



## Alerta Farmacovigilancia

### **Preparaciones de metilfenidato de liberación prolongada: precaución en Reino Unido al cambiar de producto debido a las diferencias en las formulaciones.**

Br. Guillermo Morinelli, Dra. Florencia Galarraga

La alerta fue emitida el 22 de setiembre del 2022 por la agencia reguladora de medicamentos y productos sanitarios de Reino Unido (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency en inglés).<sup>1</sup>

Metilfenidato (ATC: N06BA04) es un psicofármaco estimulante del sistema nervioso central. Su mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, pero se cree que bloquea la recaptación de las monoaminas noradrenalina y dopamina, a la vez que aumenta la liberación de las mismas. Está indicado según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños mayores de 6 años y adolescentes en los que otras medidas han sido insuficientes.<sup>2</sup>

La alerta advierte a los profesionales de la salud que tengan precaución al intercambiar formulaciones de liberación prolongada de metilfenidato. Esto se debe a las distintas propiedades farmacocinéticas que existen entre las formulaciones comerciales de metilfenidato y sus respectivas instrucciones de uso. Las formulaciones de metilfenidato de liberación prolongada contienen un componente de liberación inmediata y otra porción de liberación prolongada, siendo el resultado una liberación "bifásica" del fármaco. Esta no es equivalente entre los medicamentos disponibles en el mercado, en parte debido a las diferentes proporciones del componente de liberación inmediata y prolongada.

En Uruguay, los comprimidos de metilfenidato de liberación prolongada pertenecen a las siguientes marcas comerciales con sus respectivas dosis: Concerta® (18 y 36 mg), Ritalin LA® (20 y 30 mg) y Rubifen® (20mg).<sup>3</sup>

Existen trabajos que comparan las distintas marcas comerciales de metilfenidato de acción prolongada, tanto desde el punto de vista farmacocinético como desde el de la eficacia clínica.

Tres estudios evaluaron la bioequivalencia de las formulaciones de metilfenidato de acción prolongada con Concerta®. En cada uno, se consideró que la bioequivalencia estaba presente si el intervalo de confianza del 90% (IC) de la relación de las dos formulaciones de metilfenidato en comparación estaba dentro del 80-125%. Ni Equasim XL® ni Ritalin LA® mostraron bioequivalencia con Concerta®. Biphentin® si tuvo un área bajo la curva biosimilar a



Concerta®, aunque presentaron diferencias significativas en cuanto a C máx, también se encontró que lograba sus concentraciones máximas en un tiempo significativamente mayor que otras formulaciones.

Otro estudio comparó las marcas comerciales Medikinet® y Ritalin LA®, encontrando que la presencia de alimentos afecta la biodisponibilidad de la primera pero no la segunda. Medikinet no demostró bioequivalencia cuando fue comparado con Equasym XL®, mientras que Focalin XR® sí demostró su bioequivalencia frente a Ritalin LA®.<sup>5,6,7,8,9,10,11</sup> A partir de todos estos estudios se desprende que las distintas formulaciones de metilfenidato, en general, no presentan bioequivalencia.

Al analizarlo desde el punto de vista clínico, estudios llevados a cabo en escuelas compararon diversas formulaciones de metilfenidato de acción prolongada, evaluando niños utilizando diversos scores sobre el rendimiento escolar. Estos observaron diferencias en el control de los síntomas en los distintos momentos del día según la marca comercial de metilfenidato. Por ejemplo, Ritalin LA® demostró un mejor control sintomático que Concerta® en las 4 primeras horas después del uso, medido por el score de atención SKAMP ( $p=0.015$ ), puntaje en pruebas de matemática ( $p=0.026$ ), entre otros indicadores. Otra observación importante fue que el control de síntomas estuvo asociado al perfil farmacocinético de las marcas comerciales, siendo aquellas que lograban mayor concentración las que lograban un mejor control de los síntomas.<sup>12,13</sup>

El consumo de metilfenidato es importante en nuestro país, presentando este niveles mayores a otros países de la región, siendo la dosis diaria por cada mil habitantes de 0.70 en 2016, según datos del Ministerio de Salud Pública<sup>14</sup>.

Metilfenidato debe ser prescrito exclusivamente por psiquiatras y neuropediatras, con receta de estupefaciente (receta naranja). Como principio activo no está incluido entre los medicamentos que se puede prescribir por nombre comercial. A la vista de estos datos, y considerando que no se puede asegurar la bioequivalencia ni la intercambiabilidad entre formulaciones de liberación modificada, es importante recordar que ante cambio de marca comercial de una liberación modificada de metilfenidato es posible hallar variaciones en la respuesta terapéutica observada.<sup>14-17</sup>

Las recomendaciones a los prescriptores, por tanto, incluyen:

- Seguir las recomendaciones de dosificación específicas para cada formulación según ficha técnica
- Si se considera o se debe cambiar a otra preparación de acción prolongada: consultar con el paciente y/ o sus cuidadores para discutir las razones de esto y los posibles



cambios que pueden experimentar en el manejo de los síntomas y los efectos secundarios.

- Reiterar las instrucciones de uso de la formulación prescrita.
- Prescribir las formulaciones de metilfenidato de acción prolongada especificando además del nombre genérico, el nombre comercial
- Informar cualquier sospecha de reacción adversa a medicamentos.

En suma, la alerta de la MHRA recomienda que la elección de marca comercial debe ser explicitada y se recomienda, una vez alcanzado el control sintomático, mantener a los pacientes bajo la misma marca con el mismo régimen terapéutico. La evidencia analizada apoya esta conclusión, dadas las diferencias farmacocinéticas y de eficacia clínica entre las distintas marcas comerciales. Aún así, hacen falta estudios que permitan comparar directamente una mayor cantidad de formulaciones de metilfenidato.

En nuestro país, ya que metilfenidato se debe prescribir por nombre genérico, se podría realizar una receta médica siguiendo la reglamentación nacional con el nombre genérico, dosis, intervalo y forma de liberación, pero seguido del nombre comercial con el fin de intentar evitar estas potenciales diferencias farmacocinéticas.

*En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:*

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

## Bibliografía

1. Gov.UK. (2021). Methylphenidate long-acting modified-release preparations: caution if switching between products due to differences in formulations. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/methylphenidate-long-acting-modified-release-preparations-caution-if-switching-between-products-due-to-differences-in-formulations> [Recuperado el 2 de enero del 2023]
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (Septiembre, 2022). FICHA TÉCNICA CONCERTA 18 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA. CIMA. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65148/FT\\_65148.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65148/FT_65148.html) [Accedido el 2 de enero, 2023].
3. Ministerio de Salud Pública del Uruguay. Listado de Medicamentos. <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>. [Acceso el 2023-02-20].



4. Gonzalez MA, Pentikis HS, Anderl N, Benedict MF, DeCory HH, Dirksen SJ, 37. Hatch SJ: Methylphenidate bioavailability from two extended-release formulations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002, 40:175–184.
5. Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS, DeVane CL, Pestreich L, Lee J, Wang Y, Muniz R: Pharmacokinetics of methylphenidate after oral administration of two modified-release formulations in healthy adults. *Clin Pharmacokinet* 2003, 42:393–401.
6. Modi NB, Lindemulder B, Gupta SK: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of an oral once-a-day osmotic controlled-release OROS (methylphenidate HCl) formulation. *J Clin Pharmacol* 2000, 40:379–388.
7. Pierce D, Katic A, Buckwalter M, Webster K: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of methylphenidate administered as methylphenidate transdermal system or osmotic-release oral system methylphenidate to children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2010, 30:554–564.
8. Reiz JL, Donnelly GA, Michalko K: Comparative bioavailability of single-dose methylphenidate from a multilayer-release bead formulation and an osmotic system: a two-way crossover study in healthy young adults. *Clin Ther* 2008, 30:59–69.
9. Haessler F, Tracik F, Dietrich H, Stammer H, Klatt J: A pharmacokinetic study of two modified-release methylphenidate formulations under different food conditions in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008, 46:466–476.
10. Schutz H, Fischer R, Grossmann M, Mazur D, Leis HJ, Ammer R: Lack of bioequivalence between two methylphenidate extended modified release formulations in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009, 47:761–769
11. Tuerck D, Wang Y, Maboudian M, Wang Y, Sedek G, Pommier F, Appel-Dingemans S: Similar bioavailability of dexamethylphenidate extended (bimodal) release, dexamethylphenidate immediate release and racemic methylphenidate extended (bimodal) release formulations in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007, 45:662–668.
12. Lopez F, Silva R, Pestreich L, Muniz R: Comparative efficacy of two once daily methylphenidate formulations (Ritalin LA and Concerta) and placebo in children with attention deficit hyperactivity disorder across the school day. *Paediatr Drugs* 2003, 5:545–555.
13. Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, Kollins S, Nguyen AS, DeCory HH, Hirsch Dirksen SJ, Hatch SJ: A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the COMACS Study). *Pediatrics* 2004, 113:e206–e216.
14. Plá A, García A, González H, Ferrari C, Olmedo M, Rodríguez J, Castellano L, Demassi P, Furtado F, Couture E. Caracterización del Consumo de Metilfenidato en Uruguay. Ministerio de Salud Pública. 2017 [recabado el 2023 Feb 17]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/document>



# BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Volumen 14 No.1

Marzo 2023

Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

[os/publicaciones/2014-2016%20-%20Informe%20%20Metilfenidato%20-%20accesible\\_0.pdf.](#)

15. Decreto 318/002. "Establecimientos farmacéuticos dispensación de medicamentos. Regulación en la prescripción de medicamentos. Profesionales médicos y odontólogos." de 26 de Agosto de 2002.

16. Decreto N° 265/006. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/265-2006#:~:text=Las%20Instituciones%20y%20Servicios%20deber%C3%A1n,el%20Ministerio%20de%20Salud%20P%C3%BAblica.>

17. Decreto N° 12/007 Aprobación de las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de bioequivalencia contenidas en el documento "intercambiabilidad de medicamentos Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/12-2007>