

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rubifen 5 mg comprimidos
Rubifen 10 mg comprimidos
Rubifen 20 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Rubifen 5 mg comprimidos contiene:
Metilfenidato hidrocloreuro..... 5 mg

Cada comprimido de Rubifen 10 mg comprimidos contiene:
Metilfenidato hidrocloreuro 10 mg

Cada comprimido de Rubifen 20 mg comprimidos contiene:
Metilfenidato hidrocloreuro 20 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Rubifen 5 mg comprimidos: comprimidos blancos, redondos y planos, marcados “RU” en una cara y “5” en la otra.

Rubifen 10 mg comprimidos: comprimidos ranurados, blancos, redondos y planos, marcados “RU 10” en una cara.

Rubifen 20 mg comprimidos: comprimidos ranurados, blancos, redondos y planos, marcados “RU 20” en una cara.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

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 cuando otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes. El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios DMS o las directrices ICD-10 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, educativas 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 grave, signos neurológicos menores y 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 el 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.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes.

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 comórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca/inexplicada y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento (ver secciones 4.3 y 4.4), deben estar documentados en la historia completa.

Control continuo

Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección 4.4).

- El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses.
- La altura, el peso y el apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento.
- 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.

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

La dosis máxima diaria de metilfenidato es 60 mg día.

Rubifen es una formulación de metilfenidato de liberación inmediata. El tratamiento se debe iniciar con 5 mg una o dos veces al día (en el desayuno y almuerzo), incrementando la dosis y la frecuencia de la administración, si se considera necesario, a razón de 5-10 mg semanalmente. La dosis total diaria debería administrarse en varias tomas.

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

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

Reducción de la dosis e interrupción del tratamiento

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

Adultos

El metilfenidato no está autorizado para su uso en adultos con TDAH. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

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.

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.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al metilfenidato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Glaucoma
- Feocromocitoma

- Durante el tratamiento con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO), o en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos, por el riesgo de una crisis hipertensiva (ver sección 4.5)
- Hipertiroidismo o Tirotoxicosis
- Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, anorexia nerviosa/ trastornos de anorexia, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de humor graves, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/ borderline
- 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 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 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 niños con TDAH y la decisión de usar el fármaco debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas en relación con la edad de los niños.

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

La seguridad y eficacia de la utilización de metilfenidato a largo plazo no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia.

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

Uso en adultos

El metilfenidato no está autorizado para su uso en adultos con TDAH. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

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. 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.

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 cardíaco pediátrico (ver sección 4.3)**

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

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

Mal uso y acontecimientos cardiovasculares

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

Trastornos cerebrovasculares

Ver sección 4.3 para los estados cerebrovasculares en los que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se 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 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 co-morbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos 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 maníacos

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

Comportamiento agresivo u hostil

El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad.

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

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 médicos. 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 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 metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba “Trastornos Psiquiátricos” y sección 4.2). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Crecimiento

Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños.

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

Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato: 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.

Convulsiones

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

Abuso, mal uso y tráfico

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

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

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

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

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

Retirada

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

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

Fatiga

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

Elección de la formulación de metilfenidato

La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato, debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto.

Dopaje

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

Insuficiencia renal o hepática

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

Efectos hematológicos

La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. 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 presentes erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir al médico de forma inmediata.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción farmacocinética

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

Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros d- y l- de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo 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 fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antihipertensivos

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

Uso con fármacos que aumentan la presión sanguínea

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

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

Uso con alcohol

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

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 alfa₂ de acción central (por ejemplo clonidina)

Se han notificado efectos adversos graves, incluyendo muerte súbita con el uso concomitante con clonidina.

No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa₂ de acción central.

Uso con fármacos dopaminérgicos

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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.

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. Puede tener una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y se les debe aconsejar que si se ven afectados por ellos, deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos y notificaciones espontáneas post-comercialización de Rubifen y los que se han notificado con otras formulaciones de hidrocloreto de metilfenidato. Si las frecuencias de las reacciones adversas de Rubifen y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos.

Estimación de frecuencias:

muy frecuente ($\geq 1/10$)

frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

muy rara ($< 1/10000$)

desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy Frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Desconocida
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis				
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo					Anemia, Leucopenia, Trombocitopenia, Púrpura Trombocitopénica	Pancitopenia
Trastornos del Sistema Inmunológico			Hipersensibilidad y reacciones tales como angioedema, Reacciones anafilácticas, Inflamación auricular, Enfermedad bullar, Enfermedad exfoliativa, Urticaria, Prurito, Picores y Erupciones			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición*		Anorexia, Disminución del apetito, Reducción moderada del aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños*				
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, Nerviosismo	Anorexia, Labilidad emocional, Agresión*, Agitación*, Ansiedad*, Depresión*, Irritabilidad, Comportamiento anormal, Bruxismo**	Trastornos psicóticos*, Alucinaciones auditivas, visuales y táctiles, Enfado, Ideación suicida*, Cambios de humor, Humor alterado, Intranquilidad, Tristeza, Tics*, Empeoramiento de tics preexistentes del síndrome de Tourette*, Hipervigilancia, Trastornos del sueño	Manía*, Desorientación, trastornos de la libido	Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado)*, Humor depresivo transitorio*, Pensamientos anormales, Apatía, Comportamientos repetitivos, Prestar excesiva atención	Delirios*, Trastornos del pensamiento*, Estado de confusión. Se han descrito casos de abuso y dependencia, con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata, Logorrea

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy Frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, Discinesia, Hiperactividad psicomotora, Somnolencia	Sedación, Temblor,		Convulsiones, Movimientos coreoateoides, Déficit neurológico isquémico reversible, Síndrome neuroléptico maligno (SNM). Las notificaciones estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos, así que el papel de metilfenidato no está claro)	Trastornos Cerebrovasculares* (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), Convulsiones del Gran Mal*, Migraña, Disfemia
Trastornos de la visión			Diplopía, Visión borrosa	Dificultades de acomodación visual, Midriasis, Alteración visual		
Trastornos cardiacos		Arritmia, Taquicardia Palpitaciones	Dolor en el pecho	Angina de pecho	Parada cardiaca, Infarto de miocardio	Taquicardia Supraventricular, Bradicardia, Extrasístole ventricular, Extrasístole
Trastornos vasculares*		Hipertensión			Arteritis cerebral y/o oclusión, Sensación de frío, Fenómeno de Raynaud	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos, Dolor faringolaringeal	Disnea			

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy Frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Desconocida
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Diarrea, Nausea, Malestar gástrico y vómito, éstos generalmente aparecen al principio del tratamiento y se pueden aliviar comiendo algo. Boca seca.	Estreñimiento			
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas		Función hepática anormal, incluyendo coma hepático	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, Prurito, , Erupción, Urticaria	Angioedema, Enfermedad bullar, Trastornos exfoliativos	Hiperhidrosis, Erupción macular, Eritema	Eritema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Erupción cutánea recurrente	
Trastornos Músculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Artralgia	Mialgia, Tensión muscular		Calambres musculares	Trismus**
Trastornos renales y urinarios			Hematuria			Incontinencia
Trastornos del sistema reproductor y del pecho				Ginecomastia		Disfunción eréctil, Priapismo, aumento de las erecciones y erecciones prolongadas
Trastornos generales y en el lugar de la administración		Pirexia, Retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*	Dolor de pecho, Fatiga		Muerte cardiaca súbita*	Malestar torácico, Hiperpirexia

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy Frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Desconocida
Exploraciones complementarias		Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardiaco (generalmente aumento)*, Disminución de peso*	Murmullo cardíaco*, Aumento de las enzimas hepáticas		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de bilirrubina en sangre, Disminución del recuento plaquetario, Recuento de glóbulos blancos anormal	

*Ver sección 4.4

**Según la frecuencia calculada en estudios de TDAH en adultos (no se notificaron casos en estudios pediátricos)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión 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

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 y sequedad de las mucosas.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para la sobredosis de metilfenidato. El tratamiento consiste en proporcionar las medidas de apoyo adecuadas. Se debe proteger al paciente para evitar que se autolesione y de los estímulos externos que pudieran agravar la sobreestimulación ya presente. Si los signos y síntomas no son demasiado graves y el paciente está consciente, se puede evacuar el contenido del estómago provocando el vómito o por lavado gástrico. Antes de realizar el lavado gástrico, se deben controlar la agitación y las convulsiones, si las hay, y proteger la vía aérea. Otras medidas de detoxificación del intestino comprenden la administración de carbón activado y de un catártico.

En caso de intoxicación grave, se debe administrar una dosis cuidadosamente ajustada de una benzodiazepina antes del realizar el lavado gástrico.

Se deben proporcionar cuidados intensivos para mantener una circulación y un intercambio respiratorio adecuados. En caso 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 por metilfenidato.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoestimulantes, agentes usados para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y nootrópicos: simpaticomiméticos de acción central: metilfenidato Código ATC. N06B A04

Mecanismo de acción

El clorhidrato de metilfenidato es un estimulante débil del sistema nervioso central (SNC) con efectos más destacados sobre las actividades mentales que sobre las motoras. Su mecanismo de acción en el hombre no se conoce completamente, pero se cree que bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica e incrementa la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneuronal. El metilfenidato es una mezcla racémica constituida por el d-isómero y el l-isómero.

El mecanismo por el cual el metilfenidato ejerce sus efectos mentales y de comportamiento en niños no está claramente establecido, tampoco hay evidencia concluyente que demuestre como estos efectos están en relación con el sistema nervioso central.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El principio activo, clorhidrato de metilfenidato, se absorbe rápida y casi completamente de los comprimidos. Debido al extenso metabolismo de primer paso, su disponibilidad sistémica es de solo un 30% de la dosis. La administración junto con la comida acelera su absorción, pero no tiene influencia alguna sobre la cantidad absorbida. La concentración plasmática máxima de aproximadamente 9 ng/ml se alcanza 1-2 horas después de la administración. La concentración plasmática máxima presenta una considerable variabilidad entre sujetos. El área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC), así como la concentración plasmática máxima (C_{max}) son proporcionales a las dosis administradas.

Distribución

En sangre, el metilfenidato y sus metabolitos se distribuyen en el plasma (57%) y en los eritrocitos (43%). El metilfenidato y sus metabolitos se unen poco a las proteínas plasmáticas (10-33%). El volumen de distribución aparente es de 15,2 L/kg.

Metabolismo o Biotransformación

La biotransformación del metilfenidato es rápida y extensa. La concentración plasmática máxima del ácido 2-fenil-2-piperidilacético (PPAA) se alcanza aproximadamente 2 horas después de la administración de metilfenidato y es 30-50 veces superior a la del fármaco inalterado. La vida media de PPAA es aproximadamente dos veces la de metilfenidato y el aclaramiento sistémico es de 0,17 L/h/Kg. Solamente

se detectan pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados (hidroximetilfenidato y ácido hidroxiritalínico). La actividad terapéutica parece ser principalmente debida al compuesto original.

Eliminación

El metilfenidato se elimina del plasma, con una vida media de 2 horas, y el aclaramiento sistémico es de 10 L/h/kg. La principal parte de la dosis administrada se elimina por la orina y la menor parte por las heces en forma de metabolitos. El metilfenidato inalterado aparece en la orina solo en pequeñas cantidades. La mayor proporción de la dosis se elimina en la orina en forma de PPAA.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Características en los pacientes:

No hay diferencias aparentes en el comportamiento farmacocinético del metilfenidato en niños hiperactivos y en voluntarios sanos adultos.

Los resultados de eliminación de pacientes con función renal normal sugieren que la excreción renal de metilfenidato inalterado apenas se modifica en caso de insuficiencia renal. Sin embargo, la excreción renal de PPAA puede estar disminuida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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).

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato de cálcico dibásico dihidratado
Celulosa microcristalina (E460i)
Almidón de maíz
Estearato de magnesio (E470b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años para las dosis de 10 mg y 20 mg y 3 años para la dosis de 5 mg.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Placas blister PVC/Al de 20, 30, 40, 50 y 100 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS RUBIÓ, S.A.
Industria, 29 – Polígono Industrial Comte de Sert
08755 Castellbisbal – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rubifen 5 mg comprimidos: 65.152
Rubifen 10 mg comprimidos: 55.369
Rubifen 20 mg comprimidos: 65.153

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

Fecha de la primera autorización:

Rubifen 5 mg comprimidos: 13 enero 2003
Rubifen 10 mg comprimidos: 1 mayo 1981
Rubifen 20 mg comprimidos: 13 enero 2003

Fecha de la última renovación:

Rubifen 5 mg comprimidos: 8 abril 2011
Rubifen 10 mg comprimidos: 8 abril 2011
Rubifen 20 mg comprimidos: 8 abril 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2020