

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA
RITALIN®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA
Clorhidrato de metilfenidato

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN
FORMA FARMACÉUTICA

Tableta.

FORMULACIÓN:

Cada tableta contiene:

Clorhidrato de metilfenidato	10 mg
Excipiente cbp	1 tableta.

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH, DSM-IV)

RITALIN® está indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños de 6 años o más.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), o ADHD (por sus siglas en inglés: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder) se conocía anteriormente como “trastorno por déficit de atención” o “disfunción cerebral mínima”. Otros términos empleados para describir este trastorno de la conducta son: síndrome hiperkinético, lesión cerebral mínima, disfunción cerebral mínima, disfunción cerebral menor y síndrome psicoorgánico de los niños. RITALIN® se indica como parte de un programa integral de tratamiento que incluye medidas psicológicas, pedagógicas y sociales tendientes a estabilizar a los niños que presentan un síndrome de trastorno de la conducta caracterizado por una distracción moderada a severa, períodos de atención reducidos, hiperactividad, inestabilidad emocional, e impulsividad. El diagnóstico se debe efectuar según los criterios del DSM-IV o de los lineamientos de la CIE-10. Pueden o no presentarse signos neurológicos (leves no localizados, problemas de aprendizaje y alteraciones en el EEG); por lo que el diagnóstico de disfunción del Sistema Nervioso Central (SNC) puede o no ser necesario.

Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH

No se conoce la etiología específica de este trastorno ni se dispone de ninguna prueba diagnóstica. Para diagnosticarlo correctamente es necesario realizar un análisis multidisciplinario en el que se incluyan las partes médicas, neuropsicológica, pedagógica y social. Las características más comunes del trastorno son: antecedentes de períodos de atención reducidos, distracción, inestabilidad emocional, impulsividad, hiperactividad moderada o severa, signos neurológicos leves y un EEG anormal. En algunos casos pueden presentarse dificultades del aprendizaje. El diagnóstico debe basarse en la anamnesis y evaluación completa del niño y no solo en la presencia de una o más de estas características. No todos los niños con este trastorno necesitan tratamiento farmacológico. Los estimulantes no están indicados en los niños con síntomas inducidos por factores externos (en particular maltrato) y/o trastornos psiquiátricos primarios, incluyendo la psicosis. Es fundamental tratar estos casos en un ámbito pedagógico adecuado, siendo por lo general necesaria la intervención psicosocial. Cuando estas medidas resulten insuficientes, la decisión de prescribir un estimulante dependerá de la evaluación meticulosa de la severidad de los síntomas que presenta el niño.

Narcolepsia

Los síntomas son: somnolencia diurna, episodios de sueño inadecuados y pérdida repentina del tono muscular voluntario.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**FARMACOCINÉTICA****Absorción**

Tras la administración oral de la sustancia activa (clorhidrato de metilfenidato) esta es rápida y casi completamente absorbida. Debido al amplio metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad absoluta fue de $22 \pm 8\%$ para el *d*-enantiómero y $5 \pm 3\%$ para el *l*-enantiómero. La ingestión de alimentos no tiene ningún efecto relevante sobre la absorción. Las concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 40 nmol/L (11 ng/mL) se alcanzan en promedio 1 a 2 horas después de la administración y pueden variar notablemente de un paciente a otro. El área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo (ABC), y la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) son proporcionales a la dosis administrada.

Efecto con alimentos: RITALIN® puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

En sangre, el metilfenidato y sus metabolitos se distribuyen en el plasma (57%) y los eritrocitos (43%). La unión a proteínas plasmáticas es baja (10-33%). El volumen de distribución fue de 2.65 ± 1.11 L/kg para *d*-MPH y 1.80 ± 0.91 L/kg para *l*-MPH.

Se han notificado dos casos de eliminación del metilfenidato en la leche materna, en los que la dosis relativa calculada del lactante era $\leq 0.2\%$ de la dosis materna corregida según el peso. No se observaron acontecimientos adversos en ninguno de los lactantes (de 6 y 11 meses de vida).

Biotransformación/metabolismo

La biotransformación del metilfenidato por la carboxilesterasa CES1A1 es extensa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito principal desesterificado, el ácido α -fenil-2-piperidín-acético (ácido ritalínico) se alcanzan aproximadamente a las dos horas de haber administrado el fármaco y son unas 30-50 veces superiores a las de la sustancia inalterada. La vida media de eliminación del ácido α -fenil-2-piperidín-acético es el doble aproximadamente de la del metilfenidato, y la medida de su depuración sistémica es de 0.17 L/h/Kg. Solo se detectan pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados (p. ej.: hidroximetilfenidato y ácido hidroxiritalínico). El efecto terapéutico parece deberse principalmente al compuesto original.

Eliminación

El metilfenidato se elimina del plasma con una vida media de eliminación de 2 horas. La depuración (*clearance*) sistémica es de 0.40 ± 0.12 L/h/kg para el *d*-MPH y de 0.73 ± 0.28 L/h/kg para el *l*-MPH. Tras la administración oral, entre el 78 % y el 97 % de la dosis se excreta en la orina y entre el 1 % y el 3 % se excreta en las heces en forma de metabolitos en un plazo de 48 horas a 96 horas. Sólo pequeñas cantidades (< 1 %) de metilfenidato inalterado aparecen en la orina. La mayor parte de la dosis se elimina en la orina en forma de ácido α -fenil-2-piperidín-acético (60 % a 86 %).

Poblaciones especiales

Efecto de la edad: No hay diferencias farmacocinéticas perceptibles entre los adultos voluntarios sanos y la de los niños hiperactivos (de 6 a 13 años).

Pacientes con insuficiencia renal: Los datos sobre la eliminación del fármaco que se obtuvieron en pacientes con función renal normal sugieren que es poco probable que la excreción renal del metilfenidato inalterado se vea reducida por insuficiencia renal. Sin embargo, podría disminuir la excreción renal del metabolito ácido α -fenil-2-piperidín-acético.

FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: psicoestimulantes. Código ATC: NO6B AO4.

Mecanismo de acción/Farmacodinamia

RITALIN® es una mezcla racémica 1:1 de *d*-metilfenidato (*d*-MPH) y *l*-metilfenidato (*l*-MPH).

RITALIN® es un estimulante leve del Sistema Nervioso Central, con efectos más pronunciados sobre las actividades mentales que sobre las motoras. Aunque su mecanismo de acción en los seres humanos no se conoce completamente, aunque sus efectos estimulantes se atribuyen a la inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina (norepinefrina) en las neuronas pre sinápticas, lo que produce un aumento de estos neurotransmisores en el espacio extraneuronal.

El mecanismo por el cual RITALIN® ejerce un efecto en el comportamiento y en la mente en los niños no está debidamente establecido, ni hay evidencias concluyentes que muestren como estos efectos se relacionan con el estado del sistema nervioso central.

Se cree que el *l*-enantiomero es farmacológicamente inactivo.

En un estudio realizado en 75 voluntarios sanos se evaluó el efecto del tratamiento con 40 mg de clorhidrato de dexametilfenidato, el *d*-enantiomero farmacológicamente activo de RITALIN®, sobre el intervalo QT/QTc. La prolongación media máxima de los intervalos QTcF fue <5 ms, y el límite superior del intervalo de confianza del 90% fue inferior a 10 ms en todas las comparaciones con el placebo a tiempos equiparables. Este valor era inferior al umbral de interés clínico, y no se evidenció ninguna relación entre la exposición y la respuesta.

VI. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al metilfenidato o a cualquiera de los excipientes.
- Ansiedad o angustia, tensión.
- Agitación.
- Hipertiroidismo.
- Desordenes cardíacos pre-existentes los cuales incluyen hipertensión severa, angina de pecho, enfermedad arterial oclusiva, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, miocardiopatías, infarto al miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (desordenes causados por la disfunción de los canales iónicos).
- Durante el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o en un plazo de un mínimo de 2 semanas después de suspender la administración de dichos fármacos, debido al riesgo de crisis hipertensiva (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).
- Glaucoma.
- Feocromocitoma.
- Diagnóstico o antecedentes familiares de Síndrome de Tourette.

VII. PRECAUCIONES GENERALES**Generalidades**

El tratamiento con RITALIN® no está indicado en todos los casos de TDAH y sólo se prescribirá tras una detallada anamnesis y evaluación. La decisión de prescribir RITALIN® dependerá de la estimación de la intensidad de los síntomas y a su correlación con la edad del paciente, y no únicamente a la presencia de uno o más signos de trastornos conductuales. El tratamiento con RITALIN® no suele estar indicado cuando dichos síntomas se vinculan a reacciones por estrés agudo.

Eventos Cardiovasculares

Anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros problemas serios del corazón: Se han notificado casos de muerte súbita en asociación al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis usuales en pacientes con anomalías cardíacas estructurales u otros problemas serios. No se ha establecido ninguna relación causal de estas condiciones con los productos estimulantes dado que algunas anomalías cardíacas estructurales entrañan por sí mismas, un elevado riesgo de muerte súbita. Como regla general, no se deben utilizar productos estimulantes, como RITALIN®, en pacientes que presentan anomalías cardíacas estructurales u otras anomalías cardíacas severas que incrementen el riesgo de muerte súbita debido a los efectos simpático-miméticos del medicamento estimulante. Antes de comenzar el tratamiento con RITALIN®, los pacientes deberán ser evaluados en busca de desórdenes cardiovasculares preexistentes así como el historial familiar para eventos como muerte súbita y arritmia ventricular (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Enfermedades cardiovasculares: RITALIN® está contraindicado en pacientes con hipertensión severa. RITALIN® aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica y diastólica. Por consiguiente, se recomienda cautela a la hora de tratar a los pacientes cuya patología subyacente pueda verse comprometida por incremento en la presión arterial o la frecuencia cardíaca, como por ej, hipertensión pre-existente. RITALIN® está contraindicado en desórdenes cardiovasculares severos (ver apartado de CONTRAINDICACIONES).

Se debe monitorear la presión arterial de todos los pacientes que toman RITALIN® a intervalos adecuados, especialmente en los pacientes hipertensos. Los pacientes que desarrollen sintomatología sugestiva de enfermedades cardíacas durante el tratamiento con RITALIN® deberán someterse a una evaluación cardíaca urgente.

Acontecimientos cardiovasculares y por uso indebido: La utilización indebida de estimulantes del sistema nervioso central, incluido RITALIN®, puede asociarse con muerte súbita y otros eventos adversos cardiovasculares graves.

Eventos Cerebrovasculares

Trastornos cerebrovasculares: Pacientes con anormalidades pre-existentes del Sistema Nervioso Central, por ejemplo, aneurisma cerebral y/o otros trastornos vasculares tales como la vasculitis o infarto pre-existente, no deben ser tratados con RITALIN®. Pacientes con factores de riesgo adicional (historia de enfermedades cardiovasculares, medicación concomitante que eleva la presión sanguínea) deben ser valorados regularmente en cuanto a signos y síntomas neurológicos y psiquiátricos antes de iniciar el tratamiento con RITALIN® (ver el párrafo de condiciones cardiovasculares en la sección de INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Trastornos Psiquiátricos

La comorbilidad con desórdenes psiquiátricos es frecuente en el TDAH y deben ser tomados en consideración cuando se prescriben medicamentos estimulantes. Previamente a iniciar el tratamiento con RITALIN®, los pacientes deberán ser evaluados en busca de desórdenes psiquiátricos preexistentes así como el historial familiar relacionado con desórdenes psiquiátricos (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

El tratamiento del TDAH con medicamentos estimulantes incluyendo RITALIN®, no debe iniciarse en pacientes con psicosis aguda, manía aguda o con riesgo de suicidio. Estas patologías deben ser tratadas y controladas antes de iniciar el tratamiento para el TDAH.

En caso de que exista una aparición de síntomas psiquiátricos o exacerbación de los síntomas psiquiátricos preexistentes, RITALIN® no deberá ser administrado a los pacientes a menos que se demuestre que el beneficio del tratamiento sobrepasa el riesgo potencial del uso del medicamento.

Síntomas psicóticos: Los síntomas psicóticos, incluyendo alucinaciones visuales, táctiles ó manías han sido reportados en pacientes comúnmente tratados con medicamentos estimulantes incluyendo RITALIN® (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS) y en estos casos, los médicos deberán considerar la discontinuación del tratamiento.

Comportamiento agresivo: Comportamiento agresivo agudo o una exacerbación del comportamiento agresivo inicial, han sido reportados durante la terapia con estimulantes incluyendo RITALIN®. Los médicos deben de evaluar la necesidad de modificar el tratamiento en los pacientes que hayan experimentado estos cambios en el comportamiento, teniendo en cuenta que quizás sea adecuado disminuir o aumentar la dosis. La interrupción del tratamiento puede ser tomado en consideración.

Tendencia suicida: Se debe alertar a los pacientes y a sus cuidadores sobre la necesidad de controlar el empeoramiento clínico, el comportamiento, los pensamientos suicidas o los cambios inusuales de comportamiento y de acudir al médico de inmediato si estos síntomas aparecen. El médico deberá iniciar el tratamiento apropiado para la condición psiquiátrica subyacente y considerar un posible cambio en el régimen de tratamiento para el TDAH.

Tics: RITALIN® está asociado con el inicio o exacerbación de los tics motores o verbales. También se ha reportado el empeoramiento en los síntomas del síndrome de Tourette (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Se debe realizar una evaluación de los antecedentes familiares, así como la evaluación clínica de los tics o síndrome de Tourette previo al uso de metilfenidato para el tratamiento del TDAH. RITALIN® está contraindicado en pacientes en los que se haya diagnosticado el síndrome de Gilles de Tourette o con antecedentes familiares de dicho síndrome (ver CONTRAINDICACIONES). Los pacientes deben ser supervisados en la aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con RITALIN®.

Síndrome de serotonina.

El síndrome de serotonina ha sido reportado tras la administración de metilfenidato coadministrado con medicamentos serotoninérgicos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN). No se recomienda el uso concomitante de metilfenidato y fármacos serotoninérgicos, ya que esto puede conducir al desarrollo del síndrome serotoninérgico. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. ej., rigidez, mioclonía, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y / o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). El rápido reconocimiento de estos síntomas es importante para que el tratamiento con metilfenidato y fármacos serotoninérgicos pueda ser interrumpido inmediatamente y se debe instituir un tratamiento adecuado (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Priapismo.

Se han descrito erecciones prolongadas y dolorosas, que a veces requieren intervención quirúrgica, con productos de metilfenidato en pacientes pediátricos y adultos. El priapismo generalmente se desarrolló después de algún tiempo con el fármaco, a menudo posterior al aumento de la dosis. También se ha notificado el priapismo durante un período de abstinencia de fármacos (suspensión o interrupción de medicamentos). Los pacientes que desarrollan erecciones anormalmente sostenidas o frecuentes y dolorosas deben buscar atención médica inmediata.

Retraso del crecimiento.

Se han dado casos de una reducción moderada de aumento de peso y ligero retraso del crecimiento en niños que recibieron estimulantes durante largo tiempo; incluido RITALIN®, (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Se deberá monitorear el crecimiento cuando sea clínicamente necesario durante el tratamiento con RITALIN®, y los pacientes que no están creciendo o aumentando la altura o el peso como se espera pueda llegar a necesitar la interrupción de su tratamiento.

Convulsiones

RITALIN® debe emplearse con precaución en pacientes con epilepsia, ya que la experiencia clínica muestra que la frecuencia de crisis convulsivas puede incrementarse en un pequeño número de pacientes. Si esto ocurre, deberá interrumpirse la administración de RITALIN®.

Abuso y farmacodependencia

El abuso crónico de RITALIN® puede causar una marcada tolerancia y dependencia psicológica con grados variables de conducta anómala. Es posible que se produzcan episodios psicóticos francos, especialmente si se abusa del fármaco por vía parenteral. Los datos clínicos indican que los niños tratados con RITALIN® no son más propensos al abuso de drogas al llegar a la adolescencia o a la edad adulta.

Se debe proceder con cautela en pacientes emocionalmente inestables, es decir, si tienen antecedentes de farmacodependencia o alcoholismo, pues estos pacientes podrían aumentar la dosis por su propia cuenta.

Suspensión del tratamiento

Deben supervisarse cuidadosamente a los pacientes durante la discontinuación del fármaco pues podría manifestarse depresiones enmascaradas o efectos de hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden requerir un seguimiento a largo plazo.

Efectos Hematológicos.

El perfil de seguridad y eficacia a largo plazo de RITALIN® no se conoce completamente. Por consiguiente, se monitorearán cuidadosamente los pacientes que requieran de un tratamiento prolongado y se obtendrán periódicamente biometrías hemáticas completas (fórmulas leucocitarias y recuento de plaquetas). En caso de que se llegaran a presentar desordenes hematológicos, se deberá considerar la intervención médica apropiada (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Pacientes pediátricos (menores de 6 años de edad).

RITALIN® no deberá administrarse a niños menores de 6 años, debido a que todavía no se conoce con certeza la seguridad y la eficacia del medicamento en este grupo de edad.

Uso de maquinaria y manejo de vehículos.

RITALIN® puede causar mareos, somnolencia, visión borrosa, alucinaciones u otros efectos secundarios, (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Los pacientes que experimenten estos efectos secundarios deberán abstenerse de conducir, manejar máquinas o emprender actividades de cierto riesgo.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo****Resumen de riesgo**

No existe experiencia suficiente del uso del metilfenidato en mujeres embarazadas. RITALIN® no debe administrarse durante el embarazo, salvo que los posibles beneficios justifiquen los riesgos para el feto. El metilfenidato es potencialmente teratogénico en conejos (ver sección de PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

Lactancia**Resumen de riesgo**

Los informes de casos indican que el metilfenidato pasa a la leche materna y alcanza un cociente de concentraciones leche/plasma de 2.5 aproximadamente (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Se debe tomar la decisión entre abstenerse de amamantar o abstenerse de recibir tratamiento con RITALIN®, teniendo presente tanto el beneficio de la lactancia para el niño como el beneficio del tratamiento para la madre.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

El nerviosismo y el insomnio son reacciones adversas muy frecuentes al comienzo del tratamiento con RITALIN®, que se pueden controlar con la reducción de la dosis o la omisión de la dosis vespertina o nocturna del medicamento.

La pérdida de apetito es muy frecuente, aunque usualmente pasajera. Son frecuentes a muy frecuentes los dolores abdominales, las náuseas y los vómitos; por lo general ocurren al comienzo del tratamiento y pueden aliviarse mediante la ingestión simultánea de alimentos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas por clases de trastornos del diccionario MedDRA (por sistema u órgano). En cada clase de trastornos, las reacciones adversas se han clasificado en orden decreciente de frecuencia, y en cada categoría de frecuencia se han clasificado en orden decreciente de gravedad. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes

($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100 - < 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000 - < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000 - < 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1.-Efectos adversos reportados con el uso de RITALIN® de los estudios clínicos, la farmacovigilancia y los casos reportados en la literatura.

Infecciones e infestaciones	
Muy Frecuentes:	Rinofaringitis*
Trastornos del aparato circulatorio y del sistema linfático	
Muy raros	Leucopenia, trombocitopenia, anemia.
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raros	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y anafilaxia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy Frecuentes	Pérdida del apetito**
Raros	Aumento de peso moderadamente reducido en los niños que utilizan el medicamento por largos períodos.
Trastornos psiquiátricos	
Muy Frecuentes	Nerviosismo, Insomnio
Frecuentes	Ansiedad*, desasosiego*, trastornos del sueño*, agitación*, depresión, agresividad, bruxismo.
Muy raros	Hiperactividad, psicosis (algunas veces con alucinaciones visuales y táctiles), estado de ánimo depresivo transitorio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Discinesia, temblor*, cefalea, somnolencia, mareo.
Muy raros	Convulsiones, movimientos coreoatetoides, tics o exacerbación de los tics existentes y del Síndrome Tourette, trastornos cerebrovasculares incluyendo vasculitis, hemorragia cerebral y accidentes cerebrovasculares.
Trastornos de la vista	
Raros	Trastornos de acomodación visual, visión borrosa.
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Taquicardia, palpitaciones, arritmias, variaciones en la presión arterial y la frecuencia cardíaca (por lo general, incremento).
Raros	Angina de pecho.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuentes:	Tos*
Trastornos gastrointestinales	
Muy Frecuentes	Náuseas**, xerostomía**
Frecuentes	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia*, dolor dental*.
Trastornos hepatobiliares	
Muy raros	Insuficiencia hepática, desde aumento de las transaminasas hasta coma hepático.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Exantema, prurito, urticaria, fiebre, alopecia, hiperhidrosis*
Muy raros	Púrpura trombocitopénica, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme.
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo	
Frecuentes	Artralgia.
Infrecuentes	Trismus*.
Muy raros	Calambres musculares.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Frecuentes	Sobreexcitación*.
Raros	Ligero retraso del crecimiento con el uso prolongado en los niños.
Investigaciones complementarias	
Frecuentes	Pérdida de peso*.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Fenómeno de Raynaud**, frialdad periférica**.

* Reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos sobre el tratamiento con Ritalin LA en adultos con TDAH.

** La frecuencia de las reacciones adversas está basada en la frecuencia observada en los estudios clínicos sobre TDAH en adultos la cual fue mayor que la cifra registrada anteriormente en niños.

Se han recibido reportes muy raros de Síndrome Neuroléptico Maligno pobremente documentado. La mayoría de estos reportes indican que los pacientes recibían, además, otros medicamentos. Se desconoce el papel que RITALIN® haya podido tener en esos casos.

Efectos adversos de reportes espontáneos y casos en la literatura (frecuencia desconocida).

Los siguientes efectos adversos han sido derivados de la experiencia post-marketing con RITALIN® vía reportes de casos espontáneos o en la literatura. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no es posible estimar realmente su frecuencia y por lo tanto se categorizan como de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas por clases de trastornos del diccionario MedDRA (por sistema u órgano). En cada clase de trastornos, las reacciones adversas se han clasificado en orden decreciente de frecuencia, y en cada categoría de frecuencia se han clasificado en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Efectos adversos de reportes espontáneos y casos en la literatura (frecuencia desconocida).

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama
Priapismo.
Trastornos Psiquiátricos
Disfemia, pensamiento suicida o intento de suicidio (incluyendo el suicidio).
Trastornos renales y urinarios
Enuresis.

Efectos adversos adicionales que se han reportado en el uso de productos que contienen metilfenidato.

La lista de abajo muestra reacciones adversas no mostradas para RITALIN® (vea la tabla 1) que han sido reportadas con otros productos que contienen metilfenidato, basados en datos de estudios clínicos y reportes espontáneos posterior a la comercialización del medicamento.

Trastornos hematológicos y linfáticos: Pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación auricular.

Trastornos psiquiátricos: Irritabilidad, labilidad emocional, comportamiento o pensamiento anormal, ira, estado de ánimo alterado, cambios de humor, estado de alerta aumentado, manías, desorientación, afectación en la libido, apatía, comportamiento repetitivo, hiperconcentración, estado confuso, dependencia. Se han descrito casos de abuso y dependencia frecuentemente en formulaciones de liberación inmediata.

Trastornos del sistema nervioso: Déficit neurológico isquémico reversible, migraña.

Trastornos de la vista: Diplopía, midriasis, alteración de la visión.

Trastornos cardíacos: Paro cardíaco, infarto al miocardio.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Dolor faringo-laríngeo, disnea.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, estreñimiento.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Edema angioneurótico, eritema, eritema fijo pigmentario.

Trastornos del aparato locomotor y del tejido conectivo: Mialgia, espasmos musculares.

Trastornos renales y urinarios: Hematuria.

Trastornos mamarios y del sistema reproductor: Ginecomastia.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración: Dolor de pecho, fatiga, muerte súbita de origen cardíaco.

Exploraciones Complementarias: Soplo cardíaco.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos Antihipertensivos.

RITALIN® puede reducir la efectividad de los medicamentos empleados para el tratamiento de la hipertensión.

Uso con medicamentos que elevan la presión arterial.

RITALIN® debe ser usado con precaución en pacientes que hayan sido tratados con medicamentos que elevan la presión arterial (Ver párrafo de trastornos cerebrovasculares en PRECAUCIONES GENERALES).

Debido al riesgo posible de crisis hipertensiva, RITALIN® está contraindicado en pacientes que están siendo tratados (actualmente o con un precedente de al menos dos semanas), con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (ver CONTRAINDICACIONES).

Uso con el consumo de alcohol.

El alcohol podría exacerbar efectos adversos que los psicofármacos, incluido RITALIN®, pueden ejercer sobre el Sistema Nervioso Central. Por este motivo, se recomienda a los pacientes que se abstengan de tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Interacciones con anestésicos.

Existe el riesgo de un aumento brusco de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca de manera inesperada durante la cirugía. Si una cirugía está planeada, no se deberá administrar RITALIN® el día de la cirugía.

Interacciones con agonistas alfa-2 de acción central, (p.eje. clonidina)

Se han reportado eventos adversos serios incluyendo la muerte súbita, con el uso concomitante con clonidina, aunque no se ha establecido la relación entre esta combinación.

Interacciones con medicamentos dopaminérgicos.

Como inhibidor de la recaptura de dopamina, RITALIN® puede estar asociado con interacciones farmacodinámicas cuando es co-administrado directa e indirectamente con un agonista dopaminérgico (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) así como con antagonistas de la dopamina (antipsicóticos p. ejemplo., haloperidol). La co-administración de RITALIN® con antipsicóticos no es recomendada porque puede contrarrestar el mecanismo de acción.

Uso con medicamentos serotoninérgicos.

No se recomienda el uso concomitante de metilfenidato y fármacos serotoninérgicos, ya que esto puede conducir al desarrollo del síndrome de serotonina (ver PRECAUCIONES GENERALES). Se ha demostrado que el metilfenidato aumenta las concentraciones extracelulares de serotonina extracelular y la norepinefrina y parece tener una potencia débil en la fijación del transportador de serotonina.

Interacciones farmacocinéticas

RITALIN® no es metabolizado por el citocromo P450 con gran relevancia clínica. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P450 tengan algún impacto en la farmacocinética de RITALIN®. El d- y l-enantiómeros del metilfenidato en RITALIN® no inhiben de manera relevante el citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

La coadministración de RITALIN® no incrementa las concentraciones plasmáticas del sustrato de disimipramina CYP2D6.

Algunos casos reportados sugieren una interacción de RITALIN® con anticoagulantes cumarínicos, algunos anticonvulsivos (p.ej., fenobarbital, fenitoína, primidona), fenilbutazona y antidepresivos tricíclicos, más estas interacciones farmacocinéticas no han sido confirmadas al evaluar muestras de mayor tamaño. Puede ser necesaria la reducción de dosis en estos medicamentos.

La interacción con el anticoagulante etilbiscoumacetato en 4 sujetos no pudo ser confirmada en un estudio subsecuente realizado con una muestra de mayor tamaño (n=12).

Otros estudios sobre interacciones medicamentosas con RITALIN® no han sido realizados *in vivo*.

XI. ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio para las anfetaminas pueden dar resultados falsamente positivos en presencia del metilfenidato, especialmente las pruebas de detección por inmunoanálisis.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.**Toxicidad Reproductiva****Fertilidad**

El metilfenidato no redujo la fertilidad en ratones machos o hembras que fueron alimentados con dietas que contenían el fármaco en un estudio de reproducción continua de 18 semanas de duración. El estudio se llevó a cabo en más de dos generaciones de ratones que recibieron dosis de metilfenidato de forma continua en dosis de hasta 160 mg/kg/día (aproximadamente 90 veces mayor que la dosis humana máxima recomendada definida en mg/kg).

Carcinogenia

En un estudio de carcinogénesis de por vida llevado a cabo en ratones B6C3F1, el metilfenidato, causó un aumento de adenomas hepatocelulares (tumores benignos) y, solo en ratones machos, un aumento de hepatoblastomas (tumores malignos) en dosis diarias de aproximadamente 60 mg/kg/día (unas 35 veces mayor que la dosis humana máxima recomendada definida en mg/kg). El hepatoblastoma es un tumor maligno relativamente raro en los roedores. No hubo un aumento general del número de tumores hepáticos malignos. La cepa de ratón utilizada es particularmente susceptible de contraer tumores hepáticos. Se cree que los hepatoblastomas podrían estar relacionados a mecanismos no genotóxicos, tales como un aumento en la proliferación celular hepática. Esto es consistente con el aumento en el peso del hígado observado en este estudio de carcinogenicidad en ratones.

El metilfenidato no causó ningún aumento en los tumores en un estudio vitalicio de carcinogénesis llevado a cabo en ratas F344; la dosis más alta utilizada fue de aproximadamente 45 mg/kg/día (aproximadamente 26 veces más alta que la DHMR definida en mg/kg).

Genotoxicidad

En un solo estudio *in vitro* con metilfenidato en células de ovario de hámster chino se observaron casos de aberraciones cromosómicas y de intercambio de cromátides hermanas. Sin embargo, no se apreciaron efectos genotóxicos en otros estudios, por ejemplo, no se apreciaron efectos mutágenos en tres estudios *in vitro* (prueba de Ames de reversión del fenotipo, prueba de mutaciones primarias en células de linfoma de ratón y prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) ni efectos clastógenos o aneuploidógenos en dos estudios *in vivo* (prueba de micronúcleos) realizados en células de médula ósea de ratón con dosis de hasta 250 mg/kg. En uno de estos estudios se usaron ratones B6C3F1 de la misma raza en la que se detectaron tumores hepáticos en el estudio de carcinogenia. Por otra parte, no se observó potencial genotóxico alguno cuando se determinaron las mutaciones de *cII* en el hígado y en los micronúcleos de reticulocitos periféricos de ratones *Big Blue* y de reticulocitos de la sangre periférica, ni tampoco cuando se determinaron las mutaciones de *HPRT* y las aberraciones cromosómicas en linfocitos de la sangre periférica de macacos, las mutaciones del alelo *PigA* en ratas juveniles, las frecuencias de reticulocitos micronucleados en la sangre y el ADN dañado en sangre, cerebro y células hepáticas de ratas macho adultas tratadas durante 28 días consecutivos, y mediante la medición de micronúcleos en los eritrocitos de sangre periférica de ratones.

Toxicidad en ratas jóvenes

En un estudio convencional realizado en ratas jóvenes, el metilfenidato se administró por vía oral en dosis de hasta 100 mg/kg/día durante 9 semanas, con un comienzo temprano en el período postnatal (después del día 7) y continuando hasta la madurez sexual (semana postnatal 10). Cuando los animales fueron analizados en la edad adulta (de 13 a 14 semanas después de nacidos), se observó una disminución espontánea de la actividad locomotora tanto en machos como en hembras previamente tratados con dosis de 50 mg/kg/día o superiores, y se observó un déficit en la adquisición de una tarea de aprendizaje específica en las hembras expuestas a la dosis más alta de 100 mg/kg/día (aproximadamente 58 veces más alta que la DHMR definida en mg/kg). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Datos en animales

El metilfenidato puede tener un efecto teratogénico en conejos. Se han observado casos de espina bífida con rotación patológica de los miembros posteriores en dos camadas distintas con una dosis de 200 mg/kg/día. La exposición (ABC) a esta dosis fue aproximadamente 5.1 veces mayor que la exposición extrapolada correspondiente a la dosis humana máxima recomendada (DHMR). Se llevó a cabo un segundo estudio con una dosis superior de 300 mg/kg y se estimó que esta última dosis causaba toxicidad materna. No obstante, no se observó espina bífida en las 12 camadas que sobrevivieron (92 fetos). La exposición (ABC) a la dosis de 300 mg/kg fue 7.5 veces superior a la exposición extrapolada correspondiente a la DHMR.

El metilfenidato no es teratogénico en las ratas. Se observó toxicidad en el desarrollo fetal con una dosis alta de 75 mg/kg (20.9 veces mayor que la exposición [ABC] lograda con la DHMR), consistente en un mayor número de casos de fetos con osificación retrasada del cráneo y del hioides y de fetos con costillas supernumerarias cortas.

Cuando el metilfenidato se administró a ratas durante todo el embarazo y la lactancia con dosis de hasta 45 mg/kg/día (aproximadamente 26 veces más alta que la DHMR definida en mg/kg), la ganancia de peso corporal se redujo en las crías con la dosis más alta pero no se observaron otros efectos sobre el desarrollo postnatal.

Hombres y mujeres con potencial reproductivo

No existe información que de soporte a alguna recomendación especial para mujeres en edad fértil.

Infertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto del metilfenidato en la fertilidad humana. El metilfenidato no perjudicó la fertilidad en ratones machos o hembras.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**DOSIS**

La dosis de RITALIN® debe ajustarse a las necesidades clínicas y respuestas particulares de cada paciente.

En el tratamiento del TDAH, se procurará que la administración del medicamento coincida con los periodos de mayor estrés escolar, conductual ó social del paciente.

Se comenzará a administrar el medicamento en dosis pequeñas, que se irán aumentando cada semana.

No debe sobrepasarse la dosis de 60 mg diarios para el tratamiento de la narcolepsia o del TDAH en niños.

Si los síntomas no mejoran con el aumento gradual de la dosis a lo largo de un mes, se interrumpirá la administración del medicamento.

Si los síntomas empeoran o si se manifiestan otras reacciones adversas, se deberá reducir la dosis o, si fuese necesario se deberá interrumpir la administración del fármaco.

Si el fármaco deja de surtir efecto mucho antes de anochecer podrían repetirse los trastornos conductuales o la dificultad de conciliar el sueño. Una pequeña dosis nocturna de la tableta de RITALIN® o una dosis vespertina podría remediar el problema.

Evaluación previa al tratamiento.

Antes de comenzar el tratamiento con RITALIN®, los pacientes deberán ser evaluados en busca de desórdenes cardiovasculares o psiquiátricos pre-existentes así como el historial familiar para eventos como muerte súbita, arritmia ventricular y desordenes psiquiátricos. El peso y la altura también deben medirse antes del tratamiento. (ver secciones de CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES GENERALES).

Evaluación periódica del tratamiento del TDAH

No es necesario prolongar indefinidamente el tratamiento farmacológico. El médico debe valorarlo periódicamente y probar periodos sin medicación para determinar cómo evoluciona el estado del paciente sin farmacoterapia. La mejoría puede persistir tras la suspensión temporal o definitiva del medicamento.

En el TDAH infantil, por lo general, el tratamiento puede suspenderse durante la pubertad o después de ésta.

TDAH**Niños y adolescentes (de 6 años o más)**

La dosis ponderal en la población pediátrica es de 0.3 a 1 mg/kg/día, hasta un máximo de 2 mg/kg/día. Con base a esta determinación, se recomienda ajustar la dosis en función del peso del niño o del adolescente con el fin de comenzar con una dosis inicial de 5 mg una o dos veces al día (por ej. con el desayuno y la comida) y el incremento de 5 y 10 mg deberá hacerse semanalmente. La dosis diaria total se debe administrar dividida en varias tomas, conforme al peso y la afección del paciente. Las tabletas no se deben triturar ni masticar.

No se debe de exceder de 60 mg al día.

Tratamiento de la Narcolepsia en adultos.

La dosis inicial es de 10 mg dos veces al día. La dosis puede aumentarse semanalmente en incrementos de 5 a 10 mg. En algunos pacientes, una dosis de 10 a 15 mg al día puede ser suficiente. Los pacientes que no puedan dormir si toman el medicamento al anochecer deben tomar la última dosis antes de las 6 de la tarde.

No se debe de exceder de 60 mg al día.

Poblaciones Especiales**Insuficiencia Renal**

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Pacientes Geriátricos

No se han realizado estudios en pacientes mayores de 60 años de edad (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Las tabletas pueden administrarse con o sin alimento.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**Signos y síntomas**

Los signos y síntomas de la sobredosificación grave, causados principalmente por la sobre estimulación del Sistema Nervioso Central y del Sistema Nervioso Simpático, son: vómito, agitación, temblor, hiperreflexia, contracciones musculares, convulsiones (posiblemente seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudor, rubefacción, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitations, arritmias cardiacas, hipertensión, midriasis, sequedad de mucosas y rabdomiolisis.

Tratamiento

Se deben proporcionar medidas de apoyo, así como un tratamiento sintomático de los acontecimientos peligrosos tales como las crisis de hipertensión, las arritmias o las convulsiones. El médico debe ponerse en contacto con algún Centro de desintoxicación reconocido o consultar artículos sobre toxicología de reciente publicación a efectos de conocer cuáles son las directrices más actuales para el tratamiento de los síntomas de la sobredosis.

El tratamiento estriba en suministrar medidas de apoyo y en evitar que el paciente se cause daño, protegiéndolo de los estímulos externos que agravarían la sobre estimulación ya existente. En caso de intoxicación por vía oral y si el paciente está consciente, se debe proceder al vaciado gástrico por inducción del vómito y luego a la administración de carbón activado. Si el paciente es hiperactivo, está inconsciente o sufre de depresión respiratoria, debe practicarse el lavado gástrico con protección de las vías respiratorias. Se suministrarán los cuidados intensivos que hagan falta para mantener la circulación y el intercambio respiratorio en un nivel adecuado; puede que sea necesario recurrir a métodos de enfriamiento externo para disminuir la hiperpirexia.

La eficacia de la diálisis peritoneal o de la hemodiálisis extracorpórea en la intoxicación por RITALIN® aún no ha sido determinada. La experiencia clínica con sobredosis aguda es limitada. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser vigilados cuidadosamente. En caso de una sobredosis que conduzca a una hipocalcemia clínicamente significativa, la reversión se puede lograr con suplementos de calcio orales y / o una perfusión de gluconato de calcio.

XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja con 30 ó 60 tabletas en envase de burbuja.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C

Consérvese la caja bien cerrada.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use durante el embarazo ni en la lactancia.

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.

Su uso prolongado aun a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre en menores de 6 años.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Coyoacán, Ciudad de México, México

XIX. NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No. 44836 SSA II ®Marca Registrada

CDS: 20-Ene-2020 NPI: Mar-2020

TN. 2019-PSB/GLC-1089-s