

RITALINA[®] LA

cloridrato de metilfenidato

Forma farmacêutica e apresentações

Cápsula gelatinosa dura com microgrânulos de liberação modificada.

Embalagens contendo 30 cápsulas de 20, 30 ou 40 mg.

USO ADULTO E EM CRIANÇAS A PARTIR DE 6 ANOS

Composição

Cada cápsula contém 20, 30 ou 40 mg de cloridrato de metilfenidato.

Excipientes:

- cápsula de 20 mg: esferas de açúcar, copolímero de metacrilato de amônio, copolímero de ácido metacrílico, talco, citrato de trietila, macrogol, gelatina e dióxido de titânio.
- cápsula de 30 mg: esferas de açúcar, copolímero de metacrilato de amônio, copolímero de ácido metacrílico, talco, citrato de trietila, macrogol, gelatina, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.
- cápsula de 40 mg: esferas de açúcar, copolímero de metacrilato de amônio, copolímero de ácido metacrílico, talco, citrato de trietila, macrogol, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: RITALINA LA tem como substância ativa o cloridrato de metilfenidato, que atua como um estimulante no sistema nervoso central. RITALINA LA é indicada para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH), em crianças a partir de 6 anos de idade e deve ser administrada uma vez ao dia pela manhã.

Cuidados de conservação: O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

Gravidez e lactação: Gestantes não devem tomar RITALINA LA, a menos que o benefício potencial supere o risco potencial ao feto. Não se sabe se a substância ativa de RITALINA LA (metilfenidato) e/ou seus metabólitos passam para o leite materno, mas por razões de segurança, as mães que estejam amamentando não devem utilizar RITALINA LA.

Antes de iniciar o tratamento com RITALINA LA, converse com seu médico caso esteja grávida ou com planos de engravidar. Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez ou lactação na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. RITALINA LA deve ser tomada diariamente pela manhã, com ou sem alimento. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. O seu conteúdo não deve ser triturado, mastigado ou dividido. Se o medicamento for administrado no final do dia, os pacientes com dificuldade para dormir devem tomar a última dose antes das 18 horas.

Se o paciente esquecer de tomar uma dose de RITALINA LA, ele deve tomá-la assim que se lembrar. Não devem ser tomadas doses dobradas de RITALINA LA para compensar a dose esquecida. Em caso de dúvidas, o médico deve ser consultado.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Ao ser retirado o medicamento, poderá aflorar um quadro depressivo que estava mascarado pelo uso da droga.

Reações adversas: Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

RITALINA LA pode causar alguns efeitos indesejáveis em algumas pessoas. Estes efeitos são, normalmente, de leves a moderados e, geralmente, são transitórios. As reações mais comuns com o uso da RITALINA LA são nervosismo, dificuldade para dormir e perda do apetite.

Algumas reações adversas podem ser sérias:

- febre alta repentinamente;
- dor de cabeça grave ou confusão, fraqueza ou paralisia dos membros ou face, dificuldade de falar (sinais de distúrbios dos vasos sanguíneos cerebrais);
- batimento cardíaco acelerado; dor no peito; movimentos bruscos e incontroláveis (sinal de discinesia);
- equimose (sinal de púrpura trombocitopênica);
- espasmos musculares ou tiques;
- garganta inflamada e febre ou resfriado (sinais de distúrbio no sangue);
- movimentos contorcidos incontroláveis do membro, face e/ou tronco (movimentos coreatetóides);
- alucinações;

- convulsões;
- bolhas na pele ou coceiras (sinal de dermatite esfoliativa);
- manchas vermelhas sobre a pele (sinal de eritema multiforme);
- deglutição dos lábios ou língua ou dificuldade de respirar (sinais de reação alérgica grave).

Se ocorrer alguma destas reações, o médico deve ser avisado imediatamente.

Outras possíveis reações são:

- erupção cutânea ou urticária;
- febre, transpiração;
- náusea, vômito, dor no estômago, tontura;
- dor de cabeça, desânimo, cansaço;
- câibra muscular, boca seca, visão borrada, perda de peso, mudanças na pressão sanguínea, perda de cabelo.

Se um desses efeitos ocorrerem, o médico deve ser avisado.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Não tome bebida alcoólica, enquanto estiver usando RITALINA LA.

O médico pode achar necessário alterar a dose ou, em alguns casos, interromper a administração de um dos medicamentos. Por isso, é particularmente importante avisar o médico se o paciente estiver tomando algum dos seguintes medicamentos:

- aqueles que aumentam a pressão sanguínea;
- inibidores da MAO ou antidepressivos tricíclicos (utilizados no tratamento da depressão);
- anticoagulantes orais (usados na prevenção de coágulos no sangue);
- alguns anticonvulsivantes (usados no tratamento de crises convulsivas);
- fenilbutazona (usado para tratar dor ou febre);
- medicamentos que influenciam o sistema dopaminérgico (usados para o tratamento da Doença de Parkinson ou psicoses).

Contra-indicações e precauções: RITALINA LA não deve ser usada em pacientes:

- alérgicos (hipersensíveis) ao metilfenidato ou a qualquer outro ingrediente de RITALINA LA listado no início desta bula;
- que tenha batimento cardíaco irregular ou angina grave (dor no peito);
- que tenha tireóide hiperativa;
- portadora de glaucoma (pressão ocular aumentada);
- com ansiedade, tensão ou agitação;
- que tenham tiques motores ou se qualquer outro membro da família tenha tiques;
- portadores de síndrome de *Tourette* ou se qualquer outro membro da família seja portador desta síndrome;
- que tenham um tumor na glândula adrenal chamado feocromocitoma.

RITALINA LA deve ser utilizada com cuidado em pacientes:

- com histórico de abuso de álcool ou droga;
- com epilepsia ou outras crises convulsivas;
- com pressão sanguínea alta (hipertensão);
- com qualquer anormalidade cardíaca (por exemplo, anormalidade cardíaca estrutural);
- com qualquer outro problema cardíaco corrente ou passado.
- que tenham ou tiveram qualquer distúrbio dos vasos sanguíneos cerebrais (ex. aneurisma, acidente vascular cerebral, vasculites)
- que tenham psicoses graves, mania grave – seu médico dirá se você apresenta estas doenças
- com sintomas psicóticos como alucinações (ver ou sentir coisas que não estão presentes)
- com comportamento agressivo
- com pensamentos ou comportamentos suicidas

Caso o paciente esteja dentro de uma destas condições, o médico deverá ser avisado. Ele decidirá se o paciente pode começar/continuar a tomar RITALINA LA.

RITALINA LA não é recomendada para crianças com menos de 6 anos de idade.

RITALINA LA pode causar tonturas e problemas de concentração. Se o paciente sentir estes sintomas, ele deve ter cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas, ou em qualquer outra atividade em que ele precisa estar atento.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: psicoestimulante.

A RITALINA LA é um composto racêmico que consiste de uma mistura 1:1 de d-metilfenidato e l-metilfenidato.

O metilfenidato é um fraco estimulante do sistema nervoso central, com efeitos mais evidentes sobre as atividades mentais do que nas ações motoras. Seu mecanismo de ação no homem ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que seu efeito estimulante é devido uma inibição da recaptação de dopamina no estriado, sem disparar a liberação de dopamina. O mecanismo pelo qual ele exerce seus efeitos psíquicos e comportamentais em crianças não está claramente estabelecido, nem há evidência conclusiva que demonstre como esses efeitos se relacionam com a condição do sistema nervoso central.

O l-enantiômero parece ser farmacologicamente inativo.

Farmacocinética

Absorção

Após a administração oral de RITALINA LA (cápsulas de liberação modificada) em crianças diagnosticadas com TDAH e adultos, o metilfenidato é rapidamente absorvido e produz perfil bimodal de concentração-tempo no plasma (ou seja, dois picos distintos separados por aproximadamente 4 horas). A biodisponibilidade relativa de RITALINA LA administrada uma vez ao dia é comparável à mesma dose total de RITALINA (comprimidos de metilfenidato, duas vezes ao dia) em crianças e em adultos.

As flutuações entre o pico e a depressão das concentrações de metilfenidato no plasma são menores para RITALINA LA administrada uma vez ao dia comparada com comprimidos de RITALINA, duas vezes ao dia.

Efeitos dos alimentos

RITALINA LA pode ser administrada com ou sem alimento. Não houve diferenças na biodisponibilidade de RITALINA LA quando administrada com o café da manhã leve ou rico em gorduras, em comparação com a administração em jejum. Não há evidências de flutuação de dose na presença ou ausência de alimento.

Para pacientes incapazes de engolir a cápsula, o conteúdo pode ser espalhado em alimentos leves e administrado (veja “Posologia”).

Distribuição

No sangue, o metilfenidato e seus metabólitos são distribuídos entre o plasma (57%) e os eritrócitos (43%). A ligação com as proteínas plasmáticas é baixa (10 a 33%). O volume de distribuição foi $2,65 \pm 1,11$ L/kg para d-metilfenidato e $1,80 \pm 0,91$ L/kg para l-metilfenidato.

Biotransformação

A biotransformação do metilfenidato pela carboxilesterase CES1A1 é rápida e extensiva. As concentrações plasmáticas máximas do principal metabólito diesterificado, o ácido alfa-fenil-2-piperidino acético (ácido ritalínico) são atingidas aproximadamente 2 horas após a administração e são 30 a 50 vezes mais altas do que as da substância inalterada. A meia-vida do ácido alfa-fenil-2-piperidino acético é cerca de duas vezes a do metilfenidato e seu *clearance* (depuração) sistêmico médio é de 0,17 L/h/kg. Apenas pequenas quantidades dos metabólitos hidroxilados (ex: hidroximetilfenidato e ácido hidroxiritalínico) são detectáveis. A atividade terapêutica parece ser exercida principalmente pelo composto precursor.

Eliminação

O metilfenidato é eliminado do plasma com meia-vida média de 2 horas. A depuração sistêmica é $0,40 \pm 0,12$ L/h/kg para d-metilfenidato e $0,73 \pm 0,28$ L/h/kg l-metilfenidato. Após a administração oral, 78 a 97% da dose administrada são excretados pela urina e 1 a 3% pelas fezes sob a forma de metabólitos, em 48 a 96 horas. Apenas pequenas quantidades (<1%) de metilfenidato inalterado aparecem na urina. A maior parte da dose é excretada na urina como ácido alfa-fenil-2-piperidino acético (60-86%).

Características em pacientes

Não há diferenças aparentes na farmacocinética do metilfenidato entre crianças hiperativas e voluntários adultos saudáveis. Dados de eliminação de pacientes com função renal normal sugerem que a excreção renal do metilfenidato inalterado dificilmente seria diminuída na presença de redução da função renal. Entretanto, a excreção renal do metabólito ácido alfa-fenil-2-piperidino acético pode ser reduzida.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Desenvolvimento embrionário/fetal

O metilfenidato é considerado ser possivelmente teratogênico em coelhos. Espinha bífida com má rotação nos membros posteriores foi observada em duas diferentes ninhadas em que foi administrada dose de 200 mg/kg/dia. Esta dose foi aproximadamente 116 vezes maior que a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de 60 mg. Um segundo estudo foi conduzido com uma dose alta de 300 mg/kg, o qual foi considerado matematicamente tóxico. No entanto, nenhuma espinha bífida foi verificada em 12 ninhadas (92 fetos) sobreviventes.

O metilfenidato não é teratogênico em ratos. Toxicidade no desenvolvimento fetal foi observada em uma dose alta de 75 mg/kg (44 vezes maior que a MRHD) e consistiu de um aumento em instância de fetos com ossificação retardada do crânio e do hióide tão bem quanto de fetos com a costela supernumerária curta (veja “ Gravidez e lactação”).

Carcinogênese e mutagênese

Em um estudo de carcinogenicidade a longo prazo realizado em camundongos B6C3F1, o metilfenidato causou um aumento de adenomas hepatocelulares (tumor benigno) e, somente em machos, levou a um aumento de hepatoblastomas (tumor maligno), administrando-se doses diárias de 60 mg/kg/dia (cerca de 35 vezes maior que a MRHD). Não houve um aumento generalizado no número de tumores hepáticos malignos. A cepa de camundongo utilizada é particularmente sensível ao desenvolvimento de tumores hepáticos, e o significado destes resultados em humanos é ainda desconhecido.

Estudos similares em ratos F344 não mostraram nenhuma evidência de carcinogenicidade.

Em um teste *in vitro* com uma cultura de células ovarianas de hamsters observou-se um aumento nas aberrações cromossômicas e na troca das cromátides irmãs, mas não houve efeitos mutagênicos em outros dois testes *in vitro* realizados (teste de mutação reversa de Ames, teste de mutação progressiva de linfomas de camundongos). Não houve evidências de clastogenicidade ou efeitos aneugênicos em um estudo *in vivo* sobre o efeito do metilfenidato em células de medula óssea de camundongo (teste de micronúcleo), as quais foram administradas doses superiores a 250 mg/kg. Esta cepa utilizada no ensaio *in vivo* foi a de camundongos B6C3F1, que produziram resposta positiva no estudo de carcinogenicidade.

O FDA (*Food and Drug Administration*) analisou as informações referentes ao Centro de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (CVERF), entre os anos de 1973 e 1991. Através

das mesmas, obteve-se um índice de hepatoblastoma na população em geral de não mais que 1 em 10 milhões de pessoas por ano.

Um total de 174 casos de hepatoblastoma foram relatados pelo CVERF para o período de 1973 a 1995. A taxa de incidência ajustada à idade foi bastante baixa (0,0382/100.000 pessoas-anos). A maioria dos casos (149 de 174) foram diagnosticados entre o grupo com faixa etária de 0 a 4 anos, o que está de acordo com a história natural da doença. Para o grupo com faixa etária de 5 a 24 anos, as taxas de hepatoblastoma foram muito baixas, com poucos ou nenhum casos relatados.

Baseando-se nos dados mercadológicos de RITALINA LA, não há evidência que esta incidência seja maior para os pacientes que utilizam este medicamento.

Desenvolvimento neuro-comportamental juvenil

Administração oral repetida de metilfenidato para ratos jovens identificados diminuiu a atividade locomotora espontânea a 50 mg/kg/dia (29 vezes maior que a MRHD), devido a uma atividade farmacológica exagerada de metilfenidato. Um déficit na aquisição de um aprendizado específico foi também observado, somente em fêmeas e na dose máxima de 100 mg/kg/dia (58 vezes maior que a MRHD). A relevância clínica destas descobertas é desconhecida.

Diferentemente destas descobertas pré-clínicas, a administração durante longo tempo de metilfenidato em crianças com TDAH é bem tolerada e melhora o desempenho escolar. Conseqüentemente, a experiência clínica não sugere que esses resultados comportamentais e de aprendizagem em ratos sejam clinicamente relevantes.

Indicações

Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH, DSM-IV).

O TDAH era anteriormente conhecido como distúrbio de *déficit* de atenção ou disfunção cerebral mínima. Outros termos utilizados para descrever essa síndrome comportamental incluem: distúrbio hipercinético, lesão cerebral mínima, disfunção cerebral mínima, disfunção cerebral menor e síndrome psicorgânica de crianças. RITALINA LA é indicado como parte de um programa de tratamento amplo que tipicamente inclui medidas psicológicas, educacionais e sociais, direcionadas a crianças estáveis com uma síndrome comportamental caracterizada por distractibilidade moderada a grave, *déficit* de atenção, hiperatividade, labilidade emocional e impulsividade. O diagnóstico deve ser feito de acordo com o critério DSM-IV ou com as normas na CID-10. Os sinais neurológicos não-localizáveis (fracos), a deficiência de aprendizado e

EEG anormal podem ou não estar presentes e um diagnóstico de disfunção do sistema nervoso central pode ou não ser assegurado.

Considerações especiais sobre o diagnóstico de TDAH

A etiologia específica dessa síndrome é desconhecida e não há teste diagnóstico específico. O diagnóstico correto requer uma investigação médica, neuropsicológica, educacional e social. As características comumente relatadas incluem: história de *déficit* de atenção, distractibilidade, labilidade emocional, impulsividade, hiperatividade moderada a grave, sinais neurológicos menores e EEG anormal. O aprendizado pode ou não estar prejudicado. O diagnóstico deve ser baseado na história e avaliação completas da criança e não apenas na presença de uma ou mais dessas características. O tratamento medicamentoso não é indicado para todas as crianças com a síndrome. Os estimulantes não são indicados a crianças que apresentem sintomas secundários a fatores ambientais (em particular, crianças submetidas a maus tratos) e/ou distúrbios psiquiátricos primários, incluindo-se psicoses. Uma orientação educacional apropriada é essencial e a intervenção psicossocial é geralmente necessária. Nos locais em que medidas corretivas isoladas forem comprovadamente insuficientes, a decisão de se prescrever um estimulante deverá ser baseada na determinação rigorosa da gravidade dos sintomas da criança.

Contra-indicações

- *Hipersensibilidade ao metilfenidato ou a qualquer um dos componentes da formulação.*
- *Ansiedade, tensão.*
- *Agitação.*
- *Hipertireoidismo.*
- *Arritmias cardíacas.*
- *Angina pectoris grave.*
- *Glaucoma.*
- *Feocromocitoma*
- *Diagnóstico de tiques motores ou irmãos com tiques motores.*
- *Diagnóstico ou história familiar de Síndrome de Tourette.*

Precauções e advertências

Cardiovascular

Anormalidades cardíacas estruturais pré-existent: mortes súbitas têm sido relatadas associadas ao uso de estimulantes do sistema nervoso central em doses usuais em crianças

com anormalidades estruturais cardíacas. Uma relação causal com medicamentos estimulantes não foi estabelecida, uma vez que algumas anormalidades cardíacas estruturais por si só podem levar a um maior risco de morte súbita. Estimulantes geralmente não devem ser usados em pacientes com anormalidades estruturais cardíacas conhecidas.

Condições cardiovasculares: RITALINA LA geralmente não deve ser usada em pacientes com hipertensão grave. RITALINA LA aumenta o batimento cardíaco e a pressão sanguínea sistólica e diastólica. Portanto, requer-se cautela no tratamento de pacientes cujas condições médicas submetidas podem estar conciliadas com o aumento da pressão sanguínea ou batimento cardíaco, por exemplo, aqueles com hipertensão pré-existent, parada cardíaca, infarto do miocárdio recente. Arritmia cardíaca e angina do peito grave são contra-indicadas (veja “Contra-Indicações”). A pressão sanguínea deve ser monitorada em intervalos apropriados em todos os pacientes que recebem RITALINA LA, especialmente aqueles com hipertensão.

Abuso e eventos cardiovasculares: o abuso de estimulantes do sistema nervoso central pode estar associado com mortes súbitas e outros eventos adversos cardiovasculares sérios.

Cerebrovascular

Condições cerebrovasculares: pacientes com anormalidades no SNC pré-existent, por exemplo, aneurisma cerebral e/ou outras anormalidades vasculares como vasculite ou acidente vascular cerebral pré-existente, não devem ser tratados com RITALINA LA. Pacientes com fatores de risco adicionais (histórico de doença cardiovascular, uso concomitante de medicamentos que elevam a pressão sanguínea) devem ser avaliados regularmente em relação aos sinais e sintomas neurológicos/psiquiátricos após o início do tratamento com RITALINA LA (veja acima, parágrafo sobre “Condições cardiovasculares”, e “Interações medicamentosas”).

Psiquiátrico

Comorbidade de distúrbios psiquiátricos em TDAH é comum e deve considerado em conta na prescrição de estimulantes. Tratamentos do TDAH com estimulantes incluindo RITALINA LA não deve ser iniciado em pacientes com psicoses agudas, mania aguda ou tendência suicida aguda. Estas condições agudas devem ser tratadas e controladas antes de se considerar o tratamento para TDAH.

Em casos de sintomas psiquiátricos emergentes ou exacerbação dos sintomas psiquiátricos pré-existent, RITALINA LA não deve ser administrada ao paciente a menos que o benefício supere o potencial de risco.

Sintomas psicóticos: sintomas psicóticos, incluindo alucinações visuais e táteis foram relatados em pacientes que receberam doses usuais prescritas de estimulantes, incluindo RITALINA LA (veja “Reações adversas”). Os médicos devem considerar a descontinuação do tratamento.

Comportamento agressivo: agressividade emergente ou uma exacerbação da agressividade normal foram relatados durante a terapia com estimulantes, incluindo RITALINA LA. Entretanto, pacientes com TDAH podem apresentar agressividade como parte da sua condição médica. Portanto, é difícil avaliar a associação causal com o tratamento. Médicos devem avaliar a necessidade do ajuste da posologia de tratamento em pacientes que apresentam estas mudanças comportamentais, tendo em mente que titulações da dose para cima ou para baixo podem ser apropriadas. A interrupção do tratamento pode ser considerada.

Tendência suicida: pacientes com idéias ou comportamentos suicidas emergentes durante o tratamento de TDAH devem ser avaliados imediatamente por seus médicos. O médico deve iniciar o tratamento apropriado da condição psiquiátrica básica e considerar a possibilidade da mudança do esquema de tratamento de TDAH.

Outros

RITALINA LA não deve ser utilizada em crianças com menos de 6 anos de idade, uma vez que a segurança e a eficácia nessa faixa etária não foram estabelecidas.

A experiência clínica sugere que a administração de RITALINA LA pode exacerbar os sintomas comportamentais e as alterações de pensamento em crianças psicóticas.

O abuso crônico de RITALINA LA pode conduzir à tolerância acentuada e dependência psicológica com graus variados de alterações comportamentais. Episódios de psicose franca podem ocorrer, especialmente com o abuso por via parenteral. Os dados clínicos indicam que as crianças que receberam RITALINA LA não possuem maior probabilidade de dependência do medicamento em relação aos adolescentes e aos adultos.

O tratamento com RITALINA LA não é indicado em todos os casos de TDAH e deve ser considerado somente após levantamento detalhado da história e avaliação da criança. A decisão de prescrever RITALINA LA deve depender da determinação da gravidade dos sintomas e de sua adequação à idade da criança, não considerando somente a presença de uma ou mais características anormais de comportamento. Onde estes sintomas estiverem associados a reações de estresse agudo, o tratamento com RITALINA LA usualmente não é indicado.

RITALINA LA deve ser usado com cautela em pacientes com epilepsia, já que a experiência clínica tem demonstrado que o medicamento pode causar um leve aumento na frequência das

crises, em alguns destes pacientes. Se a frequência das crises aumentar, RITALINA LA deve ser descontinuada.

Tem sido relatado uma moderada redução no ganho de peso e um leve retardo no crescimento com o uso prolongado de estimulantes em crianças, embora não tenha sido confirmada uma relação causal.

Recomenda-se cautela em pacientes emocionalmente instáveis, tais como aqueles com história de dependência de drogas ou alcoolismo, pois eles podem aumentar a dose por iniciativa própria.

Os dados de segurança e eficácia a longo prazo sobre o uso de RITALINA LA não são completamente conhecidos. Conseqüentemente, os pacientes que necessitam de terapia a longo prazo devem ser cuidadosamente monitorados e submetidos, periodicamente, à contagem completa e diferencial de células sanguíneas e de plaquetas.

É necessária supervisão cuidadosa durante a retirada do fármaco, uma vez que isso pode precipitar depressão, assim como conseqüências de hiperatividade crônica. O acompanhamento a longo prazo pode ser necessário em alguns pacientes.

Gravidez e lactação

Gravidez

Estudos para estabelecer o uso seguro de metilfenidato em mulheres grávidas não foram conduzidos. RITALINA LA não deve ser administrada a gestantes, a menos que o benefício potencial supere o risco ao feto (veja “Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

Lactação

Não há comprovação de que a substância ativa de RITALINA LA e/ou seus metabólitos passem ao leite materno, mas por razões de segurança, as mães que estejam amamentando não devem utilizar RITALINA LA.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

RITALINA LA pode causar tontura e sonolência. Aconselha-se tomar os devidos cuidados ao dirigir, operar máquinas ou envolver-se em outras atividades de risco.

Interações medicamentosas

Interações farmacodinâmicas

RITALINA LA pode diminuir a efetividade do medicamento utilizado para o tratamento da hipertensão. RITALINA LA deve ser utilizada com cautela em pacientes tratados com

medicamentos que aumentam a pressão sanguínea incluindo os inibidores da MAO (veja “Condições cerebrovascular” em “Precauções e advertências”).

O álcool pode exacerbar os efeitos adversos de fármacos psicoativos no SNC, inclusive de RITALINA LA. É portanto recomendável que os pacientes abstenham-se de álcool durante o tratamento.

Como um inibidor de recaptação da dopamina, RITALINA LA pode estar associada com interações farmacodinâmicas quando co-administrada com agonistas dopaminérgicos direto e indireto (incluindo DOPA e antidepressivos tricíclicos) assim como os antagonistas dopaminérgicos (antipsicóticos, por ex., haloperidol). A co-administração de RITALINA LA com antipsicóticos não é recomendado devido ao mecanismo de ação contrário.

Casos relatados sugeriram uma interação potencial da RITALINA LA com anticoagulantes cumarínicos, alguns anticonvulsivantes (por ex.: fenobarbital, fenitoína, primidona), fenilbutazona e antidepressivos tricíclicos, mas interações farmacocinéticas não foram confirmadas quando estudadas em amostras maiores. Pode ser necessária a redução da dosagem desses fármacos.

Interações farmacocinéticas

A RITALINA LA não é metabolizada pelo citocromo P450 em extensão clinicamente relevante. Não se espera que indutores ou inibidores do citocromo P450 tenham qualquer impacto importante na farmacocinética da RITALINA LA. Inversamente, o d- e l- enantiômero do metilfenidato na RITALINA LA não inibe de forma relevante o citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.

A coadministração de RITALINA LA não aumenta a concentração plasmática do substrato da desipramina CYP2D6.

Uma interação com o anticoagulante etilbiscoumacetato em 4 pacientes não foi confirmado em um estudo subsequente com uma amostra maior (n=12).

Não foram realizados outros estudos de interações específicas droga-droga com RITALINA LA *in vivo*.

Outros

O metilfenidato pode induzir a resultados falso-positivos de testes laboratoriais para anfetaminas, particularmente com testes de imunoensaios por triagem.

Reações adversas

O nervosismo e a insônia são reações adversas muito comuns que ocorrem no início do tratamento com RITALINA LA, mas podem usualmente ser controladas pela redução da dose e/ou pela omissão da dose da tarde ou da noite.

A diminuição de apetite é também comum, mas geralmente transitória. Dores abdominais, náuseas e vômitos são comuns, e ocorrem usualmente no início do tratamento e podem ser aliviadas pela alimentação concomitante.

As reações adversas do Quadro 1 são classificadas conforme as seguintes frequências estimadas: muito comuns $\geq 10\%$; comuns $\geq 1\%$ e $< 10\%$; incomuns $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$; raras $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$; muito raras $< 0,01\%$.

Quadro 1

Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Muito raras	Leucopenia, trombocitopenia, anemia.
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raras	Reações de hipersensibilidade.
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Raras	Redução moderada do ganho de peso durante uso prolongado em crianças.
Distúrbios psiquiátricos	
Muito raras	Hiperatividade, psicose (algumas vezes com alucinações visuais e tácteis), humor depressivo transitório.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns	Cefaléia, sonolência, tontura e discinesia.
Muito raras	Convulsões, movimentos coreoatetóides, tiques ou exacerbação de tiques pré-existentes e síndrome de Tourette, distúrbios cerebrovasculares incluindo vasculite, hemorragias cerebrais e acidentes cerebrovasculares.
Distúrbios visuais	
Raras	Dificuldades de acomodação da visão e visão embaçada.
Distúrbios cardíacos	

<i>Comuns</i>	<i>Taquicardia, palpitação, arritmias, alterações da pressão arterial e do ritmo cardíaco (geralmente aumentado).</i>
<i>Raras</i>	<i>Angina pectoris.</i>
<i>Distúrbios gastrintestinais</i>	
<i>Comuns</i>	<i>Dor abdominal, náusea, vômito, boca seca.</i>
<i>Distúrbios hepatobiliares</i>	
<i>Muito raras</i>	<i>Função hepática anormal, estendendo-se desde um aumento de transaminase até um coma hepático.</i>
<i>Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos</i>	
<i>Comuns</i>	<i>Rash (erupção cutânea), prurido, urticária, febre e queda de cabelo.</i>
<i>Muito raras</i>	<i>Púrpura trombocitopênica, dermatite esfoliativa e eritema multiforme.</i>
<i>Distúrbios dos tecidos músculo-esqueléticos e conectivos</i>	
<i>Comuns</i>	<i>Artralgia</i>
<i>Muito raras</i>	<i>Cãibras musculares</i>
<i>Distúrbios gerais</i>	
<i>Raras</i>	<i>Leve retardamento do crescimento durante o uso prolongado em crianças.</i>

Há relatos muito raros de síndrome neuroléptica maligna (SNM) fracamente documentada. Na maioria destes relatos, os pacientes estavam também tomando outros medicamentos. O papel da RITALINA LA nestes casos é incerto.

Posologia

A dose de RITALINA LA deve ser individualizada de acordo com as necessidades e respostas clínicas dos pacientes.

No tratamento do TDAH, procura-se adaptar a administração do medicamento aos períodos de maiores dificuldades escolares, comportamentais e sociais para o paciente.

A RITALINA LA deve ser iniciada com doses menores, com incrementos em intervalos semanais. Doses diárias acima de 60 mg não são recomendadas.

Se não for observada melhoria dos sintomas posterior à titulação da dose e após o período de um mês, o medicamento deve ser descontinuado.

Se os sintomas se agravarem ou ocorrerem outras reações adversas, a dosagem deverá ser reduzida ou, se necessário, pode-se descontinuar o medicamento.

Se o efeito do medicamento se dissipar muito cedo ao cair a noite, poderá ocorrer um retorno dos distúrbios comportamentais e/ou dificuldade para dormir. Uma pequena dose do comprimido convencional de Ritalina, ao anoitecer, poderá ajudar a resolver o problema. RITALINA LA deve ser periodicamente descontinuada a fim de se avaliar a criança. A melhora pode ser mantida, quando o fármaco é descontinuado temporária ou permanentemente.

O tratamento medicamentoso não pode e não precisa ser indefinido. Pode, geralmente, ser descontinuado durante ou após a puberdade. Entretanto, o TDAH pode estender-se até a fase adulta e nestes casos, o tratamento com RITALINA LA pode ser continuado para beneficiar estes pacientes, mesmo após a puberdade.

Crianças a partir de 6 anos de idade

RITALINA LA (cápsulas de liberação modificada de cloridrato de metilfenidato) é destinada à administração oral, uma vez ao dia, pela manhã. A dose inicial de RITALINA LA recomendada é de 20 mg.

As cápsulas de RITALINA LA podem ser administradas com ou sem alimento. Elas podem ser engolidas inteiras ou alternativamente, podem ser administradas espalhando o seu conteúdo sobre uma pequena quantidade de alimento (veja as instruções específicas abaixo).

As cápsulas de RITALINA LA e/ou seu conteúdo não devem ser triturados, mastigados ou divididos.

Administração das cápsulas de RITALINA LA espalhando o seu conteúdo sobre o alimento

As cápsulas podem ser cuidadosamente abertas e o seu conteúdo espalhado sobre um alimento leve. O alimento não deve estar quente, pois isso pode afetar a propriedade de liberação controlada da formulação. A mistura do medicamento com o alimento deve ser consumida imediata e totalmente. Não deve ser guardada para consumo futuro.

RITALINA LA, administrada como dose única, permite uma exposição total (AUC) de metilfenidato comparável à mesma dose total de Ritalina® (comprimidos) administrada 2 vezes ao dia.

Transferência de pacientes para o tratamento com RITALINA LA

A dose recomendada de RITALINA LA para pacientes em tratamento com metilfenidato duas vezes ao dia é apresentada abaixo.

Dose de metilfenidato anterior	Dose recomendada de RITALINA LA
10 mg de metilfenidato duas vezes ao dia	20 mg uma vez ao dia
15 mg de metilfenidato duas vezes ao dia	30 mg uma vez ao dia
20 mg de metilfenidato duas vezes ao dia	40 mg uma vez ao dia

Para outros regimes posológicos de metilfenidato, o julgamento clínico deve ser utilizado, quando se seleciona a dose inicial. A dosagem de RITALINA LA pode ser ajustada em intervalos semanais com incrementos de 10 mg. Não se recomenda uma dose diária superior a 60 mg.

Superdose

Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de superdose aguda, causada principalmente pela superestimulação do sistema nervoso central e simpático, podem incluir: vômitos, agitação, tremores, hiperreflexia, espasmos musculares, convulsões (possivelmente seguidas por coma), euforia, confusão, alucinações, delírio, sudorese, rubor, cefaléia, hipertermia, taquicardia, palpitação, arritmias cardíacas, hipertensão, midríase e secura das membranas mucosas.

Procedimento

Nos casos de superdose, os médicos devem lembrar-se que a segunda liberação de metilfenidato da RITALINA LA (cápsulas de liberação modificada de cloridrato de metilfenidato) ocorre em aproximadamente quatro horas depois da administração.

O procedimento no tratamento consiste na aplicação de medidas de suporte e tratamento sintomático dos eventos de risco à vida, por ex. crises hipertensivas, arritmias cardíacas, convulsões.

Medidas de suporte incluem prevenir o paciente contra a auto-agressão e protegê-lo dos estímulos externos, que poderiam aumentar a hiperestimulação já presente. Se a superdose for oral e o paciente estiver consciente, o conteúdo gástrico deve ser esvaziado por indução de vômito, seguido da administração de carvão ativado. Lavagem gástrica com proteção do canal de ventilação é necessária em pacientes hiperativos ou inconscientes, ou aqueles com a respiração debilitada. Deve ser ministrado cuidado intensivo para se manter adequadas a circulação e as trocas respiratórias; procedimentos de resfriamento externo podem ser necessários para reduzir a hipertermia.

Não foi estabelecida a eficácia da diálise peritoneal ou da hemodiálise para se tratar a superdose de RITALINA LA.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

Reg. MS – 1.0068.0080

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira – CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

Fabricado por: Elan Holdings Inc., Gainesville, GA, EUA.

Embalado por: Novartis Pharmaceuticals Corp., Suffern, NY, EUA.

Importado e distribuído por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3 – Taboão da Serra – SP.

CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.



BPI 12.01.07

2006-PSB/GLC-0004-s