FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rubifen Prolong 10 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Rubifen Prolong 20 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Rubifen Prolong 30 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Rubifen Prolong 40 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Rubifen Prolong 60 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rubifen Prolong 10 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 10 mg de metilfenidato hidrocloruro (equivalente a 8,65 mg de metilfenidato).

Rubifen Prolong 20 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 20 mg de metilfenidato hidrocloruro (equivalente a 17,3 mg de metilfenidato).

Rubifen Prolong 30 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 30 mg de metilfenidato hidrocloruro (equivalente a 25,95 mg de metilfenidato).

Rubifen Prolong 40 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 40 mg de metilfenidato hidrocloruro (equivalente a 34,6 mg de metilfenidato).

Rubifen Prolong 60 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Cada cápsula dura de liberación modificada contiene 60 mg de metilfenidato hidrocloruro (equivalente a 51,9 mg de metilfenidato).

Excipientes con efecto conocido
Cada cápsula de 10 mg contiene 59,7 mg de sacarosa.
Cada cápsula de 20 mg contiene 119,5 mg de sacarosa.
Cada cápsula de 30 mg contiene 179,2 mg de sacarosa.
Cada cápsula de 40 mg contiene 238,9 mg de sacarosa.
Cada cápsula de 60 mg contiene 358,4 mg de sacarosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación modificada.

Rubifen Prolong 10 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Cápsula de gelatina dura opaca (tamaño 2) con tapa de color amarillo oscuro y cuerpo blanco con la impresión "RUB" en tinta roja en la tapa y “M10” en tinta roja en el cuerpo, conteniendo pellets blancos y blanquecinos. Longitud de la cápsula: 18 mm.

Rubifen Prolong 20 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Cápsula de gelatina dura opaca (tamaño 2) con tapa de color blanco y cuerpo blanco con la impresión "RUB" en tinta roja en la tapa y “M20” en tinta roja en el cuerpo, conteniendo pellets blancos y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

blanquecinos. Longitud de la cápsula: 18 mm.

Rubifen Prolong 30 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Cápsula de gelatina dura opaca (tamaño 2) con tapa de color marfil y cuerpo color marfil con la impresión "RUB" en tinta roja en la tapa y “M30” en tinta roja en el cuerpo, conteniendo pellets blancos y blanquecinos. Longitud de la cápsula: 18 mm.

Rubifen Prolong 40 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Cápsula de gelatina dura opaca (tamaño 1) con tapa de color amarillo oscuro y cuerpo amarillo oscuro con la impresión "RUB" en tinta roja en la tapa y “M40” en tinta roja en el cuerpo, conteniendo pellets blancos y blanquecinos. Longitud de la cápsula: 20 mm.

Rubifen Prolong 60 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG
Cápsula de gelatina dura opaca (tamaño 0) con tapa de color amarillo oscuro y cuerpo color marfil con la impresión "RUB" en tinta roja en la tapa y “M60” en tinta roja en el cuerpo, conteniendo pellets blancos y blanquecinos. Longitud de la cápsula: 22 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

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, labilidad 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. Cuando otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes, la decisión de prescribir un estimulante debe estar basada en una rigurosa evaluación de la gravedad de los síntomas del niño. La utilización de metilfenidato siempre debe hacerse de esta manera de acuerdo a la indicación autorizada y de acuerdo a las directrices de prescripción y diagnóstico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 metilfenidato 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 usar 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

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

Screening Pre-tratamiento

Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardiaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas co-mórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca/inexplicada y un registro detallado de altura (solo en niños) 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), el 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 (niños), el peso y el apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento;
- En adultos el peso debe registrarse con regularidad;
- La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos pre-existentes 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las características galénicas específicas de Rubifen Prolong simulan la administración dos veces al día de una formulación de metilfenidato de liberación inmediata. Alrededor del 50% de la cantidad total de la sustancia activa está disponible en forma de liberación inmediata sin retardar, mientras que el 50% restante se libera después 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, suspenderse el medicamento.

Se debe emplear el régimen que logre un control satisfactorio de los síntomas con la dosis diaria total más baja. Rubifen Prolong no se debe tomar demasiado tarde por la mañana, ya que puede causar trastornos del sueño.

La dosis debe ajustarse individualmente, en función de las necesidades clínicas y las respuestas del paciente. Para el tratamiento del TDAH, el tiempo de ingesta de metilfenidato debe elegirse de tal manera que el efecto concuerde con las horas de colegio (en niños) y los problemas sociales, así como las anomalías conductuales del paciente.

Niños (a partir de 6 años)

Metilfenidato se toma una vez al día por la mañana.
La dosis inicial recomendada de metilfenidato es de 20 mg.
Cuando a juicio del médico es apropiada una dosis inicial más baja, el paciente deberá iniciar el tratamiento con 10 mg; alternativamente, se recomienda comenzar con 10 mg de metilfenidato de acción corta convencional y aumentar continuamente de acuerdo con la recomendación para esta formulación. La dosis máxima diaria de metilfenidato es de 60 mg.

Si el efecto del medicamento desaparece demasiado temprano 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 podría considerar que se podría lograr un control adecuado de los síntomas con un régimen 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 los trastornos para conciliar el 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/almuerzo.

Adultos

Metilfenidato se toma 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. Solo la formulación de liberación modificada de metilfenidato debe usarse para el tratamiento del TDAH en adultos. No debe excederse una dosis diaria máxima de 80 mg.

Pacientes que empiezan a tomar metilfenidato (ver sección 5.1)
La dosis inicial recomendada de metilfenidato en pacientes que no toman metilfenidato actualmente es de 20 mg una vez al día. La dosis de Rubifen Prolong puede ajustarse a intervalos semanales en incrementos de 20 mg en adultos. Para dosis más bajas o incrementos más pequeños, existen otras dosis de Rubifen Prolong u otros medicamentos que contienen metilfenidato.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes en transición del tratamiento infantil con metilfenidato a la edad adulta
El tratamiento puede continuarse a la misma dosis diaria. Si el paciente ha recibido anteriormente una formulación de liberación inmediata, se deber realizar una conversión a una dosis recomendada adecuada de metilfenidato (ver a continuación "Cambio del tratamiento del paciente a Rubifen Prolong ").

Evaluación periódica del tratamiento en el TDAH
Metilfenidato debe discontinuarse periódicamente para evaluar el estado del paciente. La mejora puede continuar cuando el medicamento se interrumpe de temporal o permanente. El tratamiento puede reiniciarse según sea apropiado para controlar los síntomas del TDAH.
El tratamiento con medicamentos no debe ser, y no es necesario, que sea indefinido. Cuando se emplea en niños con TDAH, el tratamiento generalmente se puede suspender durante o después de la pubertad.

Cambio del tratamiento del paciente a Rubifen Prolong

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

En pacientes que reciben metilfenidato dos veces al día, la dosis recomendada de Rubifen Prolong 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. La tabla 1 muestra la dosis recomendada de Rubifen Prolong para pacientes que cambian de una formulación de liberación inmediata o una formulación de liberación modificada a Rubifen Prolong :

Tabla 1

Dosis previa de metilfenidato	**Dosis recomendada de Rubifen Prolong**
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 Prolong 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.

Utilización a largo plazo (más de 12 meses)

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados en niños y adolescentes. No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad del uso de metilfenidato a largo plazo en estudios controlados en adultos. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes con TDAH 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 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

metilfenidato se suspenda temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (para 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.

Grupos de pacientes especiales

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. La formulación de liberación modificada no se ha evaluado en pacientes con TDAH mayores de 60 años.

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

Insuficiencia renal
Metilfenidato no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución en estos pacientes.

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

Forma de administración

Rubifen Prolong (cápsulas duras de liberación modificada) se administra por vía oral una vez al día por la mañana.
Metilfenidato se puede administrar 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 Prolong no deben triturarse, masticarse ni dividirse.

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.

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 monoaminooxidasa (MAO), o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 pre-existentes incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardiaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la disfunción de los canales iónicos)
- Trastornos cerebrovasculares pre-existentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares incluyendo vasculitis o apoplejía.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los pacientes con TDAH y la decisión de usar el medicamento debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas (para niños en relación con la edad).

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

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. No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad a largo plazo del metilfenidato en ensayos controlados en adultos.

El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes con TDAH 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 (niños), peso, 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 pacientes 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 paciente (en niños 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 se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de metilfenidato en el TDAH en pacientes 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiaca o inexplicada o arritmia maligna) y un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardiacos, y deben someterse a evaluaciones cardiacas 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 cardiaco durante el tratamiento con metilfenidato deben someterse a una evaluación cardiaca 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, pero, por los efectos observados en los datos de ensayos clínicos, no se puede descartar la posibilidad de complicaciones clínicas. **Se recomienda precaución al tratar a pacientes cuyo estado médico subyacente se pueda ver afectado por el aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca**. Ver sección 4.3 para ver en qué condiciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. 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 pre-existentes, **a menos que se disponga de una recomendación de un especialista cardiaco (ver sección 4.3**).

Muerte súbita y anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardiacos graves

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

Mal uso y acontecimientos cardiovasculares

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

Trastornos cerebrovasculares

Ver sección 4.3 para los estados cerebrovasculares en los que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe evaluar en cada visita los signos y síntomas neurológicos de los pacientes con 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

metilfenidato. Esto 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 medicamento estimulantes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, el paciente debe ser evaluado con respecto a los trastornos psiquiátricos preexistentes y debe establecerse un historial familiar (ver sección 4.2). En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos pre-existentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente.

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

Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniáticos pre-existentes

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

Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maniacos

La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/ táctiles/auditivas y delirios) o maniacos en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía pueden deberse al uso de metilfenidato a las dosis habituales (ver sección 4.8). Si aparecen síntomas maniacos o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con metilfenidato y puede ser adecuado suspender el tratamiento.

Comportamiento agresivo u hostil

El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se 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 (ver sección 4.8). Se deben evaluar los antecedentes familiares y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette en los niños 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.**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ansiedad, agitación o tensión

El metilfenidato está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión pre-existentes. 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 y pérdida de peso

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 (ver sección 4.8).

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sustancias (tales como conducta de oposicionista-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar co-mórbidos), 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 usarse la formulación de Rubifen Prolong en cápsulas duras de liberación modificada.

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.

Aumento de la presión intraocular y glaucoma

Se han notificado casos de aumento de la presión intraocular (PIO) y glaucoma (incluyendo glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado) asociados al tratamiento con metilfenidato (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si experimentan síntomas indicativos de aumento de la PIO y glaucoma. Se debe consultar a un oftalmólogo y se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con metilfenidato si la Pio aumenta (ver sección 4.3). Se recomienda un seguimiento oftalmológico de los pacientes con antecedentes de aumento de la PIO.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dopaje

Metilfenidato que puede inducir un falso positivo por anfetaminas en las pruebas de laboratorio, especialmente en el test de inmunoensayo.

Efectos en caso de uso inadecuado como agente dopante
El uso de metilfenidato puede inducir a resultados positivos en las pruebas de dopaje.
El uso inadecuado de metilfenidato con fines de dopaje puede poner en riesgo la salud.

Excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

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 concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros medicamentos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho.

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

Sin embargo, se han notificado casos que indican que el metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivantes (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 medicamentos 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

Medicamentos antihipertensivos

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

Uso con medicamentos que aumentan la presión sanguínea

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

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

Uso con alcohol

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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)

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

Uso con medicamentos dopaminérgicos

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

Antiácidos

Se espera que el uso concomitante de antiácidos conduzca a una absorción considerablemente menor de metilfenidato.

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 cardiacas (riesgo relativo ajustado combinado, 1,3; IC del 95 %, 1,0-1,6), correspondiente a 3 lactantes más nacidos con malformaciones cardiacas 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 cardiorespiratoria neonatal, específicamente taquicardia fetal y distrés respiratorio a través de notificaciones espontaneas.

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 suponga que retrasar el tratamiento puede suponer un riesgo mayor para el embarazo.

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Metilfenidato puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales incluyendo dificultades de acomodación, diplopía y visión borrosa (ver sección 4.8). Puede tener una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar maquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y aconsejarles que si se ven afectados por ellos, eviten actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos y notificaciones espontáneas post-comercialización de metilfenidato y los que se han notificado con otras formulaciones de hidrocloruro de metilfenidato. Si las frecuencias de las reacciones adversas de Rubifen Prolong 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			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Anemia, leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad tales como edema angioneurótico, reacciones anafilácticas, inflamación auricular, enfermedades ampollosas,			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
			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), disminución del peso en adultos (2)				
Trastornos psiquiátricos (1)	Insomnio, nerviosismo	Labilidad afectiva, agresión (1), agitación (1), ansiedad (1), depresión (1), irritabilidad, comportamiento anormal, inquietud (2), trastorno del sueño (2), libido disminuida (3), crisis de angustia (3), estrés (3), bruxismo (3)	Trastornos psicóticos (1), alucinaciones auditivas, visuales y táctiles (1), reacción de ira, ideación suicida (1), alteración del humor, cambios del estado de ánimo, deseos de llorar, tics (1), empeoramiento de tics preexistentes del síndrome de Tourette (1), hipervigilancia, tensión (3)	Manía (1), desorientación, trastornos de la libido, trastorno obsesivo-compulsivo (incluyendo tricotilomanía y dermotilomanía)	Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado) (1), estado de ánimo deprimido transitorio (1), pensamientos anormales, apatía	Delirios (1), trastornos del pensamiento (1), estado confusional, dependencia, logorrea. Se han descrito casos de abuso y dependencia con más frecuencia menudo con las formulaciones de liberación inmediata
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Temblor (2), somnolencia, mareos, disquinesia, hiperactividad psicomotora, somnolencia	Sedación, acatisia (3)		Convulsiones, movimientos coreoatetoides, déficit neurológico isquémico reversible, síndrome neuroléptico	Trastornos cerebrovasculares (1) (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasc

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
					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.)	ulares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), convulsiones de gran mal (1), migraña, disfemia
Trastornos oculares			Diplopía, visión borrosa, ojo seco (4)	Dificultades de acomodación visual, midriasis, deterioro visual		Aumento de la presión intraocular, glaucoma
Trastornos cardíacos		Arritmia, palpitaciones, taquicardia (2)	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 faringolaringeal, disnea (2)				Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (2), boca seca (2)	Dolor abdominal, diarrea, molestias en el estómago, vómitos, dispepsia (3), dolor dental (3)	Estreñimiento			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		(éstos generalmente aparecen al principio del tratamiento y se pueden aliviar comiendo algo)				
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 (3)
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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 arterial 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) RAM observadas en los ensayos clínicos en pacientes adultos que se notificaron con una frecuencia mayor que en niños y adolescentes.
(3) Según la frecuencia calculada en estudios de TDAH en adultos (no se notificaron casos en estudios pediátricos)
(4) Según la frecuencia basada en ensayos clínicos en adultos y no en ensayos en niños y adolescentes; puede ser relevante también para niños y adolescentes.

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: 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 de metilfenidato a partir de formulaciones con duración de acción prolongada.

Signos y síntomas

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Mecanismo de acción
El metilfenidato, el principio activo de Rubifen Prolong, es un psicoestimulante con efectos más prominentes sobre el sistema nervioso central que sobre las actividades motoras. Químicamente, es un éster alcalino de ácido fenil acético. La molécula contiene la cadena principal de feniletilamina que se considera responsable de los efectos anfetamínicos. El metilfenidato contiene dos centros quirales y, por lo tanto, tiene cuatro estereoisómeros. La configuración farmacodinámicamente activa es la forma treo. El isómero d es farmacológicamente más activo que el isómero l.

En estudios en animales, el metilfenidato ejerce un efecto simpaticomimético indirecto mediante la liberación de noradrenalina de las reservas intraneuronales de neuronas adrenérgicas y la inhibición de su recaptación. Dependiendo de la dosis, es decir, con concentración creciente en el sistema nervioso central, el metilfenidato también libera dopamina e inhibe su reabsorción. A diferencia de la anfetamina, el metilfenidato no libera catecolaminas en los animales pretratados con reserpina. Esto significa que la reserpina inhibe las estereotipias inducidas por metilfenidato.

Su modo de acción en el hombre no se comprende por completo, pero 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 de comportamiento no está claramente establecido.

El efecto simpaticomimético indirecto del metilfenidato en los seres humanos puede conducir a un aumento de la presión arterial, la aceleración de la frecuencia cardíaca y la disminución del tono muscular bronquial. Estos efectos generalmente no son muy marcados. El efecto de la estimulación central se puede ver, por ejemplo, en una mejora de la concentración, el rendimiento y la toma de decisiones, la actividad psicofísica y la supresión del cansancio y el agotamiento físico. El mal uso en particular puede conducir a un error de juicio de los límites de la capacidad e incluso al colapso de las funciones fisiológicas y a la muerte en caso de sobredosis. El metilfenidato puede suprimir el apetito y, en dosis elevadas, puede provocar un aumento de la temperatura corporal. Las estereotipias comportamentales también pueden ser provocadas por altas dosis o uso prolongado.

TDAH en adultos
Metilfenidato se evaluó en un estudio combinado 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 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

criterios de TDAH DSM-IV. El estudio se diseñó para:

1) Confirmar la eficacia y seguridad de metilfenidato 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 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 calificación del TDAH DSM-IV (DSM-IV ADHD RS) para el control sintomático y la escala de discapacidad de Sheehan (SDS, *Sheehan Disability Score*) para la mejora funcional, como mejora en las puntuaciones totales respectivas desde el inicio hasta el final del primer período. Todos los niveles de dosis de metilfenidato mostraron un control de los síntomas significativamente mayor ($p < 0,0001$ para todos los niveles de dosis) en comparación con el placebo, medida por una reducción de la puntuación total del DSM-IV ADHD RS. Todas las dosis de metilfenidato mostraron una mejoría funcional significativamente mayor ($p = 0,0003$ a 40 mg; $p = 0,0176$ a 60 mg; $p < 0,0001$ a 80 mg) en comparación con el placebo, según lo medido por la mejora en la puntuación total de SDS (ver Tabla 2).

La eficacia clínica se demostró en los tres niveles de dosis de metilfenidato utilizando escalas valoradas por el médico [Clinical Global Impression- Improvement (CGI-I) y Clinical Global Improvement- Severity (CGI-S)], escalas autoevaluadas [Adult Self-Rating Scale (ASRS)] y escalas clasificadas por observadores [Conners 'Adult ADHD Rating Scale Observer Short Version (CAARS O:S)]. Los resultados fueron favorables al metilfenidato sobre placebo en todas las evaluaciones en el Período 1.

Tabla 2 Análisis de la mejoría desde la línea de base 1 hasta el final del Período 1 en la puntuación total de DSM-IV ADHD RS y puntuación total de SDS por tratamiento / (LOCF*) para el Período 1

		Metilfenidato 40 mg	Metilfenidato 60 mg	Metilfenidato 80 mg	Placebo
Mejora en DSM- IV ADHD RS desde el inicio	N	160	155	156	161
	Media LS*	15,45	14,71	16,36	9,35
	Valor p****	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Significación estadística	0,0167	0,0208	0,0313	
Mejora en la puntuación total de SDS desde el inicio	N	151	146	148	152
	Media LS	5,89	4,9	6,47	3,03
	Valor p****	0,0003	0,0176	<0,0001	
	Significación estadística ***	0,0167	0,0208	0,0313	

* LOCF: última observación realizada utilizando la visita final de cada paciente con datos en la fase de dosis fija de 6 semanas del período 1, ** Media LS: mejora de la media del cuadrado menor del modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupo de tratamiento y centro como factores y línea de base DSM-IV TDAH RS puntaje total y puntaje total SDS como covariable, ***Significación estadística = el nivel final de dos lados significación estadística (alfa) para la prueba después del procedimiento de puerta de enlace extendida, **** El valor p se refiere a la comparación con placebo.

El mantenimiento del efecto del metilfenidato se evaluó midiendo el porcentaje de fracaso terapéutico en el grupo de metilfenidato en comparación con el grupo de placebo al final del período de mantenimiento de 6 meses (ver Tabla 3). Una vez optimizada la dosis de metilfenidato 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con placebo tuvieron el triple de posibilidades de fracaso terapéutico en comparación con el metilfenidato.

Tabla 3. Porcentaje de fracasos terapéuticos durante el Período 3

			Todas las formulaciones de Ritalin LA frente a placebo	
	Todo el metilfenidato N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Cociente de posibilidades (IC del 95 %)	Valor p* (significación estadística**)
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 p bilateral basado en la comparación entre cada grupo de metilfenidato y placebo, utilizando el modelo de regresión logística.
**Significancia estadística = el nivel final de significancia bilateral (alfa) para la prueba después del procedimiento extendido de control.

Los pacientes que ingresaron en el Período 3 completaron un total de 5-14 semanas de tratamiento con metilfenidato en los Períodos 1 y 2. Los pacientes asignados a placebo en el Período 3 no experimentaron mayores signos de abstinencia y rebote en comparación con los pacientes que continuaron con el tratamiento con metilfenidato.

Durante el tratamiento a corto plazo, tanto las mujeres como los hombres tuvieron estadísticamente una mejoría del DSM-IV ADHD RS en comparación con el placebo en todos los grupos que recibieron dosis diferentes de metilfenidato. Para los hombres, la mayor mejora numérica del puntaje se logró con metilfenidato 80 mg, mientras que para las mujeres la mayor mejoría se alcanzó con dosis metilfenidato 40 mg, el grupo de dosis más baja. Esta tendencia no fue significativa y no se observó durante el tratamiento a largo plazo. Se observó una incidencia ligeramente mayor de EA en las mujeres en comparación con los hombres; sin embargo, en general, se demostró un perfil de seguridad similar para hombres y mujeres. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse individualmente (dosis máxima posible de 80 mg/día). Se debe emplear el régimen que logre un control satisfactorio de los síntomas con la dosis diaria total más baja.

La extensión abierta de 26 semanas del estudio principal de metilfenidato en 298 pacientes adultos con TDAH demostró la seguridad a largo plazo del metilfenidato. Combinando la exposición continua al metilfenidato de todos los pacientes tratados en el núcleo y los estudios de extensión, un total de 354 pacientes recibieron continuamente metilfenidato durante >6 meses y 136 pacientes durante >12 meses.

El perfil de seguridad del metilfenidato no cambió con la mayor duración del tratamiento de pacientes adultos con TDAH, como se observó durante este estudio de extensión. El perfil de EA visto en los pacientes de extensión fue similar al observado en el estudio central. No se observaron SAE inesperados en este estudio de extensión y también se esperaba la mayoría de los efectos adversos observados.

La frecuencia total de EA y algunos EA específicos aumentó con el tiempo de exposición. Se produjo pérdida de peso en el 0,7% (≤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 ≥7% en el 13,8% de los pacientes (en el período de mantenimiento de 6 meses) en comparación con el valor inicial. 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 <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 a largo plazo; 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Taquicardia: al inicio, el porcentaje de pacientes con una frecuencia cardíaca >100 lpm fue muy bajo (0,4% en el grupo con metilfenidato y 0,6% en el grupo con placebo). Sin embargo, con metilfenidato, 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 (y solo 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, 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

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

Absorción
Después de la administración oral de metilfenidato (cápsulas duras de liberación modificada) a niños y a adultos diagnosticados con TDAH, el metilfenidato se absorbe rápidamente y produce un perfil bimodal de concentración plasmática-tiempo (es decir, dos picos distintos con aproximadamente cuatro horas de diferencia). La biodisponibilidad relativa del metilfenidato de liberación modificada administrado una vez al día en niños y adultos es comparable a la misma dosis total de metilfenidato de liberación inmediata administrada dos veces al día.

Las fluctuaciones entre las concentraciones máximas y mínimas de metilfenidato en plasma 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 Prolong cápsulas duras de liberación modificada se puede administrar 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 salsa de manzana en comparación con la administración en ayunas. No hay evidencia de absorción rápida de la dosis en presencia o ausencia de alimentos.

Para los pacientes que no pueden tragar la cápsula dura de liberación modificada, los contenidos pueden rociarse sobre alimentos blandos (como la salsa de manzana) y administrarse de inmediato (ver sección 4.2).

Distribución
En la sangre, el metilfenidato y sus metabolitos se distribuyen entre el plasma (57%) y los eritrocitos (43%). El metilfenidato y sus metabolitos tienen una baja unión a proteínas plasmáticas (10-33%). El volumen de distribución fue 2,65 ± 1,11 l/kg para d-MPH y 1,80 ± 0,91 l/kg para l-MPH.
El metilfenidato pasa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Biotransformación
La biotransformación de metilfenidato por la carboxilesterasa CES1A1 es rápida y extensa. El metilfenidato se metaboliza principalmente en ácido α -fenil-2-piperidina acético (ácido ritalínico). Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido α -fenil-2-piperidina acético se alcanzan aproximadamente 2 horas después de la administración y son 30-50 veces más altas que las de la sustancia inalterada. La vida media del ácido α -fenil-2-piperidina acético es aproximadamente el doble que la del metilfenidato, y su aclaramiento sistémico medio es de 0,17 l/h/kg. Por lo tanto, la acumulación puede ser posible en pacientes con insuficiencia renal. Dado que el ácido α-fenil-2-piperidina acético tiene poca o ninguna actividad farmacológica, esto tiene un papel terapéutico subordinado. Solo pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados (por ejemplo, hidroximetilfenidato y ácido hidroxílico) son detectables.

La actividad terapéutica parece deberse principalmente al compuesto original.

Eliminación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El metilfenidato se elimina del plasma con una vida media de 2 horas. El aclaramiento sistémico es 0,40 ± 0,12 l/h/kg para d-MPH y 0,73 ± 0,28 l/h/kg para l-MPH. Después de la administración oral, el 78-97% de la dosis administrada se excreta en la orina y el 1-3% en las heces en forma de metabolitos en 48 a 96 horas. Solo pequeñas cantidades (<1%) de metilfenidato inalterado aparecen en la orina. La mayor parte de la dosis se excreta en la orina como ácido α-fenil-2-piperidina acético (60-86%), probablemente independiente del pH.

No hay diferencias aparentes en la farmacocinética de metilfenidato entre niños con trastornos hipercinéticos/TDAH y voluntarios adultos sanos. Los datos de eliminación de pacientes con función renal normal sugieren que la excreción renal de metilfenidato inalterado apenas disminuiría en presencia de insuficiencia renal. Sin embargo, puede reducirse la excreción renal del metabolito principal ácido α-fenil-2-piperidina acético.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El metilfenidato se considera potencialmente teratogénico en los conejos. La espina bífida con deformidades de las extremidades posteriores se observó en dos camadas separadas a una dosis de 200 mg/kg/día. En una base de mg/kg, esta dosis fue aproximadamente 116 veces mayor que la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 60 mg en niños y adolescentes. A 200 mg/kg/día, la exposición sistémica (AUC) de dl-metilfenidato en conejos fue 5,1 veces la MRHD extrapolada después de la administración de 60 mg (en niños y adolescentes). La exposición a la siguiente dosis más baja para la cual no se observó espina bífida ascendió a 0,72 veces la MRHD extrapolada en niños y adolescentes. En un segundo estudio que utilizó la dosis alta de 300 mg/kg, que se considera tóxico para la madre, no se observó ningún caso de espina bífida en 12 camadas con 92 fetos vivos. Con 300 mg/kg, la exposición sistémica (AUC) fue 7,5 veces mayor que la exposición terapéutica humana máxima extrapolada en niños y adolescentes.

Los estudios de genotoxicidad no revelan ningún peligro especial para los humanos.

La administración oral repetida de metilfenidato a ratas jóvenes identificó una disminución de la actividad locomotora espontánea a 50 mg/kg/día (29 veces más que la MRHD en niños y adolescentes), debido a una actividad farmacológica exagerada del metilfenidato. La exposición (AUC) a esta dosis fue 15,1 veces mayor que la exposición terapéutica humana máxima extrapolada a la dosis máxima recomendada de 60 mg en niños y adolescentes. También se observó un déficit en la adquisición de una tarea de aprendizaje específica, solo en hembras y en la dosis más alta de 100 mg/kg/día (58 veces más alta que la MRHD en niños y adolescentes). A esta dosis, la exposición sistémica ascendió a 40,1 veces la exposición humana máxima extrapolada. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

A diferencia de estos hallazgos preclínicos, la administración a largo plazo de metilfenidato en niños con TDAH es bien tolerada y mejora el rendimiento escolar. Por lo tanto, la experiencia clínica no sugiere que estos resultados de aprendizaje y comportamiento en ratas sean clínicamente relevantes.

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula
Copolímero de metacrilato de amonio (tipo B)
Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1)
Povidona 30
Esferas de azúcar (conteniendo sacarosa y almidón de maíz)
Talco
Citrato de trietilo

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Además, en Rubifen Prolong 10 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG, Rubifen Prolong 30 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG, Rubifen Prolong 40 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG y Rubifen Prolong 60 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG: Óxido de hierro amarillo (E172).

Tinta de impresión
Hidróxido de potasio
Propilenglicol
Óxido de hierro rojo (E172)
Goma laca
Disolución de amoniaco concentrada

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

Blisters con cierre de seguridad a prueba de niños (Aclar/PVC//Al/PET) en cajas.
Formatos:
10 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 100 cápsulas.
20 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100 cápsulas.
30 mg: 28, 30, 50, 54, 56, 60, 100 cápsulas.
40 mg: 28, 30, 50, 54, 56, 60, 100 cápsulas.
60 mg: 28, 30, 40, 50, 56, 60, 100 cápsulas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Rubifen Prolong 10 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG: 88835
Rubifen Prolong 20 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG: 88836
Rubifen Prolong 30 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG: 88837
Rubifen Prolong 40 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG: 88838
Rubifen Prolong 60 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG: 88839

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

Mayo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios