farmacocinética del metilfenidato. La relación entre el metabolito (PPAA) y el fármaco original (MPH) fue constante en las dosis de 54 a 144 mg/día, tanto después de una dosis única como después de dosis múltiples.

En un estudio de dosis múltiples en pacientes adolescentes de 13 a 16 años con TDAH a quienes se les administró la dosis prescrita (18 a 72 mg/día) de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato, la $C_{m\acute{a}x}$ media y el AUC_{TAU} de metilfenidato d y metilfenidato total aumentaron proporcionalmente con respecto a la dosis.

Distribución

Las concentraciones plasmáticas de metilfenidato en adultos y adolescentes disminuyen biexponencialmente después de la administración por vía oral. La vida media de metilfenidato en adultos y adolescentes después de la administración por vía oral de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato fue de aproximadamente 3.5 horas.

Metabolismo y excreción

En los seres humanos, el metilfenidato se metaboliza principalmente por desesterificación a PPAA, que tiene poca o ninguna actividad farmacológica. En los adultos, el metabolismo de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato una vez al día, tal como se evalúa por el metabolismo a PPAA, es similar a la de metilfenidato tres veces al día. El metabolismo es similar para dosis únicas y repetidas una vez al día de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato.

Después de la dosis oral de metilfenidato radiomarcado en seres humanos, aproximadamente el 90 % de la radiactividad se recuperó en la orina. El principal metabolito urinario fue el PPAA, que representa aproximadamente el 80 % de la dosis.

Efectos con los alimentos

En los pacientes, no hubo diferencias en la farmacocinética ni en el desempeño farmacodinámico de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato cuando se administró después de un desayuno rico en grasas. No hay evidencia de absorción rápida de la dosis en presencia o ausencia de alimentos.

Efecto con el alcohol

Se llevó a cabo un estudio *in vitro* para explorar el efecto del alcohol sobre las características de liberación del metilfenidato de la forma posológica en los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato 18 mg. A una concentración de alcohol de hasta el 40 %, no hubo mayor liberación de metilfenidato en la primera hora. Los resultados con la concentración de comprimidos de 18 mg se consideran representativos de las otras concentraciones de comprimidos disponibles.

Poblaciones especiales

Sexo

En adultos sanos, los valores medios de $AUC_{(0-\infty)}$ ajustados a la dosis para Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato fueron 36.7 ng•h/ml en hombres y 37.1 ng•h/ml en mujeres, y no se observaron diferencias entre los dos grupos.

Raza

En los adultos que recibieron Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato, el $AUC_{(0-\infty)}$ ajustado a la dosis fue constante en todos los grupos étnicos; sin embargo, es posible que el tamaño de la muestra haya sido insuficiente para detectar variaciones étnicas en la farmacocinética.

Edad

El aumento de la edad causó un aumento de la eliminación oral aparente (CL/F) (aumento del 58 % en adolescentes en comparación con los niños). Algunas de estas diferencias podrían explicarse por diferencias de peso corporal entre estas poblaciones. Esto sugiere que los sujetos con mayor peso corporal pueden tener exposiciones más bajas de metilfenidato total a dosis similares.

No se ha estudiado la farmacocinética de los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en niños menores de 6 años.

Insuficiencia renal

No hay experiencia con el uso de los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal. Después de la administración por vía oral de metilfenidato radiomarcado en seres humanos, el metilfenidato se metabolizó ampliamente y aproximadamente el 80 % de la radiactividad se excretó en la orina en forma de PPAA. Dado que la eliminación renal no es una vía importante de eliminación de metilfenidato, se espera que la insuficiencia renal tenga poco efecto sobre la farmacocinética de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato.

Insuficiencia hepática

No hay experiencia con el uso de los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en pacientes con insuficiencia hepática.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad de por vida realizado en ratones B6C3F1, el metilfenidato provocó un aumento de los adenomas hepatocelulares y, solo en los machos, un aumento de los hepatoblastomas a una dosis diaria de aproximadamente 60 mg/kg/día. Esta dosis es aproximadamente 30 veces y 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en mg/kg y mg/m², respectivamente. El hepatoblastoma es un tipo de tumor maligno de roedor relativamente raro. No hubo aumento en los tumores hepáticos malignos totales. La cepa de ratón utilizada es sensible al desarrollo de tumores hepáticos y se desconoce la importancia de estos resultados para los seres humanos.

El metilfenidato no provocó ningún aumento de tumores en un estudio de carcinogenicidad de por vida realizado en ratas F344; la dosis más alta utilizada fue de aproximadamente 45 mg/kg/día, que es aproximadamente 22 veces y 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en mg/kg y mg/m², respectivamente.

En un estudio de carcinogenicidad de 24 semanas en la cepa de ratón transgénico p53+/-, que es sensible a los carcinógenos genotóxicos, no hubo evidencia de carcinogenicidad. Los ratones machos y hembras fueron alimentados con dietas que contenían la misma concentración de metilfenidato que en el estudio de carcinogenicidad de por vida; los grupos de dosis alta fueron expuestos a 60 a 74 mg/kg/día de metilfenidato.

Mutagénesis

El metilfenidato no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa de Ames *in vitro* ni en el ensayo de mutación directa de células de linfoma de ratón *in vitro*. Los intercambios de cromátidas hermanas y las aberraciones cromosómicas aumentaron, lo que indica una respuesta clastogénica débil, en un ensayo *in vitro* en células de ovario de hámster chino cultivadas. El metilfenidato fue negativo *in vivo* en machos y hembras en el ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón.

Disminución de la fertilidad

El metilfenidato no afectó la fertilidad en ratones machos o hembras que fueron alimentados con dietas que contenían el fármaco en un estudio de reproducción continua de 18 semanas. El estudio se realizó a dosis de hasta 160 mg/kg/día, aproximadamente 80 veces y 8 veces la dosis humana más alta recomendada de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en mg/kg y mg/m², respectivamente.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

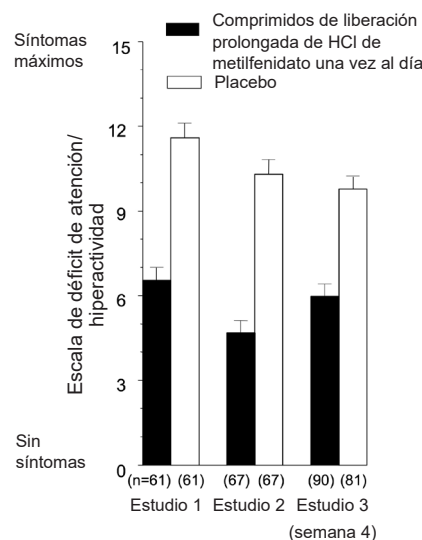
Se demostró la eficacia de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en 4 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en niños y adolescentes y 2 estudios doble ciego controlados con placebo en adultos que cumplían los criterios para TDAH establecidos en la 4ª edición del Manual de Diagnóstico y Estadística (DSM-IV).

14.1 Niños

Se realizaron tres estudios doble ciego, controlados con placebo y activo en 416 niños de 6 a 12 años de edad. Los estudios controlados compararon los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato administrados una vez al día (18, 36 o 54 mg), metilfenidato administrado tres veces al día a lo largo de 12 horas (dosis diaria total de 15, 30 o 45 mg) y placebo en dos estudios cruzados unicéntricos de 3 semanas (Estudios 1 y 2) y en una comparación multicéntrica de grupos paralelos de 4 semanas (Estudio 3). La comparación primaria de interés en los tres ensayos fue entre Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato y placebo.

Los síntomas del TDAH fueron evaluados por docentes de escuelas comunitarias utilizando la escala de Conners de déficit de atención e hiperactividad con agresión (IOWA). Se mostró una reducción estadísticamente significativa en la subescala de déficit de atención/hiperactividad, uniforme en los tres estudios controlados para los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato frente al placebo. Las puntuaciones de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato y placebo para los tres estudios se presentan en la Figura 2.

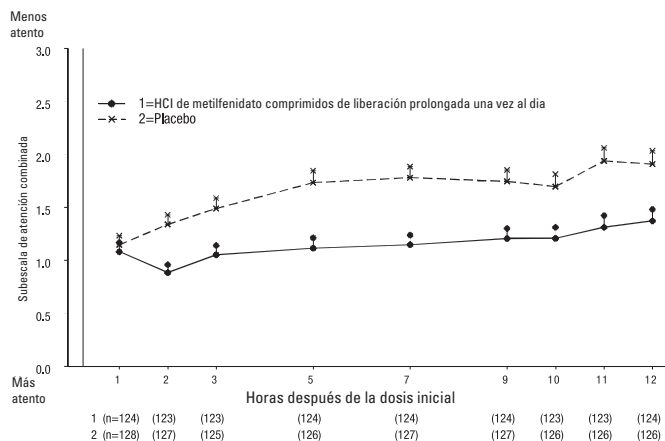
Figura 2. Puntuaciones medias de déficit de atención/hiperactividad en la escala de Conners (IOWA), evaluadas por docentes de escuelas comunitarias, con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato una vez al día (18, 36 o 54 mg) y placebo. Los Estudios 1 y 2 involucraron un entrecruzamiento triple de 1 semana por grupo de tratamiento. El Estudio 3 involucró 4 semanas de tratamientos en grupos paralelos con un Análisis de la última observación realizada en la semana 4. Las barras de error representan la media más el error estándar de la media.



En los Estudios 1 y 2, los síntomas del TDAH fueron evaluados por los docentes de las escuelas laboratorio utilizando la escala de calificación SKAMP* para escuelas laboratorio. Los resultados combinados de estos dos estudios demostraron mejoras estadísticamente significativas en la atención y el comportamiento en pacientes tratados con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato frente a placebo que se mantuvieron durante 12 horas después de la administración de la dosis. La Figura 3 presenta las calificaciones SKAMP asignadas por los docentes de las escuelas laboratorio para Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato y placebo.

*Swanson, Kotkin, Agler, M-Fynn y Pelham.

Figura 3. Calificaciones SKAMP asignadas por docentes de las escuelas laboratorio: media (SEM) de la atención combinada (Estudios 1 y 2)



Nota: Se muestran la media más el error estándar de la media

14.2 Adolescentes

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo (Estudio 4) en el que participaron 177 pacientes, se demostró que los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato son eficaces en el tratamiento del TDAH en adolescentes de 13 a 18 años en dosis de hasta 72 mg/día (1.4 mg/kg/día). De los 220 pacientes que entraron en una fase abierta de ajuste de dosis de 4 semanas, a 177 se les ajustó la dosis a una dosis individualizada (máximo de 72 mg/día) basada en el cumplimiento de criterios de mejora específicos en la Escala de Calificación de TDAH y la Evaluación Global de Efectividad con tolerabilidad aceptable. Los pacientes que cumplían con estos criterios fueron luego aleatorizados para recibir su dosis individualizada de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato (18 a 72 mg/día, n=87) o placebo (n=90) durante una fase doble ciego de dos semanas. Al final de esta fase, las puntuaciones medias de la calificación del investigador en la Escala de calificación del TDAH demostraron que los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato fueron estadísticamente significativamente superiores al placebo.

14.3 Adultos

Se realizaron dos estudios doble ciego controlados con placebo en 627 adultos de 18 a 65 años. Los estudios controlados compararon Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato administrado una vez al día y placebo en un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, de ajuste de dosis de 7 semanas (Estudio 5) (36 a 108 mg/día) y en un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, de 5 semanas, de dosis fija (Estudio 6) (18, 36 y 72 mg/día).

El Estudio 5 demostró la eficacia de los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en el tratamiento del TDAH en adultos de 18 a 65 años a dosis de 36 mg/día hasta 108 mg/día basado en el cambio desde los valores iniciales hasta la visita final del estudio en la Escala de Calificación del Investigador del TDAH en Adultos (AISRS). De los 226 pacientes que ingresaron al ensayo de 7 semanas, 110 fueron asignados al azar Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato y 116 fueron asignados al azar a placebo. El tratamiento se inició con 36 mg/día y los pacientes continuaron con aumentos incrementales de 18 mg/día (36 a 108 mg/día) basado en el cumplimiento de criterios de mejora específicos con una tolerabilidad aceptable. En la visita final del estudio, las puntuaciones medias de cambio (Media de LS, SEM) en las calificaciones del investigador en la Escala de calificación AISRS demostraron que los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato fueron estadísticamente significativamente superiores al placebo.

El Estudio 6 fue un estudio de respuesta a la dosis, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos (5 semanas de duración) con 3 grupos de dosis fija (18, 36 y 72 mg). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato administrados en dosis de 18 mg (n=101), 36 mg (n=102), 72 mg/día (n=102), o placebo (n=96). Las tres dosis de Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato fueron estadísticamente significativamente más efectivas que el placebo para mejorar las puntuaciones totales de CAARS (Escala de calificación de TDAH en adultos de Conners) en el punto final doble ciego en sujetos adultos con TDAH.

15 REFERENCIAS

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

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato están disponibles en concentraciones de dosis de 18 mg, 27 mg, 36 mg y 54 mg. Los comprimidos de 18 mg son amarillos y llevan impreso "alza 18". Los comprimidos de 27 mg son grises y llevan impreso "alza 27". Los comprimidos de 36 mg son

blancos y llevan impreso "alza 36". Los comprimidos de 54 mg son de color rojo parduzco y están impresos con "alza 54". Las cuatro concentraciones de dosis se suministran en frascos que contienen 100 comprimidos.

18 mg	Frasco de 100 unidades	NDC 10147-0685-1
27 mg	Frasco de 100 unidades	NDC 10147-0688-1
36 mg	Frasco de 100 unidades	NDC 10147-0686-1
54 mg	Frasco de 100 unidades	NDC 10147-0687-1

Almacenamiento y manipulación

Almacene a 25 °C (77 °F); oscilaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP]. Proteja de la humedad.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Consulte la Guía del medicamento.

Priapismo

Informe a los pacientes, los cuidadores y los miembros de la familia acerca de la posibilidad de tener erecciones penéneas dolorosas o prolongadas (priapismo). **Indique a los pacientes que busquen atención médica de inmediato en caso de priapismo** [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

Problemas circulatorios en los dedos de las manos y de los pies [Vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud]

Instruya a los pacientes que comienzan el tratamiento con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato sobre el riesgo de vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud, y los signos y síntomas asociados: los dedos de las manos o de los pies pueden sentirse entumecidos, fríos, dolorosos, o pueden cambiar de color de pálido a azul a rojo.

Indique a los pacientes que informen a su médico sobre cualquier nuevo adormecimiento, dolor, cambio de color de la piel o sensibilidad a la temperatura en los dedos de las manos o pies.

Indique a los pacientes que llamen a su médico de inmediato si presentan signos de heridas inexplicables en los dedos de las manos o de los pies mientras toman Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato.

La evaluación clínica adicional (p. ej., derivación a reumatología) puede ser apropiada para ciertos pacientes.

Consideraciones generales

Los prescriptores u otros profesionales de la salud deben informar a los pacientes, sus familias y sus cuidadores sobre los beneficios y riesgos asociados con el tratamiento con metilfenidato y deben aconsejarles sobre su uso apropiado. Hay disponible una Guía del medicamento para el paciente para los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato. El prescriptor o el profesional de la salud debe instruir a los pacientes, sus familias y sus cuidadores para que lean la Guía del medicamento y ayudarlos a comprender su contenido. Los pacientes deben tener la oportunidad de conversar sobre el contenido de la Guía del medicamento y obtener respuestas a cualquier pregunta que puedan tener. El texto completo de la Guía del medicamento se reimprime al final de este documento.

Instrucciones de administración

Se debe informar a los pacientes de que los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato deben tragarse enteros con ayuda de líquidos. Los comprimidos no se deben masticar, dividir ni triturar. El medicamento está contenido en una cápsula no absorbible diseñada para liberar el fármaco de forma controlada. El organismo elimina la cápsula junto con los componentes insolubles del núcleo. Los pacientes no deben preocuparse si ocasionalmente observan algo parecido a un comprimido en las heces.

Conducción u operación de maquinaria pesada

Los estimulantes pueden afectar la capacidad del paciente para operar maquinaria o vehículos potencialmente peligrosos. Se debe advertir a los pacientes en consecuencia hasta que estén razonablemente seguros de que los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato no afectan negativamente su capacidad para participar en tales actividades.

Para obtener más información, llame al 1-800-667-8570.

Fabricado por:

Fabricación de Janssen-Cilag, LLC
Gurabo, Puerto Rico 00778 o
Alza Corp.
Vacaville, CA 95688

Fabricado para:

Patriot Pharmaceuticals, LLC
Horsham, PA 19044

© 2017 Patriot Pharmaceuticals, LLC

GUÍA DEL MEDICAMENTO

Comprimidos de liberación prolongada CII de HCl de metilfenidato (meth-ill-fen-i-date)

Lea la Guía del medicamento que viene con los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato antes de comenzar la administración y cada vez que le renuevan la receta. Es posible que este material contenga información nueva. Esta Guía del medicamento no reemplaza la conversación con su médico acerca del tratamiento de su hijo con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato?

Se ha informado lo siguiente con el uso de HCl de metilfenidato y otros medicamentos estimulantes:

1. Problemas relacionados con el corazón:

- muerte súbita en pacientes que tienen problemas cardíacos o defectos cardíacos,
- accidente cerebrovascular y ataque cardíaco en adultos,
- aumentos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Informe a su médico si tiene o su hijo tiene problemas cardíacos, defectos cardíacos, presión arterial alta o antecedentes familiares de estos problemas.

Su médico debe examinarlo cuidadosamente a usted o a su hijo para detectar problemas cardíacos antes de que comiencen a tomar Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato.

Su médico debe controlar periódicamente su presión arterial y frecuencia cardíaca o las de su hijo durante el tratamiento con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato.

Llame a su médico de inmediato si tiene o su hijo tiene signos de problemas cardíacos como dolor en el pecho, dificultad para respirar o desmayos mientras toman Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato.

2. Problemas mentales (psiquiátricos):

Todos los pacientes

- problemas de comportamiento y pensamiento nuevos o peores,
- enfermedad bipolar nueva o peor,
- comportamiento agresivo u hostilidad nuevo o peor.

Niños y adolescentes

- nuevos síntomas psicóticos (como escuchar voces, creer cosas que no son ciertas, ser desconfiado) o nuevos síntomas maníacos.

Informe a su médico sobre cualquier problema mental que tengan usted o su hijo, o sobre antecedentes familiares de suicidio, enfermedad bipolar o depresión.

Llame a su médico de inmediato si tiene o su hijo tiene síntomas o problemas mentales nuevos o que empeoran mientras toman Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato, especialmente si ven u oyen cosas que no son reales, creen cosas que no son reales o tienen desconfianza.

3. Erecciones prolongadas y dolorosas (priapismo)

Se han producido erecciones dolorosas y prolongadas (priapismo) con metilfenidato. Si desarrolla o su hijo desarrolla priapismo, busque ayuda médica de inmediato. **Debido al potencial de daño duradero, el priapismo debe ser evaluado por un médico de inmediato.**

4. Problemas circulatorios en los dedos de las manos y de los pies

[Vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud]

- los dedos de las manos o de los pies pueden sentirse entumecidos, fríos, dolorosos,
- los dedos de las manos o de los pies pueden cambiar de color de pálido a azul a rojo.

Informe a su médico si tiene o su hijo tiene adormecimiento, dolor,

cambio de color de la piel o sensibilidad a la temperatura en los dedos de las manos o de los pies.

Llame a su médico de inmediato si tiene o su hijo tiene signos de lesiones inexplicables que aparecen en los dedos de las manos o de los pies mientras toma Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato.

¿Qué son los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato?

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato son un medicamento recetado estimulante del sistema nervioso central. **Se utilizan para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).** Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato pueden ayudar a aumentar la atención y disminuir la impulsividad y la hiperactividad en pacientes con TDAH.

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato deben usarse como parte de un programa de tratamiento total para el TDAH que puede incluir orientación u otras terapias.

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato son una sustancia controlada por el gobierno federal (CII) porque se puede abusar de ellas o generar dependencia. Mantenga los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en un lugar seguro para evitar el uso indebido y el abuso. Vender o regalar Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato puede dañar a otras personas y es ilegal.

Dígale a su médico si usted o su hijo han abusado o han sido dependientes del alcohol, medicamentos recetados o drogas ilegales (o tienen antecedentes familiares).

¿Quiénes no deben tomar Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato?

Usted o su hijo no deben tomar Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato si:

- están muy ansiosos, tensos o agitados,
- tienen un problema ocular llamado glaucoma,
- tienen tics o síndrome de Tourette, o antecedentes familiares de síndrome de Tourette. Los tics son movimientos o sonidos repetidos difíciles de controlar,
- están tomando o han tomado en los últimos 14 días un medicamento antidepresivo llamado inhibidor de la monoaminoxidasa o IMAO.
- es alérgico a algún componente de los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato. Consulte el final de esta Guía del medicamento para conocer la lista completa de componentes.

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato no deben usarse en niños menores de 6 años porque no se han estudiado en este grupo de edad.

Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato podrían no ser buenos para usted o su hijo. Antes de comenzar el tratamiento con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato, informe a su médico o al de su hijo acerca de todas las afecciones (o antecedentes familiares), que incluyen:

- problemas cardíacos, defectos cardíacos o presión arterial alta,
- problemas mentales que incluyen psicosis, manía, enfermedad bipolar o depresión,
- tics o síndrome de Tourette,
- convulsiones o ha tenido una prueba de ondas cerebrales anormales (EEG),

- problemas de circulación en los dedos de las manos y los pies,
- problemas de esófago, estómago o intestino delgado o grueso.

Informe a su médico si está o su hija está embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando.

¿Se pueden tomar los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato con otros medicamentos?

Informe al médico sobre todos los medicamentos que toma o su hijo toma, incluidos los recetados y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos naturales. Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato y algunos medicamentos pueden interactuar y provocar diversos efectos secundarios graves. A veces, será necesario ajustar las dosis de otros medicamentos mientras se toma Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato.

Su médico decidirá si los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato se pueden tomar con otros medicamentos.

En especial, informe a su médico si toma o su hijo toma:

- medicamentos antidepresivos, incluidos los IMAO,
- medicamentos para las convulsiones,
- medicamentos diluyentes de la sangre,
- medicamentos para la presión arterial,
- medicamentos para el resfriado o las alergias que contienen descongestivos.

Conozca los medicamentos que usted o su hijo toman. Mantenga una lista de los medicamentos que toma para mostrarle al médico y al farmacéutico.

No comience a tomar ningún medicamento nuevo mientras esté tomando Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato sin antes hablar con su médico.

¿Quiénes deben tomar Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato?

- **Tome los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato según se lo indiquen.** Su médico puede ajustar la dosis hasta que sea la adecuada para usted o su hijo.
- **No mastique, triture ni divida los comprimidos.** Trague los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato enteros con agua u otros líquidos. Informe a su médico si usted o su hijo no pueden tragar los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato enteros. Es posible que sea necesario recetar un medicamento diferente.
- Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato se pueden tomar con o sin alimentos.
- Tome los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato una vez al día por la mañana. Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato son comprimidos de liberación prolongada. Liberan medicamentos en su cuerpo o el de su hijo a lo largo del día.
- Los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato no se disuelven completamente en el cuerpo después de que se haya liberado todo el medicamento. A veces, usted o su hijo pueden notar el comprimido vacío al defecar. Eso es normal.
- De vez en cuando, su médico puede suspender el tratamiento con Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato por un tiempo para verificar los síntomas del TDAH.
- Su médico puede realizar controles periódicos de la sangre, el corazón y la presión arterial mientras toma Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato. Se debe controlar la altura y el peso de los niños con frecuencia mientras toman Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato. El tratamiento con Comprimidos de liberación

prolongada de HCl de metilfenidato puede interrumpirse si se detecta algún problema durante estos controles.

- **Si usted o su hijo toman demasiados Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato o sufren una sobredosis, llame a su médico o al centro de control de intoxicaciones de inmediato o consiga tratamiento de emergencia.**

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato?

Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato?” para obtener información sobre problemas cardíacos y mentales informados.

Otros efectos secundarios graves incluyen:

- ralentización del crecimiento (altura y peso) en los niños,
- convulsiones, principalmente en pacientes con antecedentes de convulsiones,
- cambios en la vista o visión borrosa,
- bloqueo del esófago, estómago, intestino delgado o grueso en pacientes que ya tienen un estrechamiento en cualquiera de estos órganos.

Los efectos secundarios más frecuentes son los siguientes:

- falta de apetito
- dolor de cabeza
- sequedad de boca
- náuseas
- problemas para dormir
- ansiedad
- mareos
- pérdida de peso
- dolor de estómago,
- irritabilidad
- transpiración aumentada.

Los estimulantes pueden afectar su capacidad o la de su hijo para operar maquinaria o vehículos potencialmente peligrosos. Usted, o su hijo, debe tener cuidado hasta estar razonablemente seguros de que los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato no afectan negativamente su capacidad o la de su hijo para participar en tales actividades.

Hable con su médico si tiene o su hijo tiene efectos secundarios molestos o que no desaparecen.

Esta no es una lista completa de los efectos secundarios posibles. Para obtener más información, pregunte al médico o farmacéutico.

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

También puede informar efectos secundarios a Patriot Pharmaceuticals, LLC al 1-800-667-8570.

¿Cómo debo guardar los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato?

- Guarde los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato en un lugar seguro a temperatura ambiente, de 15 a 30 °C (de 59 a 86 °F). Proteja contra la humedad.
- **Mantenga los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Información general sobre los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines distintos a los enumerados en una Guía del medicamento. No use Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato para una afección para la que no fueron recetados. No administre Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato a otras personas, aun cuando tengan la misma afección. Puede dañarlas y es ilegal.

En esta Guía del medicamento se resume la información más importante sobre Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar al médico o farmacéutico información sobre Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato que se redactó para profesionales de atención médica. Para obtener más información sobre los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato llame al 1-800-667-8570.

¿Cuáles son los componentes de los Comprimidos de liberación prolongada de HCl de metilfenidato?

Componente activo: HCl de metilfenidato

Componentes inactivos: butilhidroxitolueno, cera de carnaúba, acetato de celulosa, hipromelosa, lactosa, ácido fosfórico, poloxámero, polietilenglicol, óxidos de polietileno, povidona, propilenglicol, cloruro de sodio, ácido esteárico, ácido succínico, óxidos de hierro sintéticos, dióxido de titanio y triacetina.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Fabricado por:

Janssen-Cilag Manufacturing, LLC

Gurabo, Puerto Rico 00778 o

Alza Corp.

Vacaville, CA 95688

Fabricado para:

Patriot Pharmaceuticals, LLC

Horsham, PA 19044

Revisado: junio de 2017

cp-265316v1