

Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en adultos

No se conoce la causa específica de este síndrome, ni se dispone de una prueba diagnóstica única. La sintomatología característica del TDAH en adultos consiste en cambios constantes de actividad, propensión al aburrimiento, agitación, impaciencia y falta de atención. Los síntomas como la hiperactividad tienden a atenuarse con la edad, posiblemente debido a la adaptación, al desarrollo neurológico y a la automedicación. Los síntomas de falta de atención son predominantes y tienen mayores consecuencias en los adultos con TDAH. Para realizar un diagnóstico correcto en adultos, es preciso identificar los síntomas del paciente mediante una entrevista estructurada. Debe determinarse retrospectivamente si el paciente padece TDAH desde la niñez. El diagnóstico no debe basarse exclusivamente en la presencia de uno o varios síntomas. La decisión de recetar un estimulante en adultos sólo deberá tomarse tras una evaluación muy completa de la gravedad y del carácter crónico de los síntomas, así como de sus efectos en la vida diaria del paciente.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de la administración oral de RITALIN® LA (cápsulas de liberación prolongada de clorhidrato de metilfenidato) a niños diagnosticados de TDAH y adultos, el metilfenidato se absorbe rápidamente y produce una curva bimodal de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (es decir, con dos picos distintos, separados por un intervalo de cuatro horas aproximadamente). La biodisponibilidad relativa de RITALIN® LA administrada una vez al día es comparable a una dosis total idéntica de RITALIN® comprimidos o de metilfenidato administrado dos veces al día, tanto en los niños como en los adultos.

Las variaciones entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínima del metilfenidato que se observan tras la administración de RITALIN® LA una vez al día son menores que las que se aprecian con la administración de los comprimidos de RITALIN® dos veces al día.

RITALIN® LA puede administrarse con o sin alimentos. No se observan diferencias en la biodisponibilidad de RITALIN® LA entre la administración con un desayuno rico en grasas o puré de manzana y la administración de RITALIN® LA en ayuno. No hay indicios de una liberación rápida de la dosis en presencia o ausencia de alimentos.

Si el paciente no puede ingerir la cápsula, se puede esparcir el contenido de la misma sobre algún alimento blando, como el puré de manzana, (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Distribución

En la sangre, el metilfenidato y sus metabolitos se distribuyen entre el plasma (57%) y los eritrocitos (43%). La unión a proteínas plasmáticas es escasa (del 10% al 33%). El volumen de distribución fue de 2.65 ± 1.11 L/kg para el *d*-MPH y de 1.80 ± 0.91 L/kg para el *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 parte de la carboxilesterasa CES1A1 es rápida y amplia. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito principal desesterificado, el ácido α -fenil-2-piperidin-acético (ácido ritalínico), se alcanzan aproximadamente al cabo de 2 horas de la administración del fármaco y son unas 30 a 50 veces mayores que las de la sustancia inalterada. La vida media de eliminación del ácido α -fenil-2-piperidin-acético es aproximadamente el doble de la del metilfenidato y la media de su depuración sistémica es 0.17 L/h/kg. Se detectan solamente pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados (por ejemplo, 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 se observan diferencias farmacocinéticas perceptibles entre los adultos voluntarios sanos y los niños hiperactivos (de 6 a 13 años).

Pacientes con insuficiencia renal: Los datos obtenidos sobre la eliminación del fármaco en pacientes con función renal normal sugieren que es poco probable que la insuficiencia renal reduzca la excreción renal del metilfenidato inalterado. No obstante, es posible que disminuya la excreción renal del metabolito ácido α -fenil-2-piperidín-acético.

FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: psicoestimulantes. Código ATC: NO6B AO4.

Mecanismo de acción/Farmacodinamia

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

RITALIN® LA es un estimulante ligero del sistema nervioso central con efectos más pronunciados sobre las actividades mentales que sobre las motoras. Su mecanismo de acción en los seres humanos no se conoce completamente, aunque sus efectos estimulantes se atribuyen a la inhibición de la (re)captación de la dopamina y noradrenalina (norepinefrina) en las neuronas pre sinápticas, lo que produce un aumento de estos neurotransmisores en el espacio sináptico.

Aún no se ha esclarecido por completo el mecanismo por el cual RITALIN® LA afecta la mente y la conducta de los niños, ni existen pruebas concluyentes sobre la manera en que dichos efectos se relacionan con la condición del sistema nervioso central.

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

En un estudio realizado en 75 voluntarios sanos se evaluó el efecto del tratamiento con 40 mg de clorhidrato de dextetilfenidato, el *d*-enantiómero farmacológicamente activo de RITALIN® LA, 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® LA no está indicado en todos los casos de TDAH y sólo se prescribirá tras una detallada anamnesis y evaluación. La decisión de prescribir RITALIN® LA dependerá de la estimación de la intensidad de los síntomas y, en pacientes pediátricos, a su correlación con la edad del niño, y no únicamente a la presencia de uno o más signos de trastornos conductuales. El tratamiento con RITALIN® LA 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® LA, 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® LA, 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® LA está contraindicado en pacientes con hipertensión severa. RITALIN® LA 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® LA está contraindicado en desórdenes cardiovasculares severos (ver CONTRAINDICACIONES).

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

Acontecimientos cardiovasculares y por uso indebido: La utilización indebida de estimulantes del sistema nervioso central, incluido RITALIN® LA, 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® LA. 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® LA (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® LA, 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® LA, 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® LA 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® LA (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® LA. Sin embargo, pacientes con TDAH pueden presentar agresión como parte de su enfermedad, por lo tanto, una asociación causal con el tratamiento es difícil de valorar. 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 subyacentes y considerar una posible interrupción del tratamiento o un posible cambio en el régimen de tratamiento para el TDAH para cualquiera de las condiciones psiquiátricas.

Tics: RITALIN® LA 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 en los pacientes previo al uso de metilfenidato para el tratamiento del TDAH. RITALIN® LA está contraindicada 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® LA.

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® LA, (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Se deberá monitorear el crecimiento cuando sea clínicamente necesario durante el tratamiento con RITALIN® LA, 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® LA 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® LA.

Abuso y farmacodependencia

El abuso crónico de RITALIN® LA 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® LA 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® LA 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 llegasen 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® LA 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® LA 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® LA, 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® LA 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 escasamente documentado. La mayoría de estos reportes indican que los pacientes recibían, además, otros medicamentos. Se desconoce el papel que RITALIN® LA 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).

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

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® LA (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 del pabellón auricular.

Trastornos psiquiátricos: Irritabilidad, labilidad emocional, comportamiento o pensamiento anormal, planificación o intento de suicidio (incluyendo el suicidio), 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 cardiacos: Paro cardiaco, 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 cardiaco.

Exploraciones complementarias: Soplo cardiaco.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos Antihipertensivos.

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

Uso con medicamentos que elevan la presión arterial.

RITALIN® LA 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® LA 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® LA, 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 cardiaca de manera inesperada durante la cirugía. Si una cirugía esta planeada, no se deberá administrar RITALIN® LA el día de la cirugía.

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

No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad del uso de metilfenidato en combinación con otros agonistas alfa -2 de acción central. 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® LA puede estar asociado con interacciones farmacodinámicas cuando es coadministrado 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® LA 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 y la norepinefrina y parece tener una potencia débil en la fijación del transportador de serotonina.

Interacciones farmacocinéticas

RITALIN® LA 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® LA. El d- y l-enantiómeros del metilfenidato en RITALIN® LA no inhiben de manera relevante el citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

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

Algunos casos reportados sugieren una interacción de RITALIN® LA 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® LA 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, MUTAGÉNESIS, 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 bifida 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 bifida 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 teratógeno 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

Generalidades

La dosis de RITALIN® LA debe adaptarse a las necesidades y respuestas clínicas de cada paciente.

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

El tratamiento con RITALIN® LA debe comenzar con una dosis reducida, con incrementos semanales.

No se recomiendan dosis diarias superiores a 60 mg en el tratamiento de la TDAH en niños.

En adultos no se recomienda administrar dosis diarias superiores a 80 mg para el tratamiento del TDAH.

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

Si los síntomas empeoran o sobrevienen otras reacciones adversas, se debe reducir la dosis o, si fuera preciso, interrumpir la administración del medicamento.

Evaluación previa al tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento con RITALIN® LA, se debe evaluar a los pacientes para descartar la existencia de trastornos cardiovasculares y psiquiátricos preexistentes, así como de antecedentes familiares de muerte súbita, arritmia ventricular y trastornos psiquiátricos. (ver CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES GENERALES). El peso y la altura también se deben medir antes del tratamiento.

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 (a partir de los 6 años de edad)

RITALIN® LA se administra por vía oral una vez al día, por la mañana. La dosis inicial recomendada de RITALIN® LA es de 20 mg. Cuando el médico considere que es conveniente administrar una dosis inicial menor, los pacientes pueden comenzar el tratamiento con una dosis de 10 mg.

La dosis diaria máxima que no debe sobrepasarse es de 60 mg.

Adultos

En adultos, RITALIN® LA es la única formulación adecuada para el tratamiento del TDAH.

RITALIN® LA se administra una vez al día.

Pacientes no tratados anteriormente con metilfenidato (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA): la dosis inicial recomendada de RITALIN® LA en pacientes que no están tomando metilfenidato es de 20 mg una vez al día.

Pacientes que ya están tomando metilfenidato: el tratamiento puede continuar con la misma dosis diaria. Si el paciente recibía la formulación de liberación inmediata, debe cambiar a la dosis recomendada adecuada de RITALIN® LA (ver mas adelante "Cambio del tratamiento del paciente a RITALIN® LA").

La dosis diaria máxima que no debe sobrepasarse es de 80 mg.

Se recomiendan las mismas dosis para mujeres y varones adultos.

Cambio del tratamiento del paciente a RITALIN® LA

La dosis recomendada de RITALIN® LA es igual a la dosis diaria total de la formulación de liberación inmediata, sin sobrepasar una dosis total de 60 mg en niños y de 80 mg en adultos. La siguiente tabla muestra un ejemplo que ilustra el caso de pacientes que pasan de la formulación de liberación inmediata o de liberación sostenida a RITALIN® LA.

Tabla 2 Dosis diaria recomendada cuando se cambia el tratamiento de los pacientes por RITALIN® LA.

Dosis previa de Metilfenidato	Dosis recomendada de RITALIN® LA
5 mg de metilfenidato dos veces al día	10 mg una vez al día
10 mg de metilfenidato dos veces al día o 20 mg de metilfenidato SR una vez al día	20 mg una vez al día
15 mg de metilfenidato dos veces al día	30 mg una vez al día
20 mg de metilfenidato dos veces al día o 40 mg de metilfenidato SR una vez al día	40 mg una vez al día

Respecto a otros tratamientos con metilfenidato, la dosis inicial se elegirá con criterio clínico. Si fuera necesario el ajuste posológico, se puede aumentar la dosis de RITALIN® LA a razón de 10 mg por semana en los niños y de 20 mg por semana en los adultos.

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.

Método de administración

Las cápsulas o el contenido de las cápsulas de RITALIN® LA no se deben triturar, masticar ni fragmentar. Las cápsulas de RITALIN® LA pueden administrarse con o sin alimentos. Se pueden ingerir enteras o, alternativamente, se puede esparcir su contenido sobre una pequeña porción de alimento (véanse las instrucciones específicas a continuación).

Administración de RITALIN® LA por esparcimiento del contenido de la cápsula sobre la comida

Las cápsulas se pueden abrir con cuidado y los microgránulos del interior pueden esparcirse sobre un alimento blando (por ejemplo, puré de manzana). No debe calentarse el alimento porque ello afectaría las propiedades de liberación modificada de esta formulación. La mezcla de fármaco y alimento debe consumirse de inmediato y en su totalidad. Esta mezcla no puede guardarse para consumo posterior.

Una única dosis de RITALIN® LA facilita una exposición global al metilfenidato (ABC) equiparable a la que se obtiene con la misma dosis total de los comprimidos de RITALIN® administrados dos veces al día.

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

Los signos y síntomas de la intoxicación aguda por sobreestimulación de los sistemas nerviosos central y simpático pueden incluir: vómitos, agitación, temblor, hiperreflexia, contracciones musculares, convulsiones (posiblemente seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudoración, rubefacción, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis, sequedad de mucosas y rabdomiolisis.

Tratamiento

Al tratar la sobredosis, los médicos deben tener presente que una segunda liberación de metilfenidato a partir de RITALIN® LA (cápsulas de liberación modificada de clorhidrato de metilfenidato) ocurre aproximadamente cuatro horas después de la administración de la cápsula.

Se deben proporcionar medidas de apoyo, así como un tratamiento sintomático de los acontecimientos que conllevan un peligro de muerte, tales como las crisis de hipertensión, las arritmias cardíacas 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 a sí mismo, protegiéndolo de los estímulos externos que agravarían la sobreestimulación 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 proporcionarán 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.

No se ha determinado la eficacia de la diálisis peritoneal o de la hemodiálisis extracorpórea en la sobredosis de RITALIN® LA. La experiencia clínica con la sobredosis aguda es limitada. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que hayan recibido dosis superiores a las recomendadas. Si la sobredosis causa una hipocalcemia clínicamente

significativa, puede revertirse esta situación administrando calcio por vía oral, una infusión de gluconato cálcico o ambos.

XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja de cartón con frasco PEAD etiquetado con 30 ó 60 cápsulas de liberación prolongada con 10 mg ó 20 mg ó 30 mg ó 40 mg.

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.

Prohibida su venta fraccionada.

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

Literatura exclusiva para médicos.

Este medicamento puede causar somnolencia y afectar el estado de alerta por lo que no deberá conducir vehículos ni manipular maquinaria durante su uso.

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

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. 586M2002 SSA II

CDS: 20-Ene-2020

NPI: Mar-2020

TN. 2019-PSB/GLC-1089-s

®Marca Registrada.