

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Rubifen LA 10-20-30-40-60**

### **Metilfenidato Clorhidrato 10-20-30-40-60 mg**

### **Cápsulas de Liberación Modificada**

EXPENDIO BAJO RECETA OFICIAL Psi. II



**Rubifen® LA 10:** Cada Cápsula de Liberación Modificada contiene:

Metilfenidato Clorhidrato 10 mg, Excipientes: Povidona K30 2 mg; Esferas de Azúcar 64,92 mg; Talco 1,4 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico y Metacrilato de Metilo 4,81 mg; Copolímero de Metacrilato de Amonio Tipo B 4,81 mg; Citrato de Trietilo 0,96 mg; Gelatina 59,9020 mg, Dióxido de Titanio 0,9760 mg, Óxido de hierro amarillo 0,1220 mg.

**Rubifen® LA 20:** Cada Cápsula de Liberación Modificada contiene:

Metilfenidato Clorhidrato 20 mg, Excipientes: Povidona K30 4 mg; Esferas de Azúcar 129,84 mg; Talco 2,8 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico y Metacrilato de Metilo 9,62 mg; Copolímero de Metacrilato de Amonio Tipo B 9,62 mg; Citrato de Trietilo 1,92 mg; Gelatina 59,7800 mg, Dióxido de Titanio 1,2200 mg.

**Rubifen® LA 30:** Cada Cápsula de Liberación Modificada contiene:

Metilfenidato Clorhidrato 30 mg, Excipientes: Povidona K30 6 mg; Esferas de Azúcar 194,76 mg; Talco 4,20 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico y Metacrilato de Metilo 14,43 mg; Copolímero de Metacrilato de Amonio Tipo B 14,43 mg; Citrato de Trietilo 2,88 mg; Gelatina 59,9325 mg, Dióxido de Titanio 0,9455 mg, Óxido de hierro amarillo 0,1220 mg.

**Rubifen® LA 40:** Cada Cápsula de Liberación Modificada contiene:

Metilfenidato Clorhidrato 40 mg, Excipientes: Povidona K30 8 mg; Esferas de Azúcar 259,68 mg; Talco 5,6 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico y Metacrilato de Metilo 19,24 mg; Copolímero de Metacrilato de Amonio Tipo B 19,24 mg; Citrato de Trietilo 3,84 mg; Gelatina 74,8600mg, Dióxido de Titanio 0,7600 mg, Óxido de hierro amarillo 0,3800 mg.

**Rubifen® LA 60** Cada Cápsula de Liberación Modificada contiene:

Metilfenidato Clorhidrato 60 mg, Excipientes: Povidona K30 12 mg; Esferas de Azúcar 389,52 mg; Talco 8,4 mg; Copolímero de Ácido Metacrílico y Metacrilato de Metilo 28,86 mg; Copolímero de Metacrilato de Amonio Tipo B 28,86 mg; Citrato de Trietilo 5,76 mg; Gelatina 94,4160 mg, Dióxido de Titanio 1,2768 mg, Óxido de hierro amarillo 0,3072 mg.

**Este Medicamento es Libre de Gluten**

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Psicoanalépticos, psicoestimulantes utilizados para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y nootrópicos, simpaticomiméticos de acción central, Código ATC: N06BA04

## **INDICACIONES**

### **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, como 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 del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría o las directrices de la Clasificación Internacional de Enfermedades (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 trastorno 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 trastorno de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir historial 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.

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

El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios DSM 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 trastorno, 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 el 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

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

### **Acción farmacológica**

El Metilfenidato, el principio activo de **Rubifen LA**, es un psicoestimulante con efectos más prominentes sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) 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 SNC, el Metilfenidato también libera dopamina e inhibe su reabsorción. A diferencia de la anfetamina, el Metilfenidato no libera catecolaminas en los animales previamente tratados 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 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 1).

**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 1. 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 2). 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 con placebo tuvieron el triple de posibilidades de fracaso terapéutico en comparación con el metilfenidato.

**Tabla 2. 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=11 5 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 efectos adversos (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 efectos adversos severos (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% ( $\leq 2$  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) 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 palpitations aumentó ligeramente con la exposición prolongada (taquicardia: 4,8% con exposición <2 meses y 6,6% con exposición >12 meses; palpitations: 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).

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.

### **Farmacocinética**

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 (en cápsulas 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 LA** Cápsulas 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 compota 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 de liberación modificada, el contenido puede esparcirse sobre alimento blando (como la compota de manzana) y administrarse de inmediato.

### ***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  $2,65 \pm 1,11$  l/kg para d-Metilfenidato y  $1,80 \pm 0,91$  l/kg para l-Metilfenidato.

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 alfa -fenil-2-piperidina acético (ácido ritalínico). Las concentraciones plasmáticas máximas de ácido alfa -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 alfa -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 alfa-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***

El Metilfenidato se elimina del plasma con una vida media de 2 horas. El aclaramiento sistémico es  $0,40 \pm 0,12$  l/h/kg para d-Metilfenidato y  $0,73 \pm 0,28$  l/h/kg para l-Metilfenidato. 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 alfa-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 alfa-fenil- 2-piperidina acético.

### ***Datos preclínicos de 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 cuantificada en el Área Bajo la Curva (ABC) de Metilfenidato racemato 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 (ABC) 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 (ABC) 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, sólo 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 macho. No se conoce la trascendencia de estos hallazgos en humanos.

El Metilfenidato no afectó a la capacidad reproductora ni a la fertilidad en dosis terapéuticas bajas.

### ***Embarazo- Desarrollo embrional/fetal***

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

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO 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 del estado cardiovascular basal del paciente, incluyendo presión arterial y frecuencia cardíaca. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas comórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca/inexplicada y un registro detallado de altura (solo en niños) y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento, 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.

- 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 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.

Las características galénicas específicas de **Rubifen LA** 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, suspender el medicamento.

Se debe emplear el régimen que logre un control satisfactorio de los síntomas con la dosis diaria total más baja. **Rubifen LA** 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 momento de la 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)**

**Rubifen LA** 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 de metilfenidato (pudiendo ser 10 mg liberación inmediata) 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**

**Rubifen LA** 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**

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 LA** puede ajustarse a intervalos semanales en incrementos de 20 mg en adultos.

### **Pacientes en transición del tratamiento infantil con Metilfenidato a la edad adulta**

El tratamiento puede continuar a la misma dosis diaria. Si el paciente ha recibido anteriormente una formulación de liberación inmediata, se debe realizar una conversión a una dosis recomendada adecuada de Metilfenidato (ver a continuación "Cambio del tratamiento del paciente a **Rubifen LA**").

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

Metilfenidato se debe discontinuar periódicamente para evaluar el estado del paciente. La mejora puede continuar cuando el medicamento se interrumpe de manera 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 LA**

**Rubifen LA**, administrado en una única dosis, aporta una exposición global (ABC) 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 LA** 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 3 muestra la dosis recomendada de **Rubifen LA** para pacientes que cambian de una formulación de liberación inmediata o una formulación de liberación modificada a **Rubifen LA**.

**Tabla 3**

<b>Dosis previa de Metilfenidato</b>	<b>Dosis recomendada de Rubifen LA</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 LA** 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 el 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.

### **Modo de administración**

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

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

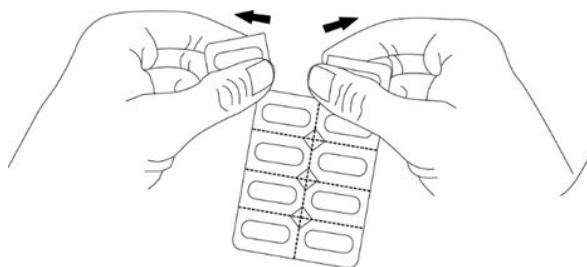
Para facilitar la toma, las cápsulas de liberación modificada pueden abrirse con cuidado para verter el granulado sobre comida blanda (por ejemplo, compota de manzana). La comida no debe calentarse, pues esto podría afectar a las propiedades especiales de liberación modificada de esta formulación. La mezcla de medicamento y comida deben 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.

### **Instrucciones para la apertura del blíster**

Este medicamento está disponible en blísteres pelables con cierre de seguridad a prueba de niños. Por favor siga las siguientes instrucciones para la apertura del blíster:

1. No empuje la cápsula para sacarla del blíster, ya que esto hará que se aplaste.

2. Tome el blíster por la lámina impresa hacia arriba y doble hacia atrás por la línea perforada, doble el blíster en la dirección opuesta y repita varias veces. Separe por la zona perforada para obtener una dosis.



3. Para extraer la cápsula separe cuidadosamente la lámina empezando por la esquina indicada con una flecha y estire de ella hacia atrás.



### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- 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.
- 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, 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.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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) 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 el 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**

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, 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 “Contraindicaciones”).

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

#### **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**

Se reconocen estados cerebrovasculares en los que está contraindicado el tratamiento con Metilfenidato (ver “Contraindicaciones”). 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 muy rara a la exposición de Metilfenidato. 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 discontinuación 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 hemiplejía cerebral.

#### **Trastornos psiquiátricos**

La comorbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos 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. 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 maniáticos***

La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/táctiles/auditivas y delirios) o maniáticos en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía pueden deberse al uso de Metilfenidato a las dosis habituales. Si aparecen síntomas maniáticos 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. Se deben controlar estos

síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

### **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 opositor-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 aumentar 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.

### **Discontinuación**

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la discontinuación 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 discontinuación 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 en cápsulas 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 de “REACCIONES ADVERSAS”). 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 de “CONTRAINDICACIONES”). Se recomienda un seguimiento oftalmológico de los pacientes con antecedentes de aumento de la PIO.

#### **Doping**

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

#### **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 combina 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 los anticoagulantes, 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. Metilfenidato está contraindicado en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO, 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 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 L 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.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### ***Embarazo***

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

Se han notificado casos de toxicidad cardiorrespiratoria neonatal, específicamente taquicardia fetal y distrés respiratorio a través de notificaciones espontáneas.

Los estudios en animales sólo mostraron evidencias de toxicidad reproductiva a dosis tóxicas maternas.

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 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.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias**

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 maquinarias. 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 maquinarias.

### **Advertencia sobre excipientes**

**Este medicamento contiene azúcar, lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes diabéticos o con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa / galactosa, deficiencia de sacarasa-isomaltasa.**

### **REACCIONES ADVERSAS**

Se presentan todas las reacciones adversas al medicamento observadas en los ensayos clínicos y notificaciones espontáneas poscomercialización de Metilfenidato y los que se han notificado con otras formulaciones de hidrocloreuro de Metilfenidato. Si las frecuencias de las reacciones adversas de Metilfenidato de liberación prolongada y de la otra formulación de Metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos. La información se basa en datos recopilados en niños, adolescentes y adultos.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### **Infecciones e infestaciones**

**Frecuentes:** nasofaringitis.

**Poco frecuentes:** gastroenteritis.

#### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

**Muy raras:** anemia, leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica.

**Frecuencia no conocida:** pancitopenia

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

**Poco frecuentes:** reacciones de hipersensibilidad tales como edema angioneurótico, reacciones anafilácticas, inflamación auricular, enfermedades ampollas, enfermedad exfoliativa, urticaria, prurito (1), picazón y erupciones (1).

#### **Trastornos del metabolismo y la nutrición**

**Muy frecuentes:** disminución del apetito (2).

**Frecuentes:** anorexia, reducción moderada del aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños (1), disminución del peso en adultos (2).

#### **Trastornos psiquiátricos**

**Muy frecuentes:** insomnio, nerviosismo.

**Frecuentes:** 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).

**Poco frecuentes:** 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).

**Raras:** manía (1), desorientación, trastornos de la libido, trastorno obsesivo-compulsivo (incluyendo tricotilomanía y dermatilomanía).

**Muy raras:** intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado) (1), estado de ánimo deprimido transitorio (1), pensamientos anormales, apatía.

**Frecuencia no conocida:** delirios (1), trastornos del pensamiento (1), estado confusional, dependencia, logorrea. Se han descrito casos de abuso y dependencia con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata.

### **Trastornos del sistema nervioso**

**Muy frecuentes:** cefalea.

**Frecuentes:** temblor (2), somnolencia, mareos, disquinesia, hiperactividad psicomotora.

**Poco frecuentes:** sedación, acatisia.

**Muy raras:** 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).

**Frecuencia no conocida:** trastornos cerebrovasculares (1) (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), convulsiones de gran mal (1), migraña, disfemia.

### **Trastornos oculares**

**Poco frecuentes:** diplopía, visión borrosa, ojo seco (4).

**Raras:** dificultades de acomodación visual, midriasis, deterioro visual.

**Frecuencia no conocida:** Aumento de la presión intraocular, glaucoma.

### **Trastornos cardíacos**

**Frecuentes:** arritmia, palpitaciones, taquicardia (2).

**Poco frecuentes:** dolor torácico.

**Raras:** angina de pecho.

**Muy raras:** paro cardíaco, infarto de miocardio.

**Frecuencia no conocida:** taquicardia supraventricular, bradicardia, extrasístoles, extrasístoles ventriculares.

### **Trastornos vasculares**

**Frecuentes:** hipertensión arterial, frialdad periférica (2).

**Muy raras:** arteritis cerebral y/u oclusión, fenómeno de Raynaud.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Frecuentes:** tos, dolor faringolaríngeo, disnea (2).

**Frecuencia no conocida:** epistaxis.

### **Trastornos gastrointestinales**

**Muy frecuentes:** náuseas (2), boca seca (2).

**Frecuentes:** 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).

**Poco frecuentes:** estreñimiento.

### **Trastornos hepatobiliares**

**Poco frecuentes:** aumento de las enzimas hepáticas.

**Muy raras:** función hepática anormal, incluyendo coma hepático.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

**Frecuentes:** hiperhidrosis (2), alopecia, prurito, erupción, urticaria.

**Poco frecuentes:** edema angioneurótico, enfermedades ampollosas, enfermedades exfoliativas.

**Raras:** erupción macular, eritema.

**Muy raras:** eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupción fija medicamentosa.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

**Frecuentes:** artralgias.

**Poco frecuentes:** mialgia, sacudidas musculares, tirantez muscular (3).

**Muy raras:** calambres musculares.

**Frecuencia no conocida:** trismus (3).

### **Trastornos renales y urinarios**

**Poco frecuentes:** hematuria.

**Frecuencia no conocida:** incontinencia.

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

**Raras:** ginecomastia.

**Frecuencia no conocida:** disfunción eréctil, priapismo, aumento de las erecciones y erecciones prolongadas.

### **Trastornos generales**

**Frecuentes:** pirexia, retraso en el crecimiento durante el uso prolongado en niños (1), sensación de inquietud (3), fatiga (2), sed (3).

**Muy raras:** muerte súbita cardíaca (1).

**Frecuencia no conocida:** molestia en el pecho, hiperpirexia.

### **Exploraciones complementarias**

**Frecuentes:** cambios en la presión arterial y en el ritmo cardíaco (generalmente incremento del mismo) (1), peso disminuido (1).

**Poco frecuentes:** soplo cardíaco (1), enzimas hepáticas elevadas.

**Muy raras:** fosfatasa alcalina en sangre aumentada, bilirrubina en sangre elevada, recuento de plaquetas disminuido, recuento de leucocitos anormales.

(1) Ver Advertencia y precauciones.

(2) Reacciones adversas 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.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

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 arterial, 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 un catártico. En caso de

intoxicación grave, se debe administrar una dosis cuidadosamente ajustada de una benzodiazepina antes de 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

## **PRESENTACIONES**

**Rubifen® LA 10:** Envases con 30 Cápsulas de Liberación Modificada color amarillo oscuro y blanco con las siglas RUB y M10.

**Rubifen® LA 20:** Envases con 30 Cápsulas de Liberación Modificada color blanco con las siglas RUB y M20.

**Rubifen® LA 30:** Envases con 30 Cápsulas de Liberación Modificada color marfil con las siglas RUB y M30.

**Rubifen® LA 40:** Envases con 30 Cápsulas de Liberación Modificada color amarillo oscuro con las siglas RUB y M40.

**Rubifen® LA 60:** Envases con 30 Cápsulas de Liberación Modificada color amarillo oscuro y marfil con las siglas RUB y M60.

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, RUBIFEN LA 10-20-30-40-60 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / [soibago@bago.com.ar](mailto:soibago@bago.com.ar).

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 45.991.  
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

**Rubifen® LA 10-20-30-40-60:**

Lugar donde se elabora el granel o semielaborado: Valpharma International S.p.A Vía Giambattista Morgagni, 2- 47864 Pennabilli (RN) Italia

Lugar de acondicionado primario y secundario: Laboratorios Rubió S.A., Industria 29, Polígono Industrial Comte de Sert (08755) Castellbisbal – Barcelona, España.

Importado, distribuido y comercializado por:



*Ética al servicio de la salud*

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.