

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rubifen Retard 60 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 51,9 mg de metilfenidato como 60 mg de metilfenidato hidrocloreuro.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación modificada.

Cápsula de gelatina dura opaca (tamaño 0) con tapa de color marfil y cuerpo blanco con la impresión "60" con tinta negra, conteniendo pellets de color blanco o blanquecino. Longitud de la cápsula: 21,7 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### **Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH)**

El metilfenidato está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años y adultos cuando otras medidas han demostrado ser insuficientes por sí mismas.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un especialista en trastornos del comportamiento en niños, un psiquiatra especializado en niños y adolescentes o un psiquiatra.

##### **Consideraciones diagnósticas especiales para el TDAH en niños**

El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios DMS o las directrices de la ICD y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas.

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

Un programa de tratamiento completo generalmente incluye tanto medidas psicológicas, educacionales y sociales como farmacoterapia y pretende estabilizar a los niños que padecen un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir historia crónica de dificultad para prestar atención, fácilmente distraíbles, inestabilidad emocional, impulsividad, hiperactividad de moderada a severa, signos neurológicos menores y electroencefalograma (EEG) anormal. La capacidad de aprendizaje puede o no deteriorarse.

El tratamiento con metilfenidato no está indicado para todos los niños con TDAH y la decisión de usar el

fármaco debe estar basada en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad.

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

### **Consideraciones diagnósticas especiales para el TDAH en adultos**

El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios DMS o las directrices de la ICD y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente.

Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Los adultos con TDAH presentan patrones de síntomas caracterizados por inquietud, impaciencia y estado distraído. Síntomas como la hiperactividad tienden a disminuir a medida que aumenta la edad, posiblemente por la adaptación, el desarrollo neurológico y la automedicación. Los síntomas de falta de atención se hacen más patentes y afectan en mayor medida a los adultos con TDAH. El diagnóstico en adultos debe incluir una entrevista estructurada al paciente para determinar los síntomas actuales. La existencia de TDAH en la infancia es un requisito y debe determinarse retrospectivamente (por historiales de los pacientes o, si no están disponibles, mediante entrevistas apropiadas y estructuradas). Es conveniente contar con la corroboración de una tercera persona, y Rubifen Retard no se debe iniciar cuando la verificación de los síntomas de TDAH en la infancia es incierta. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas. La decisión de utilizar un estimulante en adultos se debe basar en una evaluación rigurosa, y el diagnóstico debe incluir la alteración funcional moderada o grave en al menos 2 ámbitos (por ejemplo, actividad social, académica y/o laboral), que afecta a varios aspectos de la vida del individuo.

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

### Posología

**El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un especialista en trastornos del comportamiento en niños, un psiquiatra especializado en niños y adolescentes o un psiquiatra.**

### Selección pretratamiento:

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

### Control continuo:

Se deben controlar continuamente el crecimiento (en niños/adolescentes), peso (en adultos), y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección 4.4).

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

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

#### Ajuste de dosis

Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato. El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible. El ajuste de dosis en adultos puede iniciarse con 20 mg.

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

La fórmula específica de Rubifen Retard simula la administración dos veces al día de una formulación de metilfenidato de liberación inmediata. Aproximadamente el 50% de la cantidad total del principio activo está disponible en su forma de liberación inmediata, mientras que el 50% restante se libera al cabo de aproximadamente 4 horas.

Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el tratamiento.

Si se observa un empeoramiento de los síntomas o aparecen otros efectos adversos, se debe reducir la dosis o si fuese necesario, suspender la administración.

Hay que utilizar la pauta de administración apropiada para conseguir un control satisfactorio de los síntomas con la dosis diaria más baja.

Rubifen Retard no debe tomarse demasiado tarde por la mañana, ya que puede causar alteraciones del sueño.

La dosis debe ajustarse individualmente, en función de las necesidades y las respuestas del paciente. Para el tratamiento del TDAH, se debe elegir el momento de administración de manera que coincida con los períodos de mayor estrés académico, conductual o social.

#### Niños (a partir de 6 años)

Rubifen Retard se administra por vía oral una vez al día por la mañana. La dosis inicial recomendada de Rubifen Retard es de 20 mg.

Si en opinión del médico es apropiado el uso de una dosis inicial más baja, el paciente deberá iniciar el tratamiento con 10 mg; como alternativa, se recomienda comenzar con una dosis convencional de 10 mg de metilfenidato de acción rápida y aumentar continuamente siguiendo las recomendaciones para esta formulación. La dosis diaria máxima de metilfenidato es de 60 mg.

Si el efecto del medicamento desaparece demasiado rápido a última hora de la tarde, puede reaparecer la alteración del comportamiento y/o incapacidad para dormir. Una pequeña dosis de metilfenidato de liberación inmediata a última hora del día puede ayudar a solventar este problema.

En ese caso, se puede plantear que el control adecuado de los síntomas requiere una pauta de administración de metilfenidato de liberación inmediata dos veces al día.

Deben considerarse los pros y los contras de una dosis pequeña de metilfenidato de liberación inmediata frente a las alteraciones del sueño.

Se debe interrumpir el tratamiento con metilfenidato de acción prolongada si se requiere una dosis adicional de metilfenidato de liberación inmediata a última hora del día, a menos que esta misma dosis adicional también se precise a la hora del desayuno o el almuerzo.

#### Adultos

Rubifen Retard se administra por vía oral una vez al día, normalmente por la mañana. La hora de la toma puede adaptarse a las necesidades de cada paciente, si bien no debe ser a una hora demasiado tardía por la

mañana para evitar trastornos del sueño. El ajuste de dosis debe hacerse individualmente. El ajuste de dosis en adultos puede iniciarse con 20 mg. Se debe emplear la pauta que ofrezca un control satisfactorio de los síntomas con la dosis diaria total más baja. Para el tratamiento del TDAH en adultos, se debe utilizar únicamente la formulación de liberación modificada de metilfenidato. No se debe superar la dosis diaria máxima de 80 mg.

### **Pacientes que empiezan a tomar metilfenidato (ver sección 5.1)**

La dosis inicial recomendada de Rubifen Retard en pacientes que no toman metilfenidato actualmente es de 20 mg una vez al día. La dosis de Rubifen Retard puede ajustarse a intervalos semanales en incrementos de 20 mg en adultos. Para dosis más bajas o incrementos más pequeños, puede haber diferentes presentaciones disponibles de Rubifen Retard u otros medicamentos que contienen metilfenidato.

### **Pacientes que pasan del tratamiento con metilfenidato para niños a adultos**

El tratamiento puede continuarse a la misma dosis diaria. Si el paciente ha recibido anteriormente una formulación de liberación inmediata, hay que hacer la conversión apropiada a la dosis recomendada de Rubifen Retard (ver a continuación "Cambio del tratamiento del paciente a Rubifen Retard").

### **Evaluación periódica del tratamiento en el TDAH**

Para evaluar el estado del paciente, hay que suspender la administración de Rubifen Retard de forma periódica. Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el fármaco. El tratamiento puede reanudarse según convenga para controlar los síntomas del TDAH.

No se debe, ni es necesario, tomar este medicamento de por vida. Cuando se emplea en niños con TDAH, es habitual interrumpir el tratamiento durante o después de la pubertad.

### Administración mediante vertido del contenido de la cápsula sobre alimentos

Para facilitar la toma, las cápsulas de liberación modificada pueden abrirse con cuidado para verter el granulado sobre comida blanda (por ejemplo, compota de manzana). La comida no debe calentarse, pues esto podría afectar a las propiedades especiales de liberación modificada de esta formulación. La mezcla de medicamento y comida debe consumirse inmediatamente. La mezcla de medicamento y comida no debe conservarse para un uso posterior. El contenido de la cápsula vertido sobre la comida (por ejemplo, compota de manzana) no debe masticarse ni triturarse.

### Cambio del tratamiento del paciente a Rubifen Retard

Rubifen Retard, administrado en una única dosis, aporta una exposición global (AUC) de metilfenidato comparable con la misma dosis total de metilfenidato de liberación inmediata administrado dos veces al día.

En pacientes que reciben metilfenidato dos veces al día, la dosis recomendada de Rubifen Retard debe ser igual a la dosis diaria total de la formulación de liberación inmediata, sin superar una dosis total de 60 mg en niños y 80 mg en adultos. En la Tabla 1 se muestra la dosis recomendada de Rubifen Retard para pacientes que cambian de una formulación de liberación inmediata o una formulación de liberación modificada a Rubifen Retard:

**Tabla 1**

<b>Dosis previa de metilfenidato</b>	<b>Dosis recomendada de Rubifen Retard</b>
5 mg de metilfenidato dos veces al día	10 mg de metilfenidato de liberación modificada una vez al día
10 mg de metilfenidato dos veces al día	20 mg de metilfenidato de liberación modificada una vez al día

15 mg de metilfenidato dos veces al día	30 mg de metilfenidato de liberación modificada una vez al día
20 mg de metilfenidato dos veces al día	40 mg de metilfenidato de liberación modificada una vez al día
30 mg de metilfenidato dos veces al día	60 mg de metilfenidato de liberación modificada una vez al día

Para otras pautas de metilfenidato, siga el criterio de su médico a la hora de seleccionar la dosis inicial. La dosis de Rubifen Retard para el tratamiento del TDAH puede ajustarse a intervalos semanales en incrementos de 10 mg.

La dosis máxima diaria de metilfenidato es de 60 mg para el tratamiento del TDAH en niños y 80 mg para el tratamiento del TDAH en adultos.

Se debe emplear la pauta que logre un control satisfactorio de los síntomas con la dosis diaria total más baja.

#### Uso a largo plazo (más de 12 meses)

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

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

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

#### Adultos

Solamente Rubifen Retard cápsulas duras de liberación modificada está autorizado para su uso en adultos con TDAH. No se han establecido la seguridad y eficacia de otras formulaciones de metilfenidato en este grupo de edad.

#### Grupos de pacientes especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se han evaluado la seguridad y eficacia en pacientes con TDAH mayores de 60 años.

##### *Insuficiencia hepática*

Metilfenidato no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe administrar con precaución en estos pacientes.

##### *Insuficiencia renal*

Metilfenidato no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal. Se debe administrar con precaución

en estos pacientes.

#### *Niños menores de 6 años*

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

#### Forma de administración

Rubifen Retard (cápsulas duras de liberación modificada) se administra por vía oral una vez al día por la mañana.

Rubifen Retard puede administrarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras o bien pueden administrarse vertiendo el contenido de la cápsula sobre una pequeña cantidad de comida (ver instrucciones específicas más adelante).

Las cápsulas de Rubifen Retard no deben triturarse, masticarse ni dividirse.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Glaucoma
- Feocromocitoma
- Durante el tratamiento con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO), o en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos, por el riesgo de una crisis hipertensiva (ver sección 4.5.)
- Hipertiroidismo o Tirotoxicosis
- Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, anorexia nerviosa/trastornos de anorexia, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de humor graves, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/trastorno límite de la personalidad
- Diagnóstico o antecedentes de trastorno bipolar (afectivo) grave y episódico (Tipo I) (que no está bien controlado)
- Trastornos cardiovasculares preexistentes incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina de pecho, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la disfunción de los canales iónicos)
- Trastornos cerebrovasculares preexistentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares, incluyendo vasculitis o apoplejía.

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

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

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

La seguridad y eficacia de la utilización de metilfenidato a largo plazo no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados en niños y adolescentes. La seguridad de la utilización de metilfenidato a largo plazo no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados en adultos.

El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses), de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y

vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia.

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

#### Uso en pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Esta formulación de liberación modificada no se ha evaluado en pacientes con TDAH mayores de 60 años.

#### Uso en niños menores de 6 años

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

#### Estado cardiovascular

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

El análisis de los datos de ensayos clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma frecuente cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mmHg respecto a los del grupo control. Los cambios en los valores de presión arterial diastólica y sistólica también se observaron en los datos de los ensayos clínicos de pacientes adultos con TDAH. No obstante, estos cambios fueron menores en comparación con los niños y adolescentes (unos 2-3 mmHg respecto a los del grupo control). Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes, aunque no puede descartarse la posibilidad de complicaciones clínicas como resultado de los efectos observados en los datos de los ensayos clínicos. **Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes cuyo estado médico subyacente podría verse afectado por el aumento en la presión arterial o la frecuencia cardíaca.** Ver sección 4.3 para los estados en los que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Ver sección 5.1, en el subtítulo "TDAH en adultos".

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

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

**Muerte súbita y anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardíacos graves**  
Se ha notificado muerte súbita en niños, algunos de los cuales tenían anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves asociados al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales. Aunque algunos problemas cardíacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en pacientes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, u otros problemas cardíacos

graves que puedan suponer un aumento de la vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante.

### Mal uso y acontecimientos cardiovasculares

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

### Trastornos cerebrovasculares

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

La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y el resultado inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada del metilfenidato y un rápido inicio de tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar este diagnóstico en cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas neurológicos que encajen con un cuadro de isquemia cerebral durante el tratamiento con metilfenidato. Estos síntomas pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria.

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

### Trastornos psiquiátricos

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

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

#### *Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniáticos preexistentes*

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

#### *Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maníacos*

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

#### *Comportamiento agresivo u hostil*

El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta posológica

en los pacientes que presenten cambios de comportamiento, teniendo en cuenta que podrían ser apropiados aumentos o disminuciones en la dosis. Se puede considerar la interrupción del tratamiento.

### *Tendencia suicida*

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

### *Tics*

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

### *Ansiedad, agitación o tensión*

El metilfenidato está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión preexistentes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se deben hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe **controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

### *Formas de trastorno bipolar*

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

### Crecimiento

Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños. Se han notificado disminuciones del peso en adultos en tratamiento con metilfenidato de liberación modificada.

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

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

### Convulsiones

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

#### Abuso, mal uso y tráfico

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

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

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

Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta de opositorista-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar comórbidos), antes o durante el abuso de sustancias cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes pueden aumentarse la dosis por su propia iniciativa.

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

#### Retirada

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

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

#### Fatiga

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

#### Elección de la formulación de metilfenidato

La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato, debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto. Para el tratamiento del TDAH en adultos, solamente debe utilizarse la formulación de Rubifen Retard en cápsulas duras de liberación modificada.

#### Dopaje

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

#### Insuficiencia renal o hepática

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

#### Efectos hematológicos

La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. Los pacientes que precisan tratamiento a largo plazo se deben vigilar cuidadosamente y realizarse hemogramas completos, fórmulas leucocitarias y recuentos de trombocitos periódicamente. En caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluyendo aquellas que indiquen trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

### Priapismo

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

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

### Interacción farmacocinética

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

Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros d- y l- de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Sin embargo, se han notificado casos que indican que el metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivos (como el fenobarbital, la fenitoína o la primidona) y algunos antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

### Interacciones farmacodinámicas

#### *Fármacos antihipertensivos*

El metilfenidato puede disminuir la eficacia de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión.

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

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

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

#### *Uso con alcohol*

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los fármacos psicoactivos, como metilfenidato. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento. En caso de concentraciones de alcohol muy elevadas, el perfil cinético puede cambiar hacia un patrón más de tipo liberación inmediata.

#### *Uso con anestésicos halogenados*

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

#### *Uso con agonistas alfa-2 de acción central (por ejemplo, clonidina)*

Se han notificado efectos adversos graves, incluyendo muerte súbita con el uso concomitante con clonidina. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa-2 de acción central.

#### *Uso con fármacos dopaminérgicos*

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

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

#### Embarazo

Los datos de un estudio de cohorte, con un total aproximado de 3.400 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas totales. Se observó un pequeño aumento en la aparición de malformaciones cardíacas (riesgo relativo ajustado combinado, 1,3; IC del 95 %, 1,0-1,6), correspondiente a 3 lactantes más nacidos con malformaciones cardíacas congénitas por cada 1.000 mujeres que reciben metilfenidato durante el primer trimestre del embarazo, comparado con embarazos no expuestos.

Se han notificado casos de toxicidad cardiorrespiratoria neonatal, específicamente taquicardia fetal y dificultad respiratoria mediante informes de casos espontáneos.

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

No se recomienda la utilización de metilfenidato durante el embarazo, a menos que se haya tomado una decisión clínica que implique que un retraso en el tratamiento pueda suponer un riesgo mayor para el embarazo.

#### Lactancia

Se ha encontrado metilfenidato en la leche materna de una mujer tratada con metilfenidato.

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

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

#### Fertilidad

Se carece de datos en humanos sobre el efecto de metilfenidato en la fertilidad. En estudios en animales no

se han observado efectos clínicamente relevantes sobre la fertilidad.

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

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

#### 4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos e informes de casos espontáneos posteriores a la comercialización de Rubifen Retard y los que se han notificado con otras formulaciones de hidrocloreuro de metilfenidato. Si las frecuencias de las reacciones adversas de Rubifen Retard y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos.

La tabla se basa en datos recopilados en niños, adolescentes y adultos.

Frecuencias:

Muy frecuentes (≥1/10)

Frecuentes (≥1/100 a <1/10) Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)

Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)

Muy raras (<1/10.000)

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

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis	Gastroenteritis (3)			
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo					Anemia, leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad tales como edema angioneurótico,			

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
			reacciones anafilácticas, inflamación auricular, trastornos bullosos, enfermedad exfoliativa, urticaria, prurito (1), picores y erupciones (1)			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición (1)	Disminución del apetito (2)	Anorexia, reducción moderada del aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños (1)				
Trastornos psiquiátricos (1)	Insomnio, nerviosismo	Labilidad afectiva, agresividad (1), agitación (1), ansiedad (1), depresión (1), irritabilidad, comportamiento anormal (2), trastorno del sueño (2), libido disminuida (3), crisis de angustia (3), estrés (3), bruxismo (4)	Trastornos psicóticos (1), alucinaciones auditivas, visuales y táctiles (1), ira, ideación suicida (1), alteración del humor, cambios del estado de ánimo, inquietud, deseos de llorar, tics (1), empeoramiento de tics preexistentes del síndrome de Tourette (1), hipervigilancia, tensión (3)	Manía (1), desorientación, trastornos de la libido	Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado) (1), estado de ánimo deprimido transitorio (1), pensamientos anormales, apatía, comportamientos repetitivos, prestar excesiva atención	Delirios (1), trastornos del pensamiento (1), estado confusional, dependencia, logorrea
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Temblor (2), mareos, disquinesia, hiperactividad psicomotora, somnolencia	Sedación, acatisia (3)		Convulsiones, movimientos coreoatetoides, déficit neurológico isquémico reversible, síndrome neuroléptico maligno (SNM; los reportes estaban poco documentados y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos, así que el papel de metilfenidato no está claro.)	Trastornos cerebrovasculares (1) (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), convulsiones de gran mal (1), migraña, disfemia
Trastornos de la visión			Diplopía, visión borrosa	Dificultades de acomodación visual, midriasis, deterioro visual		

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos (1)		Arritmia, palpitaciones, taquicardia	Dolor torácico	Angina de pecho	Parada cardíaca, infarto de miocardio	Taquicardia supraventricular, bradicardia, extrasístoles ventriculares, extrasístoles
Trastornos vasculares (1)		Hipertensión, frialdad periférica (2)			Arteritis cerebral y/u oclusión, fenómeno de Raynaud	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, dolor faringolaríngeo, disnea (2)				Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (2), boca seca (2)	Dolor abdominal, diarrea, molestias en el estómago, vómitos, dispepsia (3), dolor dental (3) (éstos generalmente aparecen al principio del tratamiento y se pueden aliviar comiendo algo)	Estreñimiento			
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas		Función hepática anormal, incluyendo coma hepático	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis (2), alopecia, prurito, erupción, urticaria	Edema angioneurótico, enfermedades ampollosas, enfermedades exfoliativas	Erupción macular, eritema	Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupción fija medicamentosa	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia	Mialgia, sacudidas musculares, tirantez muscular (3)		Calambres musculares	Trismus (4)
Trastornos renales y urinarios			Hematuria			Incontinencia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Ginecomastia		Disfunción eréctil, priapismo, aumento de las erecciones y erecciones prolongadas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia, retraso en el crecimiento durante el uso prolongado en niños (1), sensación de inquietud (3), fatiga (2), sed (3)			Muerte cardíaca súbita (1)	molestia en el pecho, hiperpirexia

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias		Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardíaco (generalmente aumento) (1), peso disminuido (1)	Soplo cardíaco (1), enzimas hepáticas elevadas		Fosfatasa alcalina en sangre aumentada, bilirrubina en sangre elevada, recuento de plaquetas disminuido, recuento de leucocitos anormal	

- (1) Ver sección 4.4.
- (2) Reacciones adversas al medicamento de ensayos clínicos en pacientes adultos que se notificaron con una frecuencia más elevada que en niños y adolescentes.
- (3) Reacciones adversas al medicamento de ensayos clínicos en pacientes adultos que no se notificaron en niños y adolescentes.
- (4) Según la frecuencia calculada en estudios de TDAH en adultos (no se notificaron casos en estudios pediátricos)

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

#### **4.9. Sobredosis**

La liberación prolongada de metilfenidato de esta formulación se debe tener en cuenta al tratar a pacientes con sobredosis.

#### Signos y síntomas

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

#### Gestión de la sobredosis

A la hora de tratar una sobredosis, los médicos deben tener en cuenta que al cabo de aproximadamente cuatro horas tras la administración de la cápsula se produce una segunda liberación de metilfenidato de Rubifen Retard.

El tratamiento consiste en proporcionar las medidas de apoyo apropiadas y tratamiento sintomático de los efectos potencialmente mortales, como la hipertensión, las arritmias cardíacas o las convulsiones. Según la mayoría de las guías actuales para el tratamiento de los síntomas de sobredosis, el médico debe consultar al centro de información toxicológica local o una publicación reciente sobre toxicología.

#### Tratamiento

No hay un antídoto específico para la sobredosis de metilfenidato.

El tratamiento consiste en proporcionar las medidas de apoyo apropiadas.

Se debe proteger al paciente para evitar que se autolesione y de los estímulos externos que pudieran agravar la sobreestimulación ya presente. Si los signos y síntomas no son demasiado graves y el paciente está consciente se puede evacuar el contenido del estómago provocando el vómito o por lavado gástrico. Antes de realizar el lavado gástrico, se deben controlar la agitación y las convulsiones, si las hay, y proteger la vía aérea. Otras medidas de detoxificación del intestino comprenden la administración de carbón activado y de un catártico. En caso de intoxicación grave, se debe administrar una dosis cuidadosamente ajustada de una benzodiazepina antes del realizar el lavado gástrico.

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

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, psicoestimulantes utilizados para el TDAH y nootrópicos, simpaticomiméticos de acción central, código ATC: N06BA04

Rubifen Retard es un racemato que consiste en una mezcla en proporción 1:1 de d-metilfenidato y l-metilfenidato.

#### Mecanismo de acción

Metilfenidato, el principio activo de Rubifen Retard, es un psicoestimulante con un efecto más destacado sobre las actividades mentales que en las actividades motoras. Su mecanismo de acción en el hombre no se ha dilucidado completamente, si bien se cree que sus efectos estimulantes se deben a una inhibición de la recaptación de dopamina en el cuerpo estriado, sin desencadenar la liberación de dopamina. El mecanismo por el cual el metilfenidato ejerce sus efectos mentales y conductuales en niños no se ha establecido claramente, y no disponemos de datos concluyentes que muestren la relación entre estos efectos y el estado del sistema nervioso central.

El d-isómero es farmacológicamente más activo que el l-isómero.

Se evaluó el efecto del tratamiento con 40 mg de hidrocloreuro de dexmetilfenidato -el enantiómero dextrógiro farmacológicamente activo de la formulación de metilfenidato de liberación modificada- en el intervalo QT/QTc en 75 voluntarios sanos. La prolongación media máxima de los intervalos QTcF de todos los puntos de observación ajustados por el tiempo en comparación con el placebo fue inferior a 5 ms, y el límite superior del intervalo de confianza del 90% fue inferior a 10 ms. El valor fue inferior al umbral de relevancia clínica y no hubo una relación de exposición-respuesta evidente.

#### Ensayos clínicos

El metilfenidato se ha utilizado durante más de 40 años en el tratamiento del TDAH. Su eficacia en el tratamiento del TDAH está bien establecida. Además de mejorar los principales síntomas del TDAH, el metilfenidato también mejora el comportamiento asociado a esta afección, como la disminución del rendimiento académico y la actividad social.

Los estudios publicados han demostrado que la formulación de metilfenidato de liberación modificada mejora significativamente la somnolencia diurna y la cataplejía.

## TDAH en niños

La formulación de metilfenidato de liberación modificada se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y controlado con placebo en el que participaron 134 niños de entre 6 y 12 años que cumplían los criterios DSM-IV para el trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH). Estos recibieron una única dosis de la formulación de metilfenidato de liberación modificada por la mañana de entre 10 - 40 mg/día, o bien el placebo, durante 2 semanas. La dosis óptima para cada paciente se determinó en la fase de ajuste de dosis del estudio previo a la aleatorización.

La variable principal de eficacia fue el cambio entre la puntuación inicial y final de las escalas ADHD/DSM-IV para la subescala para profesores (CADS-T). La subescala CADS-T evalúa los síntomas de hiperactividad y falta de atención. El análisis de la variable principal de eficacia demostró una diferencia significativa en el tratamiento a favor de la formulación de metilfenidato de liberación modificada ( $p < 0,0001$ ). También se observó un efecto estadísticamente significativo en el tratamiento con metilfenidato, en comparación con el placebo en todos los análisis de las variables secundarias de la eficacia CADS, así como en los dos análisis *a posteriori* para los subtipos diagnósticos de TDAH (tipo combinado/tipo falta de atención). En la Tabla 3 se resumen los resultados de los análisis principal y secundario de la eficacia.

**Tabla 3. Subescalas ADHD/DSM-IV para profesores y padres, cambio en los valores iniciales (población ITT, análisis de imputación de la última observación realizada)**

	Formulación de metilfenidato de liberación modificada		Placebo		
	n	Cambio medio <sup>1</sup> (DP <sup>2</sup> )	n	Cambio medio <sup>1</sup> (DP <sup>2</sup> )	Valor de <i>p</i>
Subescala CADS-T					
Total	62 <sup>3</sup>	10,7 (15,7)	70 <sup>3</sup>	-2,8 (10,6)	<0,0001
Falta de atención	62	5,3 (8,25)	70	-1,5 (5,67)	<0,0001
Hiperactivo-impulsivo	62	5,4 (7,95)	70	-1,3 (5,93)	<0,0001
Subescala CADS-P					
Total	63	6,3 (13,5)	70	0,5 (13,55)	0,0043
Falta de atención	63	2,8 (7,28)	70	0,2 (6,4)	0,0213
Hiperactivo-impulsivo	63	3,5 (6,87)	70	0,3 (7,66)	0,0015

1 puntuación al final del período de lavado del placebo menos la puntuación final

2 desviación estándar

3 los pacientes (uno en cada grupo de tratamiento) no presentaban valores iniciales de CADS-T, pero presentaron valores tras la aleatorización. Por este motivo, no se incluyeron en los estadígrafos descriptivos.

## TDAH en adultos

La formulación de metilfenidato de liberación modificada se evaluó en un estudio central a corto y largo plazo que constó de tres períodos (Período 1 = tratamiento a corto plazo durante 9 semanas; Período 2 = tratamiento en régimen abierto durante 5 semanas con metilfenidato de liberación modificada sin control con placebo; Período 3 = fase de retirada aleatorizada). A este estudio central siguió un estudio de extensión en régimen abierto de 26 semanas de duración.

El estudio central tuvo un diseño multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el tratamiento de 725 pacientes adultos (395 hombres y 330 mujeres) con diagnóstico de TDAH según los criterios de TDAH DSM-IV. El estudio se diseñó para:

- 1) Confirmar la eficacia y seguridad de metilfenidato de liberación modificada en adultos (de 18 a 60 años) en un período de 9 semanas, aleatorizado, con doble enmascaramiento, grupos paralelos y controlado con placebo (Período 1) que consistió en una etapa de ajuste de dosis de 3 semanas seguida de una etapa de 6 semanas con dosis fijas (40, 60, 80 mg/día o placebo). A continuación, se volvió a ajustar la dosis de los pacientes a su dosis óptima de metilfenidato (40, 60 o 80 mg/día) durante un período de 5 semanas (Período 2).
- 2) Evaluar el mantenimiento del efecto del metilfenidato de liberación modificada en adultos con TDAH en un estudio de retirada de 6 meses aleatorizado y doble ciego (Período 3).

La eficacia se evaluó utilizando la escala de puntuación del TDAH DSM-IV (DSM-IV ADHD RS) para el control de los síntomas y la escala de discapacidad de Sheehan (SDS, *Sheehan Disability Score*) para mejorías funcionales, como una mejoría en las puntuaciones totales respectivas entre el inicio y el final del primer período. Todas las dosis de metilfenidato de liberación modificada mostraron un control de los síntomas significativamente mayor ( $p < 0,0001$  para todas las dosis) que el placebo, lo cual se midió mediante una reducción de la puntuación DSM-IV ADHD RS total. Todas las dosis de metilfenidato mostraron mejorías funcionales significativamente superiores ( $p = 0,0003$  con 40 mg;  $p = 0,0176$  con 60 mg;  $p < 0,0001$  con 80 mg) en comparación con placebo, medido como la mejora de la puntuación SDS total (ver Tabla 4).

Se demostró eficacia clínica con los tres dosis de metilfenidato de liberación modificada utilizando las escalas evaluadas por el médico [Impresión clínica global-Mejoría (CGI-I, *Clinical Global Impression-Improvement*) e Impresión clínica global-Gravedad (CGI-S, *Clinical Global Impression-Severity*)], escalas de autoevaluación [Escala de evaluación por el propio paciente (ASRS, *Adult Self-Rating Scale*)] y escalas de evaluación por el observador [Escala de evaluación del TDAH en adultos de Conners-Versión abreviada para el observador (CAARS O:S)]. En todas las evaluaciones realizadas en el Período 1, los resultados fueron favorables al metilfenidato respecto al placebo.

**Tabla 4. Análisis de la mejoría entre el inicio y el final del Período 1 en la puntuación DSM IV ADHD RS total y la puntuación SDS total por tratamiento / (LOCF\*) para el Período 1**

		Metilfenidato de liberación modificada 40 mg	Metilfenidato de liberación modificada 60 mg	Metilfenidato de liberación modificada 80 mg	Placebo
Mejoría en DSM-IV ADHD RS respecto al inicio	N	160	155	156	161
	MMC**	15,45	14,71	16,36	9,35
	Valor de $p$ ****	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Nivel de significación	0,0167	0,0208	0,0313	
Mejoría en la puntuación SDS total respecto al inicio	N	151	146	148	152
	MMC	5,89	4,9	6,47	3,03
	Valor de $p$ ****	0,0003	0,0176	<0,0001	
	Nivel de significación ***	0,0167	0,0208	0,0313	

\* LOCF: Imputación de la última observación realizada utilizando la visita final para cada paciente con datos de la fase de 6 semanas con dosis fija del Período 1.

\*\*MMC: Mejora de la media de mínimos cuadrados del modelo de análisis de la covarianza. (ANCOVA) con el grupo de tratamiento y el centro como factores, y la puntuación DSM-IV ADHD RS total inicial y la puntuación SDS total como covariables.

\*\*\*Nivel de significación = el nivel de significación bilateral final (alfa) para la prueba después del

procedimiento extendido de filtrado.

\*\*\*\*El valor de  $p$  se refiere a la comparación frente a placebo.

El mantenimiento del efecto del metilfenidato de liberación modificada se evaluó midiendo el porcentaje de fracaso terapéutico en el grupo de metilfenidato de liberación modificada en comparación con el grupo de placebo al final del período de mantenimiento de 6 meses (ver Tabla 5). Una vez optimizada la dosis de metilfenidato de liberación modificada en el Período 2, aproximadamente el 79% de los pacientes mantuvieron el control de la enfermedad durante un período de al menos 6 meses ( $p < 0,0001$  en comparación con placebo). Un cociente de posibilidades de 0,3 sugirió que los pacientes tratados con placebo tuvieron el triple de posibilidades de fracaso terapéutico en comparación con el metilfenidato de liberación modificada.

**Tabla 5. Porcentaje de fracasos terapéuticos durante el Período 3**

			Todas las formulaciones de metilfenidato de liberación modificada frente a placebo	
	Todas las dosis de la formulación de metilfenidato de liberación modificada N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Cociente de posibilidades (IC del 95 %)	Valor de $p^*$ (nivel de significación**)
Fracaso terapéutico	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2, 0,4)	<0,0001 (0,0500)
Sin fracaso terapéutico	277 (78,7)	58 (50,4)		

\* Valor de  $p$  bilateral basado en la comparación entre cada grupo de metilfenidato de liberación modificada y placebo, utilizando el modelo de regresión logística.

\*\*Nivel de significación = el nivel de significación bilateral final (alfa) para la prueba después del procedimiento extendido de filtrado.

Los pacientes que participaron en el Período 3 completaron entre 5 y 14 semanas de tratamiento con metilfenidato de liberación modificada en los Períodos 1 y 2. Los pacientes que posteriormente se asignaron a placebo en el Período 3 no sufrieron un aumento de los signos de retirada ni efecto rebote, a diferencia de los pacientes que continuaron con el tratamiento a base de metilfenidato de liberación modificada.

Durante el tratamiento a corto plazo en pacientes de ambos sexos, hubo una mejora estadísticamente mejor de la puntuación DSM-IV ADHD RS en todos los grupos de dosis de metilfenidato de liberación modificada en comparación con placebo. En los hombres, la mejora numérica de la puntuación se alcanzó con la dosis de 80 mg de metilfenidato de liberación modificada; mientras que, en las mujeres, la mayor mejora se alcanzó en el grupo de dosis más baja (40 mg) de metilfenidato de liberación modificada. Esta tendencia no fue significativa y no se observó durante el tratamiento a largo plazo.

Se observó una incidencia ligeramente superior de acontecimientos adversos en las mujeres que en los hombres; no obstante, por lo general, se demostró un perfil de seguridad similar en ambos sexos. Así pues, la dosis debe ajustarse individualmente (dosis máxima de 80 mg/d). Se debe emplear la pauta que ofrezca un control satisfactorio de los síntomas con la dosis diaria total más baja.

La extensión del estudio central de metilfenidato de liberación modificada en 298 pacientes adultos con TDAH en régimen abierto de 26 semanas mostró seguridad a largo plazo del metilfenidato de liberación modificada. Combinando la exposición continua al metilfenidato de liberación modificada de todos los pacientes tratados en los estudios central y de extensión, un total de 354 pacientes recibieron metilfenidato de forma continua durante más de 6 meses, y 136 pacientes durante más de 12 meses.

Como se observó durante este estudio de extensión, el perfil de seguridad del metilfenidato de liberación modificada no cambió con la mayor duración del tratamiento en pacientes adultos con TDAH. El perfil de acontecimientos adversos (AA) observado en los pacientes de la extensión fue similar al de los del estudio central. En este estudio de extensión no se produjeron AA graves inesperados y la mayoría de los AA observados eran de esperar.

La frecuencia total de AA y algunos AA específicos aumentó con el tiempo de exposición. Se produjo pérdida de peso en el 0,7% ( $\leq 2$  meses), el 5,6% ( $> 6$  meses) y el 7,4% ( $> 12$  meses) de los pacientes. En el Período 3 se observó una pérdida de peso significativa  $\geq 7\%$  en el 13,8% de los pacientes (en el período de mantenimiento de 6 meses) respecto al inicio. El insomnio/insomnio inicial/alteración del sueño aumentó con el tratamiento prolongado durante  $> 12$  meses. La incidencia del estado de ánimo deprimido aumentó con el tiempo (el 4,8% para los períodos de  $> 2$  meses; el 4,5% para  $> 6$  meses y el 6,6%  $> 12$  meses), mientras que la depresión disminuyó con el tiempo (el 0% en  $> 12$  meses). La incidencia de taquicardia y palpitaciones aumentó ligeramente con la exposición prolongada (taquicardia: 4,8% con exposición  $< 2$  meses y 6,6% con exposición  $> 12$  meses; palpitaciones: 6,9% con exposición  $< 2$  meses y 9,6% con exposición  $> 12$  meses). La incidencia de hipertensión también aumentó ligeramente con la exposición prolongada; del 2,1% con exposición  $< 2$  meses al 5,1% con exposición  $> 12$  meses. El cambio medio en la frecuencia cardíaca aumentó de 2,4 lpm (exposición  $< 2$  meses) a 4,9 y 4,8 lpm (para la exposición  $> 6$  meses y la exposición  $> 12$  meses, respectivamente).

Taquicardia: al inicio, el porcentaje de pacientes con una frecuencia cardíaca  $> 100$  lpm fue muy bajo (0,4% en el grupo de metilfenidato de liberación modificada y 0,6% en el grupo de placebo). Sin embargo, con la administración de metilfenidato de liberación modificada, el 11,3 % de los pacientes con una frecuencia cardíaca normal al inicio desarrollaron valores  $> 100$  lpm en al menos una de las visitas durante el tratamiento a corto plazo (este porcentaje fue del 2,2% en el grupo de placebo). Durante el tratamiento a largo plazo, el 8,6% de los pacientes con una frecuencia cardíaca normal al inicio con el metilfenidato de liberación modificada, en comparación con el 3,4% con placebo, desarrollaron una frecuencia cardíaca  $> 100$  lpm en al menos una de las visitas.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras la administración oral de metilfenidato de liberación modificada, el metilfenidato se absorbe rápidamente y produce un perfil bimodal de concentración plasmática en el tiempo (es decir, dos picos distintos separados aproximadamente unas cuatro horas). La biodisponibilidad relativa del metilfenidato de liberación modificada administrado una vez al día es comparable a la misma dosis total de metilfenidato de liberación inmediata administrada con una pauta de dos veces al día.

Las fluctuaciones entre los picos y en las concentraciones plasmáticas de metilfenidato son menores para el metilfenidato de liberación modificada administrado una vez al día, en comparación con el metilfenidato de liberación inmediata administrado dos veces al día.

### Efecto de los alimentos

Rubifen Retard cápsulas duras de liberación modificada puede administrarse con o sin alimentos. No hubo diferencias en la biodisponibilidad del metilfenidato de liberación modificada cuando se administró con un desayuno rico en grasas o con compota de manzana respecto a la administración en ayunas. No hay evidencias de liberación accidental en presencia o ausencia de alimentos.

Para los pacientes incapaces de tragar la cápsula, se puede verter el contenido de la cápsula sobre alimentos blandos (como una compota de manzana) y administrarse de esta forma (ver sección 4.2).

### Distribución

En sangre, el metilfenidato y sus metabolitos se distribuyen en el plasma (57%) y los eritrocitos (43%). El metilfenidato y sus metabolitos se unen poco a las proteínas plasmáticas (10-33%). El volumen de distribución fue de  $2,65 \pm 1,11$  l/kg para el d-MPH y  $1,80 \pm 0,91$  l/kg para el l-MPH.

### Biotransformación

La biotransformación del metilfenidato por la carboxilesterasa CES1A1 es rápida y completa. El metilfenidato se metaboliza principalmente a ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidil acético (ácido ritalínico). Las concentraciones plasmáticas máximas del ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidil acético se alcanzan aproximadamente 2 horas después de la administración y son 30-50 veces superiores a la del metilfenidato sin modificar. La semivida del ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidil acético es aproximadamente dos veces la de metilfenidato y el aclaramiento sistémico es de 0,17 L/h/kg. Solamente se detectan pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados (por ejemplo, hidroximetilfenidato y ácido hidroxiritalínico).

La actividad terapéutica parece ser principalmente debida al compuesto original.

### Eliminación

El metilfenidato se elimina del plasma con una semivida de aproximadamente 2 horas. El aclaramiento sistémico es de  $0,40 \pm 0,12$  l/h/kg para el d-MPH y  $0,73 \pm 0,28$  l/h/kg para el l-MPH. Tras la administración oral, aproximadamente el 78-97% de la dosis se excreta por la orina y entre el 1 y el 3 % por las heces en forma de metabolitos entre las 48 y 96 h siguientes. Solo pequeñas cantidades (<1%) de metilfenidato inalterado aparecen en la orina. La mayor proporción de la dosis se elimina en la orina en forma de ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidil acético (60-86%). Características en los pacientes

No hay diferencias aparentes en el comportamiento farmacocinético del metilfenidato en niños con TDAH/hiperactivos y en voluntarios sanos adultos. Los resultados de eliminación de pacientes con función renal normal sugieren que la excreción renal de metilfenidato inalterado apenas se modifica en caso de insuficiencia renal. Sin embargo, la excreción renal del ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidil acético puede estar disminuida.

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

### Carcinogenicidad - mutagenicidad

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

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

En un estudio de carcinogenicidad llevado a cabo en ratones B6C3F1, el metilfenidato dio lugar a un aumento de adenomas hepatocelulares (un tumor benigno) y, solo en los machos, a un aumento de hepatoblastomas (un tumor maligno) en dosis diarias de aproximadamente 60 mg/kg/día (unas 35 veces por encima de la dosis máxima recomendada en humanos, DMRH). No se observó un aumento global del número de tumores hepáticos malignos. La cepa de ratones utilizada es especialmente sensible al desarrollo de tumores hepáticos; así que se desconoce la trascendencia de estos resultados en humanos.

Estudios similares en ratones F344 no revelaron signos de carcinogenicidad.

El intercambio entre cromátides hermanas y las aberraciones cromosómicas fueron elevados en una prueba *in vitro* en cultivos de células de ovario de hámster chino. Sin embargo, no se observaron efectos genotóxicos en muchos otros ensayos, ni se observaron efectos mutágenos en tres pruebas *in vitro* (test de Ames de mutación inversa, test de mutación de linfoma de ratón, test de aberraciones en linfocitos humanos) y se observaron efectos clastogénicos o aneugénicos en dos estudios de micronúcleos *in vivo* en

médula ósea de ratón con dosis hasta 250 mg/kg. En uno de estos estudios, se utilizaron ratones B6C3F1 de la misma cepa en la que se habían observado tumores hepáticos en bioensayos de carcinogenicidad. Asimismo, no se evaluó el potencial genotóxico medido mediante las mutaciones cII en el hígado y los micronúcleos de reticulocitos en sangre periférica de ratones Big Blue, en reticulocitos de sangre periférica, mutaciones HPRT y linfocitos en sangre periférica de macacos Rhesus y mutaciones de locus pig A en ratas adolescentes.

#### Embarazo - Desarrollo embrional/fetal

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

#### Desarrollo neuroconductual juvenil

Mediante la administración oral repetida de metilfenidato en ratas jóvenes, se identificó una disminución espontánea de la actividad locomotora con la dosis de 50 mg/kg/día (29 veces superior a la DMRH), debido a una actividad farmacológica exagerada del metilfenidato. También se observó un déficit en la adquisición de una tarea de aprendizaje específica, solamente en hembras y con la dosis más alta de 100 mg/kg/día (58 veces superior a la DMRH). Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

A diferencia de estos resultados preclínicos, la administración prolongada de metilfenidato en niños con TDAH se tolera bien y mejora el rendimiento académico. Por tanto, la experiencia clínica no sugiere que estos resultados sobre el aprendizaje y la conducta en ratas sean clínicamente relevantes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### *Contenido de la cápsula*

Celulosa microcristalina  
Hipromelosa  
Talco  
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1)  
Citrato de trietilo  
Etilcelulosa  
Hidroxipropilcelulosa

#### *Cubierta de la cápsula*

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

#### *Tinta de impresión*

Goma laca sin ceras y blanqueada  
Óxido de hierro negro (E172)  
Propilenglicol

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Frascos de HDPE con cierre de seguridad a prueba de niños (PP)  
30 cápsulas duras de liberación modificada

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

Ninguna especial.

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

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

Laboratorios Rubió, S.A.  
Industria, 29. Pol. Ind. Comte de Sert  
08755 Castellbisbal (Barcelona)  
España

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

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

Octubre 2022

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

Octubre 2022

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