



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **1858**

BUENOS AIRES, 15 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018473-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;  
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto RITALINA - RITALINA LA / CLORHIDRATO DE METILFENIDATO forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, 10mg (para Ritalina), Cápsulas de liberación modificada 10mg, 20, 30mg, 40mg (para Ritalina LA) autorizado por el Certificado N° 18.397.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 305 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

MB



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 1858

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 189 a 272 para la Especialidad Medicinal denominada RITALINA - RITALINA LA / CLORHIDRATO DE METILFENIDATO forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, 10mg (para Ritalina), Cápsulas de liberación modificada 10mg, 20, 30mg, 40mg (para Ritalina LA) propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 18.397 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de

57  
A MB



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1858**

la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese  
PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-018473-10-1

DISPOSICION N° **1858**

99

*Orsingher*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

*MS*

**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO**

Novartis

**RITALINA® LA**

Metilfenidato

Cápsulas de liberación modificada

Venta bajo receta y decreto – Psicotrópico Lista II

Industria Norteamericana

**FORMULA**

Cada cápsula de liberación modificada de 10 mg contiene:

Clorhidrato de metilfenidato.....10 mg

Excipientes: azúcar, metacrilato de amonio copolímero, ácido metacrílico copolímero, talco, trietilcitrate, polietilenglicol 6000.....c.s.

Cada cápsula de liberación modificada de 20 mg contiene:

Clorhidrato de metilfenidato.....20 mg

Excipientes: azúcar, metacrilato de amonio copolímero, ácido metacrílico copolímero, talco, trietilcitrate, polietilenglicol 6000.....c.s.

Cada cápsula de liberación modificada de 30 mg contiene:

Clorhidrato de metilfenidato.....30 mg

Excipientes: azúcar, metacrilato de amonio copolímero, ácido metacrílico copolímero, talco, trietilcitrate, polietilenglicol 6000.....c.s.

Cada cápsula de liberación modificada de 40 mg contiene:

Clorhidrato de metilfenidato.....40 mg

Excipientes: azúcar, metacrilato de amonio copolímero, ácido metacrílico copolímero, talco, trietilcitrate, polietilenglicol 6000.....c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Estimulante del Sistema Nervioso Central (Código ATC NO6B A04).

**INDICACIONES**

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (según criterios diagnósticos de DSM IV).

El metilfenidato está indicado como parte integral de un programa de tratamiento que incluye típicamente otras medidas terapéuticas (psicológicas, educacionales, y sociales).

**CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS ESPECIALES:**

No debe realizarse el diagnóstico definitivo de este síndrome si los síntomas son de reciente aparición.

La etiología específica no se conoce y no hay una medida diagnóstica única. Un adecuado diagnóstico requiere no sólo el uso de recursos médicos sino también de recursos psicológicos, educacionales y sociales.

El metilfenidato no está indicado en todos los pacientes que cursan este síndrome. Los estimulantes no están dirigidos a pacientes que exhiben síntomas secundarios a factores ambientales y/o desórdenes psiquiátricos primarios, incluyendo psicosis.

Es esencial un adecuado enfoque educacional, y la intervención psicológica y social es necesaria. Cuando las medidas de intervención psicológicas y sociales solas son insuficientes, la decisión de prescribir medicación estimulante dependerá de que el médico establezca la cronicidad y severidad de los síntomas.



**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**

***Acción Farmacológica***

Grupo farmacoterapéutico: Psicoestimulante. Código ATC N06B AO4.

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

Ritalina® es un estimulante leve del sistema nervioso central con efectos más prominentes sobre las actividades mentales que sobre las motoras. Su modo de acción en el hombre no se conoce totalmente, pero se cree que sus efectos estimulantes se deben a una inhibición de la recaptación de dopamina en el estriado, sin gatillar la liberación de dopamina.

El mecanismo mediante el cual Ritalina® ejerce sus efectos mentales y conductuales en niños no está claramente establecido, ni hay evidencia concluyente que demuestre cómo estos efectos se relacionan con la condición del sistema nervioso central.

Se cree que el l-enantiómero es farmacológicamente inactivo.

El efecto del tratamiento con 40 mg de clorhidrato de dexmetilfenidato, el d-enantiómero farmacológicamente activo de Ritalina®, sobre el intervalo QT/QTc se evaluó en un estudio con 75 voluntarios sanos. La prolongación promedio máxima de los intervalos QTcF fue de <5 ms, y el límite superior del intervalo de confianza de 90% estuvo debajo de los 10 ms para todas las comparaciones pareadas contra placebo. Esto se encuentra por debajo del umbral de preocupación clínica y no hay una relación con la respuesta a la exposición.

***Farmacocinética***

**Absorción**

Tras la administración de Ritalina® LA (cápsulas de liberación modificada) a niños con diagnóstico de TDAH y adultos, el metilfenidato se absorbe rápidamente y genera una curva de concentración-tiempo plasmática bimodal (es decir, dos picos distintos con cuatro horas de diferencia). La biodisponibilidad relativa de Ritalina® LA administrada una vez por día es comparable a la misma dosis total de Ritalina® o comprimidos de metilfenidato administrados dos veces por día a niños y adultos.

Las fluctuaciones entre las concentraciones pico y valle del metilfenidato en plasma son menores con Ritalina® LA administrada una vez por día que con los comprimidos de Ritalina® administrados dos veces por día.

**Efecto de los alimentos**

Ritalina® LA puede administrarse con o sin alimentos. No hubo diferencias entre la biodisponibilidad de Ritalina® LA administrada con un desayuno rico en grasas o con puré de manzana comparada con la administrada en ayunas. No hay pruebas de que se produzca un fenómeno de "dose dumping" en presencia o ausencia de alimentos.

Si el paciente no puede deglutir las cápsulas, se puede administrar el contenido de las mismas esparciéndolo sobre algún alimento blando, por ejemplo, puré de manzanas (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN").

**Distribución**

En sangre, el metilfenidato y sus metabolitos se distribuyen entre plasma (57%) y eritrocitos (43%). La unión a proteínas plasmáticas es baja (10-33%). En adultos voluntarios sanos, luego de la administración oral del racemato el volumen de distribución aparente es de alrededor de 13,1 L/Kg; el volumen de distribución luego de la administración intravenosa ( $V_{ss}$ ) es 2,23 L/Kg. El volumen de distribución fue de  $2,65 \pm 1,11$  L/Kg para el d-metilfenidato y  $1,80 \pm 0,91$  L/Kg para el l-metilfenidato.

*[Handwritten signature]*  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gte. de Asuntos Regulatorios



**Biotransformación**

La biotransformación del metilfenidato a través de la carboxilesterasa CES1A1 es rápida y extensa. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito principal desesterificado, ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidín-acético (ácido ritalínico) se alcanzan aproximadamente 2 horas después de la administración y son 30-50 veces más altas que las de la sustancia sin modificación. La vida media del ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidín-acético es aproximadamente dos veces la del metilfenidato, y su clearance sistémico promedio es de 0,17 L/h/Kg. Sólo son detectables pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados (ej. hidroximetilfenidato y ácido hidroxiritalínico). La actividad terapéutica parece deberse principalmente al compuesto madre.

**Eliminación**

El metilfenidato es eliminado del plasma con una vida media promedio de 2 horas. La depuración sistémica es de  $0,40 \pm 0,12$  L/h/Kg para el d-MPH y de  $0,73 \pm 0,28$  L/h/Kg para el l-MPH. Después de la administración oral, el 78-97% de la dosis es excretado en la orina y el 1-3% en heces en forma de metabolitos dentro de las 48-96 horas. Sólo pequeñas cantidades (< 1%) de metilfenidato sin modificación aparecen en la orina. La mayor parte de la dosis se excreta en la orina como ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidín-acético (60-86%).

**Características en los pacientes**

No existen diferencias aparentes en la farmacocinética del metilfenidato entre niños hiperactivos y voluntarios adultos sanos. Los datos sobre eliminación del fármaco, obtenidos de pacientes con función renal normal, sugieren que la excreción renal de metilfenidato inalterado difícilmente se vea reducida en presencia de función renal deteriorada. Sin embargo, la excreción renal del metabolito ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidín-acético puede estar reducida.

**Estudios clínicos**

Ritalina® se ha utilizado durante más de 40 años en el tratamiento del TDAH, y su eficacia en el tratamiento de esta afección ha sido adecuadamente demostrada. Además de mejorar los síntomas fundamentales del TDAH, metilfenidato también mejora las conductas asociadas a dicho trastorno, como la afectación del rendimiento escolar y del funcionamiento en sociedad.

Los estudios publicados en la literatura científica han demostrado que Ritalina® mejora significativamente la somnolencia diurna y la cataplejía.

Se ha evaluado Ritalina® LA en un estudio clínico aleatorizado, con doble ciego, comparativo con placebo y en grupos paralelos en el que se administró una dosis matutina única de Ritalina® LA de 10 a 40 mg/día, o bien placebo, a 134 niños de 6 a 12 años de edad con diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), según el DSM IV, durante 2 semanas. La dosis óptima para cada paciente se determinó en la fase de ajuste de la dosis del estudio previa a la aleatorización.

El criterio principal de eficacia fue el cambio de la puntuación total de la subescala de valoración del TDAH (DSM IV) para profesores (CADS-T) con respecto a los valores iniciales. La CADS-T evalúa los síntomas de hiperactividad e inatención. El análisis del criterio principal de eficacia mostró que existía una diferencia terapéutica significativa a favor de Ritalina® LA ( $p < 0,0001$ ). También se observó un efecto terapéutico estadísticamente significativo con Ritalina® LA en comparación con el placebo en todos los análisis de los criterios secundarios de eficacia de la CADS, así como en dos análisis *post-hoc* de los subtipos diagnósticos del TDAH (tipo combinado, tipo con predominio del déficit de atención). En la tabla 1 se resumen los resultados de los análisis principal y secundario de la eficacia.

Tabla 1 Subescalas de evaluación del TDAH (DSM IV) para profesores y padres; cambio desde el inicio (población por IT, análisis por imputación de la última observación realizada)



	Ritalina® LA		Placebo		Valor p
	n	Media del cambio <sup>1</sup> (DE <sup>2</sup> )	n	Media del cambio <sup>1</sup> (DE <sup>2</sup> )	
<b>Subescala CADS-T</b>					
Total	62 <sup>3</sup>	10,7 (15,7)	70 <sup>3</sup>	-2,8 (10,6)	< 0,0001
Subtipo con predominio del déficit de atención	62	5,3 (8,25)	70	-1,5 (5,67)	< 0,0001
Subtipo con predominio de la hiperactividad-impulsividad	62	5,4 (7,95)	70	-1,3 (5,93)	< 0,0001
<b>Subescala CADS-P</b>					
Total	63	6,3 (13,5)	70	0,5 (13,55)	0,0043
Subtipo con predominio del déficit de atención	63	2,8 (7,28)	70	0,2 (6,4)	0,0213
Subtipo con predominio de la hiperactividad-impulsividad	63	3,5 (6,87)	70	0,3 (7,66)	0,0015

<sup>1</sup> Puntuación al final del periodo de reposo farmacológico con placebo menos la puntuación final.

<sup>2</sup> Desviación estándar.

<sup>3</sup> Dos pacientes (uno de cada grupo de tratamiento) no presentaban valores iniciales de CADS-T, pero tenían valores posteriores a la aleatorización. Por consiguiente, no han sido incluidos en los estadísticos descriptivos.

**Datos de seguridad preclínica**

*Preñez-Desarrollo embrionario/fetal*

El metilfenidato es considerado posiblemente teratogénico en conejos. Se observó espina bífida con malrotación de los miembros traseros en dos camadas separadas de animales a una dosis de 200 mg/Kg/día. La exposición (ABC, área bajo la curva) de esta dosis fue aproximadamente 5,1 veces superior que la exposición extrapolada a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 60 mg. La exposición al siguiente nivel de dosis, en la cual no se observó espina bífida, fue 0,7 veces la exposición extrapolada a DMRH. Se realizó un segundo estudio con una dosis alta de 300 mg/Kg, la cual se consideró tóxica para la madre. No se observó espina bífida en 12 camadas de animales (92 fetos) sobrevivientes. La exposición (ABC) a 300 mg/Kg fue 7,5 veces la exposición extrapolada a DMRH.

El metilfenidato no es teratogénico en ratas. Se observó toxicidad sobre el desarrollo fetal con una dosis alta de 75 mg/Kg (20,9 veces más alta que la exposición (ABC) a la DMRH) y consistió en un incremento de la aparición de fetos con retraso en la osificación del cráneo y de huesos hioides, así como fetos con costillas cortas supernumerarias (ver "Embarazo y Lactancia").

*Carcinogénesis-mutagénesis*

En un estudio sobre carcinogenicidad llevado a cabo en ratones B6C3F1, el metilfenidato produjo un aumento en los adenomas hepatocelulares (un tumor benigno) y, en hombres

solamente, un aumento en los hepatoblastomas (un tumor maligno) en dosis diarias de aproximadamente 60 mg/Kg/día (alrededor de 35 veces DMRH). No hubo aumento general de la cantidad de tumores hepáticos malignos. La cepa de ratón utilizada es particularmente sensible al desarrollo de tumores hepáticos, y se desconoce la importancia de estos resultados para humanos.

Estudios similares realizados en ratas F344 no mostraron evidencia de carcinogenicidad. Las aberraciones cromosómicas y de intercambio de cromátides gemelas fueron elevadas en una prueba *in vitro* sobre células de ovario de hámster chino (CHO) . Sin embargo no se observaron efectos genotóxicos en varios otros ensayos incluyendo ningún efecto mutagénico en otras tres pruebas *in vitro* (prueba de mutación reversa de Ames, prueba de mutación hacia linfoma en ratón, test de aberración cromosómica en linfocitos humanos) y no hubo evidencia de efectos clastogénicos o aneugénicos en dos tests *in vivo* de micronúcleo médula ósea de ratón a dosis de hasta 250 mg/Kg, En uno de estos estudios se usaron ratones B6C3F1, la misma cepa que mostró tumores hepáticos en el estudio de carcinogenia. Adicionalmente, no hubo potencial genotóxico, tal como se evaluó mediante medición de mutaciones cII en hígado y micronúcleos en reticulocitos de sangre periféricos en el ratón Big Blue, micronúcleos en reticulocitos de sangre periférica, mutaciones de HPRT y aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica de monos rhesus y mutaciones del alelo *Piga* de ratas adolescentes.

*Desarrollo neuroconductual juvenil*

La administración oral repetida de metilfenidato a ratas jóvenes demostró una disminución espontánea de la actividad locomotora a 50 mg/Kg/día (29 veces superior a la DMRH), debido a una actividad farmacológica exagerada del metilfenidato. También se observó un déficit en la adquisición de una tarea específica de aprendizaje, sólo en hembras y a la dosis máxima de 100 mg/Kg/día (58 veces superior a la DMRH). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

A diferencia de estos hallazgos preclínicos, la administración a largo plazo de metilfenidato en niños con TDAH es bien tolerado y mejora el desempeño escolar. De este modo, la experiencia clínica no sugiere que estos resultados de aprendizaje y comportamiento en ratas tengan relevancia clínica.

**POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION**

**General**

La posología de Ritalina® deberá ser individualizada de acuerdo con las necesidades clínicas y respuestas del paciente. El médico deberá evaluar la posología en cada caso en particular.

En el tratamiento del TDAH, deberá intentarse que la administración coincida con los períodos de mayor estrés académico, conductual y social.

Ritalina® deberá ser instituido en dosis bajas, con incrementos a intervalos semanales. No se recomiendan dosis diarias superiores a 60 mg.

Si los síntomas no mejoran luego de la titulación de la dosis durante un período de un mes, se deberá discontinuar la droga.

Si los síntomas empeoran u ocurren otros efectos adversos, se deberá reducir la dosis o, si es necesario, discontinuar la droga.

Si el efecto de la droga desaparece muy temprano por la noche, puede reaparecer la conducta alterada y/o la incapacidad para conciliar el sueño. Ritalina® deberá ser discontinuada periódicamente para evaluar la condición del niño.

El tratamiento no debe y no necesita ser indefinido y usualmente puede ser discontinuado

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gts. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



después de la pubertad.

El tratamiento farmacológico usualmente puede ser discontinuado durante o después de la pubertad.

### Evaluación previa al tratamiento

Antes de comenzar tratamiento con Ritalina<sup>®</sup>, los pacientes deben ser evaluados en busca de trastornos cardiovasculares y psiquiátricos preexistentes y de antecedentes familiares de muerte súbita, arritmia ventricular y trastornos psiquiátricos (ver "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

### Niños (a partir de 6 años)

**Cápsulas de Ritalina<sup>®</sup> LA:** Ritalina<sup>®</sup> LA (cápsulas de liberación modificada de clorhidrato de metilfenidato) debe administrarse por vía oral una vez por día y de mañana. La dosis de inicio recomendada de Ritalina<sup>®</sup> LA es de 20 mg. Cuando a criterio del médico sea conveniente una dosis inicial más baja, los pacientes podrán comenzar el tratamiento con Ritalina<sup>®</sup> LA 10 mg.

Las cápsulas de Ritalina<sup>®</sup> LA pueden administrarse con o sin alimentos. Las mismas deben ingerirse enteras o, alternativamente, pueden administrarse esparciendo su contenido sobre una pequeña ración de alimentos (ver instrucciones específicas más adelante).

Ni las cápsulas de Ritalina<sup>®</sup> LA ni su contenido deben aplastarse, masticarse o fragmentarse.

### Administración de Ritalina<sup>®</sup> LA por espolvoreado del contenido sobre los alimentos

Las cápsulas se pueden abrir con cuidado y las microesferas se pueden espolvorear sobre algún alimento blando (ej. puré de manzanas). El alimento no debe estar caliente porque ello afectaría a las propiedades de liberación modificada de la formulación. La mezcla de fármaco y alimento se debe consumir por completo y de inmediato. Esta mezcla no debe conservarse para usos futuros.

Ritalina<sup>®</sup> LA, administrada en dosis única, proporciona una exposición global (ABC) de metilfenidato comparable a la misma dosis total de Ritalina<sup>®</sup> administrada dos veces por día.

### Pasaje de pacientes a Ritalina<sup>®</sup> LA

La dosis recomendada de Ritalina<sup>®</sup> LA para los pacientes que se hallaban previamente tomando comprimidos convencionales de metilfenidato es la siguiente:

#### Dosis de metilfenidato previa

5 mg de metilfenidato dos veces al día  
 10 mg de metilfenidato dos veces por día  
 15 mg de metilfenidato dos veces por día  
 20 mg de metilfenidato dos veces por día

#### Dosis de Ritalina<sup>®</sup> LA recomendada

10 mg una vez por día  
 20 mg una vez por día  
 30 mg una vez por día  
 40 mg una vez por día

Para otros esquemas de metilfenidato, la dosis de inicio se elegirá según criterio clínico. La posología de Ritalina<sup>®</sup> LA puede ajustarse mediante aumentos semanales de 10 mg.

### CONTRAINDICACIONES

- Ansiedad, tensión y agitación son contraindicaciones de metilfenidato dado que la

- droga puede agravar tales síntomas.
- Hipersensibilidad al principio activo.
  - Glaucoma.
  - Antecedentes familiares y/o diagnóstico de Síndrome de Gilles de la Tourette.
  - Administración conjunta con IMAO o previo a 14 días de su interrupción.
  - Hipertiroidismo.
  - Trastornos cardiovasculares preexistentes incluyendo hipertensión severa, angina, enfermedad arterial oclusiva; insuficiencia cardíaca, cardiopatía congénica hemodinámicamente significativa, miocardiopatías; infarto de miocardio, arritmias potencialmente fatales y canalopatías (trastornos causados por disfunción de los canales iónicos).
  - Durante el tratamiento con inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO) o dentro de un mínimo de 2 semanas de discontinuar dichas drogas, debido a riesgo de crisis hipertensivas (ver "Interacciones").
  - Feocromocitoma.

## ADVERTENCIAS

El uso de estos principios activos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños, adolescentes y/o adultos deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial;

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación a los síntomas descriptos y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Este principio activo no debe ser usado en menores de 6 años dado que la seguridad y eficacia en esta población no ha sido aún establecida.

Se deberá evaluar la relación costo-beneficio en pacientes con:

- Antecedentes o diagnóstico de hipertensión arterial.
- Antecedentes o diagnóstico de hipertiroidismo.
- Antecedentes o diagnóstico de malformaciones cardiovasculares.
- Realización de ejercicios físicos intensos y/ o continuados.

No hay datos suficientes sobre el uso a largo plazo de este principio activo. Aunque no se ha establecido una relación causal, una detención del crecimiento se ha registrado en el uso a largo plazo de estimulantes en niños. Debido a esto, los pacientes que requieran tratamiento a largo plazo deben ser cuidadosamente monitoreados.

El metilfenidato no puede ser usado en pacientes diagnosticados con depresión, sea ésta de origen exógeno o endógeno. La experiencia clínica sugiere que la administración a pacientes psicóticos puede agravar los síntomas ya existentes, tales como disturbios comportamentales y/o alteraciones del pensamiento.

Este principio activo no debe ser usado en prevención o tratamiento de estados de fatiga normales.

Hay alguna evidencia clínica de que este principio activo puede disminuir el umbral convulsivo en pacientes con historia anterior de convulsiones; con EEG alterado en ausencia de convulsiones y además, muy raramente, en ausencia de alteraciones del EEG.

La seguridad en el uso concomitante de anticonvulsivantes y este principio activo no se ha establecido. En presencia de convulsiones el tratamiento debe ser discontinuado.

Uso con precaución en pacientes con hipertensión: La presión arterial debe ser monitoreada con frecuencia en los que toman este principio activo, y especialmente aquellos con hipertensión.

Síntomas de disturbios visuales se han encontrado en raros casos. Dificultades de la acomodación y visión borrosa han sido reportados.

**PRECAUCIONES**

Pacientes con agitación pueden reaccionar adversamente; en ese caso la terapia debe ser discontinuada.

Recuentos sanguíneos, de fórmula completa, deben ser realizados periódicamente en quienes reciben este tratamiento.

El tratamiento con este principio activo no está indicado en todos los casos que cursan con este síndrome. La posibilidad de instalarlo debe ser considerada a la luz de la historia completa y evaluación exhaustiva del paciente. La prescripción debe depender de lo que el médico especialista establezca a partir de considerar gravedad, severidad y persistencia de los síntomas y edad del paciente. La prescripción no debe depender de la sola presencia de uno o más síntomas comportamentales.

Cuando los síntomas están asociados con reacciones de stress agudo, este principio activo no está indicado.

Los efectos de este principio activo administrado a largo plazo no han sido establecidos.

**Cardiovasculares**

**Anomalías estructurales cardíacas pre-existentes u otros problemas cardíacos graves:** Se han informado casos de muerte súbita en asociación al uso de estimulantes del sistema nervioso central en dosis habituales en niños con anormalidades cardíacas estructurales u otros problemas graves. No se ha podido establecer una relación causal, ya que, de por sí, algunas de estas condiciones conllevan un aumento en el riesgo de muerte súbita. En general, no se debería utilizar productos estimulantes, inclusive Ritalina®, en pacientes con anomalías cardíacas estructurales conocidas u otros trastornos cardíacos serios que puedan aumentar el riesgo de muerte súbita debido a efectos simpaticomiméticos de una droga estimulante. Antes de iniciar tratamiento con Ritalina®, los pacientes deben ser evaluados en busca de trastornos cardiovasculares preexistentes y antecedentes familiares de muerte súbita y arritmia ventricular.

**Enfermedades cardiovasculares:** Ritalina® está contraindicada en pacientes con hipertensión arterial grave. Ritalina® aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica y diastólica, por lo que se recomienda precaución cuando se trate a pacientes cuya condición médica subyacente pueda verse comprometida por el aumento de la presión arterial o la frecuencia cardíaca, por ej. pacientes con hipertensión pre-existente. Ritalina® está contraindicada en pacientes con trastornos cardíacos graves (ver "CONTRAINDICACIONES").

La presión arterial deberá ser controlada a intervalos adecuados en todos los pacientes que toman Ritalina®, especialmente los que tienen hipertensión. Los pacientes que desarrollen síntomas indicativos de enfermedad cardíaca durante el tratamiento con Ritalina® deben someterse a una evaluación cardiológica de inmediato.

**Mal uso y eventos cardiovasculares:** el mal uso de los estimulantes del sistema nervioso central incluyendo Ritalina®, puede asociarse a muerte súbita y otros eventos cardiovasculares serios.

**Cerebrovasculares**



**Condiciones cerebrovasculares:** los pacientes con anomalías preexistentes del sistema nervioso central (SNC), por ejemplo aneurismas cerebrales y/u otras anomalías vasculares tales como vasculitis o accidente cerebrovascular preexistente no deben ser tratados con Ritalina®. Aquellos pacientes con factores de riesgo adicional (antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicaciones concomitantes que elevan la presión arterial) deben ser evaluados periódicamente en busca de signos y síntomas neurológicos/psiquiátricos que puedan aparecer luego de iniciar tratamiento con Ritalina® (ver “*Enfermedades cardiovasculares*” e “*Interacciones*”).

**Psiquiátricas**

La comorbilidad de los trastornos psiquiátricos y el ADHD es frecuente y debe ser tenida en cuenta cuando se indican productos estimulantes. Antes de comenzar tratamiento con Ritalina®, debe evaluarse al paciente en busca de trastornos psiquiátricos preexistentes y antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos (ver “*POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION*”).

El tratamiento del ADHD con productos estimulantes incluyendo Ritalina® no debe ser iniciado en pacientes con psicosis agudas, manía aguda o tendencia aguda al suicidio. Estas condiciones agudas deben ser tratadas y controladas antes de considerar el tratamiento del ADHD.

En caso de síntomas psiquiátricos o exacerbación de síntomas psiquiátricos preexistentes, no debe darse Ritalina® a los pacientes a menos que el beneficio sobrepase el riesgo potencial.

**Síntomas psicóticos:** se han reportado síntomas psicóticos, incluyendo alucinaciones visuales y táctiles o manía, en pacientes a quienes se administraron dosis habitualmente prescritas de estimulantes, incluyendo Ritalina® (ver “*REACCIONES ADVERSAS*”). Los médicos deben considerar la discontinuación del tratamiento.

**Conducta agresiva:** se ha reportado la aparición de conducta agresiva o una exacerbación de conducta agresiva existente durante el tratamiento con estimulantes, incluyendo Ritalina®. Sin embargo, los pacientes con ADHD pueden presentar agresión como parte de su condición médica. Por ende, la asociación causal con el tratamiento es difícil de evaluar. Los médicos deben determinar la necesidad de ajustar el régimen de tratamiento en pacientes que presenten estos cambios conductuales, teniendo en cuenta que puede ser apropiado ajustar la dosis hacia arriba o hacia abajo. Puede considerarse la interrupción del tratamiento.

**Tendencia al suicidio:** los pacientes con aparición de ideación y conducta suicida durante el tratamiento de su ADHD deben ser evaluados por su médico de inmediato. El médico debe iniciar el tratamiento adecuado para la condición psiquiátrica subyacente y considerar un posible cambio en el régimen del tratamiento para el ADHD.

**Tics:** Ritalina® se encuentra asociada con el comienzo o la exacerbación de tics motores y verbales. También se ha reportado empeoramiento de síndrome de Tourette (ver “*REACCIONES ADVERSAS*”). Deben evaluarse los antecedentes familiares y la evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette en niños debe preceder el uso del metilfenidato para el tratamiento del TDAH. Los pacientes deben ser monitoreados periódicamente en busca de aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con Ritalina®.

**Trastorno Bipolar**

Se debe ejercer especial cuidado en el uso de estimulantes para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido debido a la posibilidad de inducción de un episodio mixto o maníaco en tales pacientes. Antes de iniciar tratamiento con un estimulante, los pacientes con síntomas depresivos comórbidos deben ser adecuadamente evaluados para determinar si

se encuentran en riesgo de padecer trastorno bipolar; las evaluaciones deben incluir anamnesis psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

### Otros

Ritalina® no se deberá administrar a niños menores de 6 años dado que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este grupo etario.

### Retraso del crecimiento

Se ha reportado una reducción moderada del aumento de peso y ligero retraso del crecimiento con el uso a largo plazo de estimulantes, incluyendo Ritalina®, en niños (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Debe monitorearse el crecimiento tanto como sea clínicamente necesario durante el tratamiento con Ritalina®, y aquellos pacientes que no están creciendo o aumentando de peso y altura en relación a lo esperado pueden necesitar interrumpir el tratamiento.

### Convulsiones

Ritalina® deberá ser utilizado con precaución en pacientes con epilepsia ya que la experiencia clínica ha demostrado que éste puede causar un aumento de la frecuencia de las convulsiones en una pequeña cantidad de dichos pacientes. Si la frecuencia de las convulsiones aumenta, Ritalina® deberá ser discontinuado.

### Abuso

El abuso crónico de Ritalina® puede llevar a una marcada tolerancia y dependencia psicológica con diversos grados de conducta anormal. Pueden ocurrir francos episodios psicóticos, especialmente con el abuso parenteral. La información clínica indica que los niños a quienes se administra Ritalina® no presentan una mayor probabilidad de abusar de drogas como los adolescentes y adultos.

Se requiere una cuidadosa supervisión durante la abstinencia de la droga, ya que puede revelar depresión así como también los efectos de hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden requerir seguimiento a largo plazo.

### Suspensión del tratamiento

Se requiere una cuidadosa supervisión durante el retiro de la droga, ya que esto puede enmascarar depresión así como los efectos de la hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden requerir seguimiento a largo plazo.

### Efectos hematológicos

No se conocen con exactitud los perfiles de seguridad y eficacia a largo plazo de Ritalina®. Los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo deberán ser por lo tanto controlados cuidadosamente y se les deberá realizar recuentos sanguíneos completos y diferenciales y recuento plaquetario en forma periódica. En caso de trastornos hematológicos deberá considerarse intervención médica apropiada (ver "REACCIONES ADVERSAS").

### Uso en menores de 6 años de edad

Ritalina no debe usarse en niños menores de 6 años de edad dado que la eficacia y seguridad en este grupo etario no han sido establecidas.

El tratamiento con Ritalina® no está indicado en todos los casos de trastornos de Déficit de Atención con Hiperactividad, y deberá ser considerado sólo después de confeccionar una historia clínica minuciosa y evaluación. La decisión de prescribir Ritalina® deberá depender de la evaluación realizada por el médico de la cronicidad y de la severidad de los síntomas y de su conveniencia para la edad del niño y no simplemente de la presencia de uno o más

características conductuales anormales. Cuando estos síntomas están asociados a reacciones por estrés agudo, generalmente no está indicado el tratamiento con Ritalina®.

## **Embarazo y Lactancia**

### *Embarazo*

No se han llevado a cabo estudios que refrenden el uso inocuo del metilfenidato en mujeres embarazadas.

Ritalina® no deberá ser administrado a mujeres embarazadas a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo para el feto (ver "Datos de seguridad preclínica").

### *Lactancia*

Se desconoce si la sustancia activa de Ritalina® y/o sus metabolitos pasan a la leche materna, pero por razones de seguridad, las madres que amamantan no deberán utilizar Ritalina®.

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias:** Ritalina® puede causar mareos, somnolencia, visión borrosa, alucinaciones u otros efectos sobre el sistema nervioso central (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes que experimenten tales efectos adversos deben abstenerse de conducir vehículos, utilizar maquinarias, o involucrarse en otras actividades potencialmente peligrosas.

## **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### *Interacciones farmacodinámicas*

#### Antihipertensivos

Ritalina® puede disminuir la efectividad de las drogas utilizadas para tratar la hipertensión.

#### Uso con drogas que aumentan la presión arterial

Ritalina® debe usarse con precaución en pacientes que estén siendo tratados con drogas que elevan la presión arterial (ver "Condiciones Cerebrovasculares" en "ADVERTENCIAS"). Debido a posible crisis hipertensivas Ritalina® se encuentra contraindicada en pacientes que están tratados (actualmente o dentro de las 2 semanas precedentes) con inhibidores de la MAO no selectivos (ver "CONTRAINDICACIONES").

Uso con alcohol El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de las drogas psicoactivas, incluyendo Ritalina®. Por ende es aconsejable que los pacientes se abstengan del alcohol durante el tratamiento.

#### Uso con anestésicos halogenados

Existe riesgo de aumento súbito de la presión arterial durante la cirugía. Si la misma es programada, no debe tomarse Ritalina® el día de la cirugía.

#### Uso con agonistas alfa-2 centrales (ej. clonidina)

Se han reportado eventos adversos serios incluyendo muerte súbita, con el uso concomitante con clonidina, a pesar de que no se ha establecido una causalidad para esta combinación. La seguridad de usar metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa-2 centrales no se ha evaluado en forma sistemática.

#### Uso con drogas dopaminérgicas

Como inhibidor de la recaptación de la dopamina, Ritalina® puede asociarse con interacciones farmacodinámicas cuando se coadministra con agonistas dopaminérgicos directos e indirectos (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) así como antagonistas dopaminérgicos (antipsicóticos, ej. haloperidol). La coadministración de Ritalina® con antipsicóticos no se recomienda debido a que se contrarrestan en sus mecanismos de acción.

### *Interacciones farmacocinéticas*

Ritalina® no se metaboliza por el citocromo P450 en forma clínicamente relevante. No se

espera que los inductores ni los inhibidores del citocromo P450 ejerzan un impacto relevante sobre la farmacocinética de Ritalina®. En forma opuesta, los d- y l- enantiómeros de metilfenidato en Ritalina® no inhibieron en forma relevante a citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A.

La coadministración de Ritalina® no aumentó las concentraciones plasmáticas del sustrato de CYP2D6 desipramina.

Los reportes de casos sugieren una interacción potencial de Ritalina con anticoagulantes cumarínicos, algunos anticonvulsivantes (p. ej. fenobarbital, fenitoína, primidona) fenilbutazona y antidepressivos tricíclicos, pero estas interacciones no se confirmaron cuando se exploraron en tamaños muestrales mayores. Las dosis de estas drogas podrían necesitar ser reducidas.

Una interacción con el anticoagulante etilbiscumacetato en 4 pacientes no fue confirmada en un estudio subsiguiente que incluyó un mayor tamaño muestral (n=12).

No se han realizado otros estudios de interacción específica droga-droga con Ritalina® *in vivo*.

**Tests de laboratorio**

El metilfenidato puede inducir falsos positivos en pruebas de laboratorio para anfetaminas, particularmente con pruebas de detección por inmunoensayo.

**REACCIONES ADVERSAS**

El nerviosismo y el insomnio son reacciones adversas frecuentes que ocurren al principio del tratamiento con Ritalina®, pero generalmente pueden ser controladas reduciendo la dosis y/u omitiendo la dosis de la tarde o de la noche.

La disminución del apetito también es común pero en general transitoria. El dolor abdominal, las náuseas y los vómitos son frecuentes. Estos usualmente ocurren al comienzo del tratamiento y pueden ser aliviados con la ingestión concomitante de alimentos.

Las reacciones adversas (Tabla 2) están ordenadas bajo el título de frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención: *muy comunes* ( $\geq 1/10$ ); *comunes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *infrecuentes* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); *muy raras* ( $\geq 1/10000$ ) incluyendo reportes aislados.

<p>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático <i>Muy raros:</i></p>	<p>Leucopenia, trombocitopenia, anemia.</p>
<p>Trastorno del sistema inmune <i>Muy raros:</i></p>	<p>Reacciones de hipersensibilidad.</p>
<p>Trastornos del metabolismo y nutrición <i>Común:</i> <i>Raros:</i></p>	<p>Disminución del apetito. Aumento de peso moderadamente reducido durante el uso prolongado en niños.</p>



<p><b>Trastornos psiquiátricos</b>  <i>Muy común:</i>  <i>Muy raros:</i></p>	<p>Nerviosismo, insomnio.                  Hiperactividad, psicosis (a veces con alucinaciones visuales y táctiles), estado de ánimo depresivo transitorio.</p>
<p><b>Trastornos del Sistema nervioso</b>  <i>Común:</i>  <i>Muy raro:</i></p>	<p>Cefalea, somnolencia, mareos, disquinesia.                  Convulsiones, movimientos coreoatetoides, tics o exacerbación de tics existentes y síndrome de Tourette, trastornos cerebrovasculares incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales y accidentes cerebrovasculares.</p>
<p><b>Trastornos visuales</b>  <i>Raros:</i></p>	<p>Dificultades en la acomodación visual y visión borrosa.</p>
<p><b>Trastornos cardíacos</b>  <i>Comunes:</i>  <i>Raros:</i></p>	<p>Taquicardia, palpitaciones, arritmias, cambios en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca (usualmente un aumento).                  Angina de pecho.</p>
<p><b>Tracto Gastrointestinal</b>  <i>Comunes:</i></p>	<p>Dolor abdominal, náuseas, vómitos.                  Sequedad bucal.</p>
<p><b>Trastornos hepatobiliares</b>  <i>Muy raras:</i></p>	<p>Función hepática anormal, que oscila de elevación de las transaminasas a coma hepático.</p>
<p><b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>  <i>Común:</i>  <i>Muy raros:</i></p>	<p>Erupción, prurito, urticaria, fiebre, caída del cabello.                  Púrpura trombocitopénica, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme.</p>
<p><b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>  <i>Común:</i>  <i>Muy raros:</i></p>	<p>Artralgia.                  Calambres musculares.</p>
<p><b>Trastornos generales y en el sitio de la administración</b>  <i>Raras:</i></p>	<p>Ligero retardo del crecimiento durante el uso prolongado en niños.</p>

Reacciones adversas adicionales reportadas con otros productos que contienen metilfenidato



La siguiente lista muestra reacciones adversas no informadas para Ritalina® que han sido reportadas con otros productos que contienen metilfenidato sobre la base de estudios clínicos o reportes espontáneos de post-comercialización.

**Infecciones e infestaciones:** Nasofaringitis.

**Sangre y trastornos linfáticos:** Pancitopenia.

**Trastornos del sistema inmune:** Reacciones de hipersensibilidad como hinchazón auricular.

**Trastornos psiquiátricos:** Ansiedad, irritabilidad, agresividad, inestabilidad afectiva, agitación, conducta o pensamiento anormal, enojo, ideación o intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado), cambios del estado de ánimo, oscilaciones del ánimo, hipervigilia, manía, desorientación, trastornos de la libido, apatía, conductas repetitivas, exceso de enfoque, estado confusional, dependencia, casos de abuso y dependencia informados más a menudo con formulaciones de liberación inmediata.

**Trastornos del sistema nervioso:** temblor, déficit neurológico isquémico reversible, migraña

**Trastornos oculares:** Diplopía, midriasis, trastornos visuales.

**Trastornos cardíacos:** paro cardíaco, infarto de miocardio.

**Trastornos vasculares:** frialdad periférica, fenómeno de Raynaud.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:** Tos, dolor laringofaríngeo, disnea.

**Trastornos gastrointestinales:** Diarrea, constipación.

**Trastornos cutáneos y del tejido celular subcutáneo:** edema angioneurótico, hiperhidrosis, eritema, erupción fija.

**Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo:** mialgias, fasciculaciones musculares.

**Trastornos renales y urinarios:** Hematuria.

**Trastornos mamarios y del aparato reproductor:** Ginecomastia.

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:** dolor de pecho, fatiga, muerte súbita cardíaca.

**Investigaciones:** disminución de peso, soplo cardíaco.

Muy excepcionalmente se han recibido informes de síndrome neuroléptico maligno pobremente documentado (SNM). En la mayoría de estos informes los pacientes también recibían otras medicaciones. Es incierto el rol que desempeña Ritalina® en estos casos.

## **SOBREDOSIFICACION**

### **Signos y síntomas**

Los signos y los síntomas de la sobredosis aguda, principalmente debido a hiperestimulación del sistema nervioso central y excesivos efectos simpaticomiméticos, pueden incluir: vómitos, agitación, temblor, hiperreflexia, contracción muscular, convulsiones (posiblemente seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudación, enrojecimiento, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las membranas mucosas.

### **Tratamiento**

Al tratar una sobredosis, el profesional debe tener en cuenta que aproximadamente a las 4 horas de la administración de la cápsula de Ritalina® LA (cápsulas de liberación modificada



de clorhidrato de metilfenidato) ocurre una segunda liberación de metilfenidato. El tratamiento consiste en proporcionar medidas de apoyo, y tratamiento sintomático de los eventos que amenacen la vida, como por ejemplo crisis hipertensivas, arritmias cardíacas y convulsiones.

Para lineamientos actualizados acerca del tratamiento de los síntomas de sobredosis, el médico deberá consultar a un Centro Toxicológico Certificado (ver teléfonos al pie).

Las medidas de soporte incluyen evitar la autoagresión y proteger al paciente de estímulos externos que exacerbarían la hiperestimulación ya presente. Si la sobredosis es oral y el paciente está consciente, el estómago puede ser evacuado por inducción del vómito, seguido de la administración de carbón activado. Es necesario un lavado gástrico con protección de la vía aérea en pacientes hiperactivos o inconscientes, o en aquellos con depresión respiratoria. Deben brindarse cuidados intensivos para mantener una circulación e intercambio respiratorio adecuados; pueden requerirse procedimientos de enfriamiento externo para reducir la hiperpirexia.

La eficacia de la diálisis peritoneal o hemodiálisis extracorpórea para la sobredosis de Ritalina® no ha sido establecida.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

## PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 y 100 cápsulas, siendo este último para uso exclusivo de hospitales.

## CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Mantener el envase bien cerrado y fuera del alcance y la vista de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 18.397

Elaborado en: Elan Holdings Inc., Gainsnesville, USA.


## NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 24/03/2010.-

Ultima revisión:



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Eise Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada