

Departamento de Registro Farmacéutico

**RITALIN® / RITALIN® SR / RITALIN® LA**  
(clorhidrato de metilfenidato)

Ritalin 10 mg / Ritalin SR 20 mg, comprimidos  
Ritalin LA 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, cápsulas

**Folleto de información al profesional**

**Versión 4.0**

**AVISO**

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como es la Información básica sobre la seguridad según la ICH E2C.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 30 de octubre de 2023

N.º de referencia: 2023-PSB/GLC-1371-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis  
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer  
sin el consentimiento de Novartis

RITALIN® 10 mg, comprimidos.

RITALIN® SR 20 mg, comprimidos.

RITALIN® LA 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg o 60 mg, cápsulas.

## 1 Descripción y composición

### Formas farmacéuticas

Ritalin: Comprimidos de liberación inmediata, divisibles, de color blanco, redondos, planos y con bordes biselados. En una cara tienen impresa la marca «CG» y en la otra, «A/B» con una ranura.

El comprimido puede dividirse en dosis iguales.

Ritalin SR: Comprimidos recubiertos de liberación sostenida, indivisibles, de color entre blanco y blanquecino, redondos, biconvexos, con el monograma «CIBA» y «16» en una cara.

Ritalina LA 10 mg: Cápsulas de liberación modificada, de gelatina dura con la parte superior opaca de color pardo claro y la parte inferior opaca de color blanco, con «NVR» impreso en la parte superior y «R10» en la parte inferior, que contienen gránulos de color entre blanco y blanquecino de forma más o menos esférica.

Ritalina LA 20 mg: Cápsulas de liberación modificada de gelatina dura opacas de color blanco, con «NVR» impreso en la parte superior y «R20» en la parte inferior, que contienen gránulos de color entre blanco y blanquecino de forma más o menos esférica.

Ritalina LA 30 mg: Cápsulas de liberación modificada de gelatina dura opacas de color amarillo, con «NVR» impreso en la parte superior y «R30» en la parte inferior, que contienen gránulos de color entre blanco y blanquecino de forma más o menos esférica.

Ritalina LA 40 mg: Cápsulas de liberación modificada de gelatina dura opacas de color pardo claro, con «NVR» impreso en la parte superior y «R40» en la parte inferior, que contienen gránulos de color entre blanco y blanquecino de forma más o menos esférica.

Ritalina LA 60 mg: Cápsulas de liberación modificada de gelatina dura con la parte superior opaca de color pardo claro y la parte inferior opaca de color amarillo, con «NVR» impreso radialmente en la parte superior y «R60» en la parte inferior, que contienen gránulos de color entre blanco y blanquecino de forma más o menos esférica.

### Sustancia activa

La sustancia activa es el clorhidrato de metilfenidato.

Un comprimido de Ritalin contiene 10 mg de clorhidrato de metilfenidato.

Un comprimido de Ritalin SR contiene 20 mg de clorhidrato de metilfenidato.

Una cápsula de Ritalin LA contiene 10, 20, 30, 40 o 60 mg de clorhidrato de metilfenidato.

### **Principio activo**

Metilfenidato (DCI del éster metílico del ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidinacético).

### **Excipientes**

**Comprimido (10 mg):** son fosfato cálcico tribásico, gelatina, lactosa cristalizada, estearato de magnesio, talco, almidón de trigo.

**Comprimido SR (20 mg):** lactosa monohidrato, alcohol cetosteárico, estearato de magnesio, hipromelosa, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, dióxido de titanio, talco, cera de carnauba y tinta de impresión negra (óxido de hierro negro).

**Cápsula LA (10, 20, 30, 40 y 60 mg):** copolímero de metacrilato de amonio de tipo B, óxido de hierro negro (E172) (solo en las cápsulas de 10, 40 y 60 mg), gelatina, copolímero de ácido metacrílico de tipo A, macrogol 6000, óxido de hierro rojo (E172) (solo en las cápsulas de 10, 40 y 60 mg), esferas de azúcar, talco, dióxido de titanio (E171), citrato de trietilo, óxido de hierro amarillo (E172) (solo en las cápsulas de 10, 30, 40 y 60 mg).

## **2 Indicaciones**

### **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH, DSM-IV).**

Ritalin y Ritalin SR están indicadas para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños mayores de 6 años.

Ritalin LA está indicada para el tratamiento del TDAH en niños mayores de 6 años y en adultos.

El TDAH se conocía anteriormente como «trastorno por déficit de la atención» o «disfunción cerebral mínima». Otros términos utilizados para describir este síndrome conductual son: trastorno hiperactivo, lesión cerebral mínima, disfunción cerebral mínima, disfunción cerebral leve y síndrome psicoorgánico. Ritalin está indicada como parte de un programa integral de tratamiento que suele incluir medidas psicológicas, pedagógicas y sociales y tiene por finalidad estabilizar a los pacientes que padecen un síndrome conductual caracterizado por distracción moderada o intensa, capacidad de concentración limitada, hiperactividad, inestabilidad emocional e impulsividad. El diagnóstico debe basarse en los criterios del DSM-IV o en las directrices de la CIE-10. Pueden observarse o no signos neurológicos (leves) no localizados, problemas de aprendizaje y alteraciones del EEG, y puede estar o no justificado un diagnóstico de disfunción del sistema nervioso central.

### **Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en niños**

No se conoce la causa específica de este síndrome, ni existe una única prueba diagnóstica. Para diagnosticarlo correctamente es necesario realizar una investigación médica, neuropsicológica, pedagógica y social. Las características que se observan con mayor frecuencia son: antecedentes de capacidad de concentración limitada, distracción, inestabilidad emocional, impulsividad e hiperactividad entre moderada e intensa, signos neurológicos leves y alteraciones del EEG. El aprendizaje puede o no verse afectado. El diagnóstico debe basarse en la anamnesis y

evaluación completa del niño y no solo en la presencia de una o más de estas características. No todos los niños con este síndrome necesitan tratamiento farmacológico. Los estimulantes no están indicados en los niños con síntomas inducidos por factores externos (en particular los malos tratos) o con trastornos psiquiátricos primarios, incluidas las psicosis. Es fundamental tratar estos casos en un ámbito educativo adecuado, siendo por lo general necesaria la intervención psicosocial. Cuando estas medidas resulten insuficientes, la decisión de prescribir un estimulante debe basarse en una evaluación meticulosa de la gravedad de los síntomas que presenta el niño.

### **Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en adultos**

No se conoce la causa específica de este síndrome, ni existe una única prueba diagnóstica. Los adultos con TDAH presentan una sintomatología caracterizada por cambios constantes de actividad, propensión al aburrimiento, agitación, impaciencia y falta de atención. Algunos síntomas, como la hiperactividad, tienden a atenuarse con la edad, posiblemente debido a la adaptación, al desarrollo neurológico y a la automedicación. Otros, como la falta de atención, se vuelven más prominentes y tienen un mayor impacto en los adultos con TDAH. El diagnóstico en los adultos debe incluir un interrogatorio estructurado del paciente para determinar sus síntomas. Debe determinarse de forma retrospectiva la preexistencia de TDAH en la niñez. El diagnóstico no debe basarse solamente en la presencia de uno o más síntomas. La decisión de recetar un estimulante en adultos solo deberá tomarse tras una evaluación exhaustiva de la gravedad y el carácter crónico de los síntomas, así como de sus efectos en la vida diaria del paciente.

### **Narcolepsia**

Ritalin y Ritalin SR únicamente están indicadas para el tratamiento de la narcolepsia en adultos.

Los síntomas son: somnolencia diurna, episodios de sueño inoportunos y pérdida súbita del tono de los músculos de contracción voluntaria.

## **3 Posología y administración**

### **Posología**

La dosis de Ritalin debe individualizarse en función de la respuesta y las necesidades clínicas del paciente.

En el tratamiento del TDAH hay que procurar que la administración coincida con los períodos de mayor estrés escolar, conductual o social. El tratamiento con Ritalin se iniciará con una dosis baja, que se incrementará cada semana.

No se recomienda la administración de dosis diarias mayores de 60 mg para el tratamiento de la narcolepsia ni para el tratamiento del TDAH en niños.

Tampoco se recomienda la administración de dosis diarias superiores a 80 mg para el tratamiento del TDAH en adultos (solo Ritalin LA).

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.

Si el fármaco deja de surtir efecto demasiado pronto al anochecer, el trastorno conductual y la incapacidad para dormirse pueden volver a manifestarse. Ello puede remediarse administrando una pequeña dosis de Ritalin al anochecer o una dosis de Ritalin SR por la tarde.

### **Cribado preterapéutico**

Antes de comenzar el tratamiento con Ritalin hay que evaluar si el paciente padece trastornos cardiovasculares y psiquiátricos preexistentes o tiene antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, arritmia ventricular y muerte súbita. El peso y la altura también se deben medir antes del tratamiento y documentarlos en una curva de crecimiento (véanse los apartados 4 Contraindicaciones y 5 Advertencias y precauciones).

### **Evaluación periódica del tratamiento en pacientes con TDAH**

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

Cuando Ritalin se usa en niños con TDAH, por lo general el tratamiento puede retirarse durante la pubertad o después de esta.

## **TDAH**

### **Niños y adolescentes (a partir de 6 años de edad)**

**Comprimidos:** La dosis inicial es de 5 mg administrados una o dos veces al día (p. ej., con el desayuno y la comida del mediodía) y se aumenta a razón de 5 a 10 mg por semana. La dosis diaria total debe repartirse en varias tomas.

El efecto de los comprimidos de **Ritalin SR** dura aproximadamente 8 horas. Por lo tanto, pueden usarse cuando se desee un efecto más prolongado que el de los comprimidos de Ritalin.

**Las cápsulas de Ritalin LA** se administran por vía oral una vez al día por la mañana. La dosis inicial recomendada de Ritalin LA es 20 mg. Cuando a criterio del médico sea conveniente una dosis inicial más baja, los pacientes pueden comenzar el tratamiento con Ritalin LA de 10 mg.

No debe sobrepasarse la dosis diaria máxima de 60 mg.

### **Adultos**

Ritalin LA es la única formulación adecuada para el tratamiento del TDAH en los adultos.

Ritalin LA se administra una vez al día.

**Pacientes que reciben metilfenidato por primera vez** (véase el apartado 10 Farmacología clínica): La dosis inicial recomendada de Ritalin LA en estos pacientes es 20 mg una vez al día.

**Pacientes que ya estén tomando metilfenidato:** El tratamiento puede continuar con la misma dosis diaria. Un paciente que hubiera estado recibiendo la formulación de liberación inmediata debe pasar a recibir una dosis recomendada adecuada de Ritalin LA (véase a continuación el apartado «Sustitución del tratamiento anterior por Ritalin LA»).

No debe sobrepasarse la dosis diaria máxima de 80 mg.

No se recomienda ninguna diferencia de posología en función del sexo en los pacientes adultos (véase el apartado 11 Estudios clínicos).

### Sustitución del tratamiento anterior por Ritalin LA

La dosis recomendada de Ritalin LA debe ser idéntica a la dosis diaria total de la formulación de liberación inmediata y no debe sobrepasar la dosis total de 60 mg en los niños y de 80 mg en los adultos. A continuación se proporcionan ejemplos de posología al sustituir la formulación de liberación inmediata por la de liberación sostenida.

**Tabla 3-1 Dosis diaria recomendada al sustituir el tratamiento anterior 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 de liberación sostenida 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 de liberación sostenida una vez al día	40 mg una vez al día

En caso de que el tratamiento anterior con metilfenidato siguiera otras pautas posológicas, la dosis inicial de Ritalin LA se elegirá según el criterio del médico. La dosis de Ritalin LA se puede aumentar a razón de 10 mg por semana en los niños o de 20 mg por semana en los adultos.

### Narcolepsia

Las únicas formulaciones autorizadas para el tratamiento de la narcolepsia en adultos son Ritalin y Ritalin SR.

**Comprimidos:** La dosis diaria media es de 20 a 30 mg y se administra repartida en 2 o 3 tomas.

Algunos pacientes pueden requerir entre 40 y 60 mg diarios, mientras que en otros pueden ser suficientes de 10 a 15 mg al día. Los pacientes que no pueden dormir si toman el medicamento al finalizar el día deben tomar la última dosis antes de las 6 de la tarde.

El efecto de los comprimidos de **Ritalin SR** dura aproximadamente 8 horas. Por lo tanto, pueden usarse cuando se desee un efecto más prolongado que el de los comprimidos de Ritalin.

No debe sobrepasarse la dosis diaria máxima de 60 mg.

### Poblaciones especiales

#### Disfunción renal

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal (véase el apartado 10 Farmacología clínica).

### **Disfunción hepática**

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática (véase el apartado 10 Farmacología clínica).

### **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

No se han realizado estudios en pacientes mayores de 60 años (véase el apartado 10 Farmacología clínica).

### **Modo de administración**

#### **Recomendaciones generales**

Los **comprimidos** se pueden tomar con o sin alimentos (véase el apartado 10 Farmacología clínica).

Los **comprimidos de Ritalin SR** se deben ingerir enteros, nunca deben triturarse ni masticarse y deben tomarse después de comer, preferentemente después de un desayuno abundante (véase el apartado 10 Farmacología clínica).

Las **cápsulas de Ritalin LA** o el contenido de las mismas 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 el alimento**

Las cápsulas se pueden abrir con cuidado y los microgránulos del interior se pueden esparcir sobre un alimento blando (p. ej., compota de manzanas). El alimento no debe estar caliente, porque ello afectaría las propiedades de liberación modificada de la formulación. La mezcla de fármaco y alimento debe ser consumida de inmediato y en su totalidad. Esta mezcla no puede guardarse para consumo posterior.

Una única dosis de Ritalin LA suministra una exposición total al metilfenidato (AUC) equiparable a la que se logra con la misma dosis total de Ritalin administrada dos veces al día.

## **4 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al metilfenidato o a cualquiera de los excipientes.
- Ansiedad (angustia), tensión.
- Agitación.
- Hipertiroidismo.
- Trastornos cardiovasculares preexistentes, como hipertensión severa, angina de pecho, arteriopatía oclusiva, insuficiencia cardíaca, cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, miocardiopatía, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por disfunción de los canales iónicos).
- Durante el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y como mínimo dos semanas después de la retirada de dichos fármacos, debido al riesgo de crisis hipertensivas (véase el apartado 7 Interacciones).

- Glaucoma.
- Feocromocitoma.
- Diagnóstico o antecedentes familiares del síndrome de Gilles de la Tourette.

## 5 Advertencias y precauciones

### Generales

El tratamiento con Ritalin no está indicado en todos los casos de TDAH y solo se tomará en consideración tras una detallada anamnesis y evaluación. La decisión de prescribir Ritalin dependerá de una estimación de la intensidad de los síntomas y, en los pacientes pediátricos, de su conveniencia con respecto a la edad del niño, y no únicamente de la presencia de uno o más signos de trastorno conductual. El tratamiento con Ritalin no suele estar indicado cuando dichos síntomas se vinculan con reacciones de estrés agudo.

### Cardiovasculares

**Anomalías cardíacas estructurales u otros trastornos cardíacos graves preexistentes:** Se han notificado casos de muerte súbita en asociación con el uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis usuales en pacientes con anomalías cardíacas estructurales u otros trastornos cardíacos graves. No se ha confirmado que exista una relación causal con los productos estimulantes dado que algunas de estas anomalías y trastornos entrañan de por sí una elevación del riesgo de muerte súbita. Por lo general, no deben utilizarse productos estimulantes, como Ritalin, en pacientes con anomalías cardíacas estructurales o con otros trastornos cardíacos graves que puedan aumentar el riesgo de muerte súbita a causa de los efectos simpaticomiméticos del estimulante en cuestión. Antes de comenzar el tratamiento con Ritalin, hay que evaluar si el paciente padece trastornos cardiovasculares preexistentes o tiene antecedentes familiares de arritmia ventricular y muerte súbita (véase el apartado 3 Posología y administración).

**Enfermedades cardiovasculares:** Ritalin está contraindicada en pacientes con hipertensión severa. Ritalin aumenta la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica y diastólica. Por lo tanto, se recomienda cautela a la hora de tratar pacientes afectados de enfermedades preexistentes que puedan verse agravadas por aumentos de la tensión arterial o de la frecuencia cardíaca, como pueden ser los pacientes hipertensos. Ritalin está contraindicada en pacientes con trastornos cardiovasculares graves (véase el apartado 4 Contraindicaciones).

Se debe controlar la tensión arterial de todos los pacientes que toman Ritalin a intervalos adecuados, especialmente en los pacientes hipertensos. Los pacientes que presenten síntomas indicativos de cardiopatía durante el tratamiento con Ritalin deben ser objeto de una evaluación cardíaca inmediata.

**Uso inapropiado y eventos cardiovasculares:** La utilización inapropiada de estimulantes del sistema nervioso central, como Ritalin, puede entrañar muerte súbita y otros eventos adversos cardiovasculares graves.

## Cerebrovasculares

**Enfermedades cerebrovasculares:** No deben recibir Ritalin los pacientes con anomalías preexistentes del sistema nervioso central (SNC), p. ej., aneurisma cerebral u otras anomalías vasculares, como vasculitis o accidente cerebrovascular anterior. Los pacientes con factores de riesgo adicionales (antecedentes de enfermedad cardiovascular, comedicación hipertensora) deben ser evaluados periódicamente para detectar posibles signos y síntomas neurológicos y psiquiátricos que hayan surgido después de iniciar el tratamiento con Ritalin (véase más arriba el párrafo «Enfermedades cardiovasculares» y el apartado 7 Interacciones).

## Psiquiátricas

La comorbilidad de trastornos psiquiátricos en el TDAH es frecuente y ha de tenerse en cuenta cuando se prescriban productos estimulantes. Antes de comenzar el tratamiento con Ritalin, hay que evaluar si el paciente padece trastornos psiquiátricos preexistentes o tiene antecedentes familiares de tales trastornos (véase el apartado 3 Posología y administración).

El tratamiento del TDAH con productos estimulantes, como Ritalin, no debe iniciarse en pacientes con psicosis, manías o ideas y conductas suicidas de carácter agudo. Dichos trastornos agudos deben tratarse y controlarse antes de considerar el tratamiento del TDAH.

Ante la aparición de síntomas psiquiátricos o el agravamiento de los síntomas psiquiátricos preexistentes, no se administrará Ritalin al paciente, a menos que los beneficios justifiquen el riesgo.

**Síntomas psicóticos:** Se han comunicado síntomas psicóticos, como alucinaciones visuales y táctiles o manía, en pacientes a quienes se había administrado la dosis habitual de un producto estimulante, como Ritalin (véase el apartado 6 Reacciones adversas). En tales circunstancias, los médicos deben considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

**Conducta agresiva:** Durante terapias con estimulantes, como Ritalin, se han comunicado signos de conducta agresiva o de agravamiento de la conducta agresiva inicial. Los médicos deben evaluar la necesidad de modificar el tratamiento en los pacientes que experimenten tales cambios de conducta, teniendo en cuenta que quizás sea adecuado disminuir o aumentar la dosis. Se puede considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

**Tendencia al suicidio:** Se debe alertar a los pacientes y a sus cuidadores sobre la necesidad de vigilar el agravamiento clínico, las conductas o ideas suicidas o los cambios inusuales de comportamiento y de acudir al médico de inmediato si estos síntomas aparecen. El médico debe iniciar el tratamiento adecuado para cualquier enfermedad psiquiátrica subyacente y considerar una posible interrupción definitiva o modificación del tratamiento del TDAH.

**Tics:** Ritalin se asocia a la aparición o el agravamiento de los tics motores y verbales. También se han notificado casos de empeoramiento del síndrome de Gilles de la Tourette (véase el apartado 6 Reacciones adversas). Antes de usar metilfenidato para el tratamiento del TDAH, se evaluarán los antecedentes familiares y se realizará una evaluación clínica de los tics y del síndrome de Gilles de la Tourette en el paciente. Ritalin está contraindicada en caso de diagnóstico o de antecedentes familiares de dicho síndrome (véase el apartado 4 Contraindicaciones). Durante el tratamiento con Ritalin es necesario supervisar periódicamente la aparición de tics o su agravamiento.

**Síndrome serotoninérgico:** Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la administración de metilfenidato con otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNA). No se recomienda el uso concomitante de metilfenidato y fármacos serotoninérgicos, ya que puede provocar la aparición del síndrome serotoninérgico. Entre los síntomas del síndrome serotoninérgico se incluyen alteraciones del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad del sistema autónomo (p. ej., taquicardia, tensión arterial variable, mareos, diaforesis, crisis vasomotoras, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. ej., temblores, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). Es importante reconocer con rapidez estos síntomas con el fin de suspender definitivamente el tratamiento con metilfenidato y fármacos serotoninérgicos e instaurar el tratamiento adecuado (véase el apartado 7 Interacciones).

### **Glaucoma agudo de ángulo cerrado:**

Se han comunicado casos de glaucoma agudo de ángulo cerrado asociados al tratamiento con metilfenidato. Aunque el mecanismo no está claro, un oftalmólogo debe evaluar a los pacientes tratados con Ritalin con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo cerrado (p. ej., pacientes con hipermetropía significativa).

### **Aumento de la presión intraocular y glaucoma:**

Se han comunicado casos de aumento de la presión intraocular y de glaucoma (incluido glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado) asociados al tratamiento con metilfenidato (véase el apartado 6 Reacciones adversas). Se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes tratados con Ritalina con antecedentes de aumento anómalo de la presión ocular o glaucoma.

### **Priapismo**

Se han notificado casos de erecciones prolongadas y dolorosas (que en ocasiones requirieron intervención quirúrgica) con productos que contienen metilfenidato tanto en pacientes adultos como pediátricos. Por lo general, el priapismo aparece después de algún tiempo en tratamiento con el fármaco, con frecuencia tras un aumento de la dosis. También se han notificado casos de priapismo durante períodos de retirada del medicamento (descanso farmacológico o tras la interrupción definitiva). Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir inmediatamente al médico.

### **Retraso del crecimiento**

Se han notificado disminuciones moderadas del aumento de peso y un leve retraso del crecimiento con el uso prolongado de estimulantes, como Ritalin, en niños (véase el apartado 6 Reacciones adversas). Durante el tratamiento con Ritalin, debe supervisarse el crecimiento siempre que sea clínicamente necesario y, en los pacientes que no crezcan o no aumenten de peso o no pesen lo suficiente, podría ser necesario interrumpir el tratamiento.

## **Crisis epilépticas**

Ritalin debe usarse con precaución en los pacientes epilépticos, pues la práctica clínica indica que puede aumentar la frecuencia de crisis convulsivas en un número reducido de tales pacientes. En caso de aumento de las crisis convulsivas, se debe interrumpir la administración de Ritalin.

## **Uso abusivo y dependencia del fármaco**

El uso abusivo crónico de Ritalin puede conducir a una marcada tolerancia y dependencia psíquica con grados variables de trastorno conductual. Tal vez se produzcan episodios psicóticos manifiestos, especialmente con el uso parenteral abusivo. Los datos clínicos indican que los niños tratados con Ritalin no son más propensos a la drogadicción durante la adolescencia o la edad adulta.

Hay que tener cautela en los pacientes emocionalmente inestables, como los que tienen antecedentes de drogodependencia o de alcoholismo, pues esos pacientes pueden aumentar la dosis por su cuenta.

## **Retirada del tratamiento**

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, pues ello puede poner en evidencia depresiones, así como los efectos de la hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar un seguimiento a largo plazo.

## **Efectos hematológicos**

No se conoce por completo la seguridad ni la eficacia de Ritalin a largo plazo. Así pues, los pacientes que necesiten un tratamiento prolongado deben ser supervisados con cuidado, y es preciso obtener hemogramas completos, fórmulas leucocíticas y recuentos de trombocitos de forma periódica. En caso de trastornos hematológicos, se debe considerar la posibilidad de recurrir a una intervención médica adecuada (véase el apartado 6 Reacciones adversas).

## **Pacientes pediátricos menores de 6 años**

Ritalin no debe usarse en los menores de 6 años, pues todavía no se ha confirmado su seguridad o eficacia en esa franja etaria.

## **Conducción y uso de máquinas**

Ritalin puede causar mareos, somnolencia, visión borrosa, alucinaciones y otros efectos secundarios en el SNC (véase el apartado 6 Reacciones adversas). Los pacientes que sientan esos efectos deben abstenerse de conducir vehículos, de manejar máquinas y de emprender cualquier otra actividad potencialmente peligrosa.

## **6 Reacciones adversas**

Al comienzo del tratamiento con Ritalin es muy frecuente observar nerviosismo e insomnio; estas reacciones adversas se pueden contrarrestar mediante la reducción de la dosis o la omisión de la dosis vespertina o nocturna.

También es muy frecuente la pérdida de apetito, que suele ser pasajera. Los dolores abdominales, las náuseas y los vómitos son frecuentes o muy frecuentes: suelen ocurrir al comienzo del tratamiento y pueden aliviarse con el consumo simultáneo de alimentos.

### Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas (Tabla 6-1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 6-1 Reacciones adversas registradas con el uso de Ritalin en los estudios clínicos o a través de comunicaciones espontáneas y casos publicados**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuente:	Nasofaringitis*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy raras:	Leucopenia, trombocitopenia, anemia.
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Muy raras:	Reacciones de hipersensibilidad, como angioedema*** y anafilaxia.
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuente:	Apetito disminuido**.
Rara:	Disminución moderada de la ganancia de peso en los niños que utilizan el medicamento por largos períodos.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Muy frecuentes:	Nerviosismo, insomnio
Frecuentes:	Ansiedad*, inquietud*, trastorno del sueño*, agitación*, depresión, agresividad, bruxismo*.
Muy raras:	Hiperactividad, psicosis (algunas veces con alucinaciones visuales y táctiles), estado de ánimo depresivo transitorio.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Discinesia, temblor*, cefalea, adormecimiento, mareo.
Muy raras:	Convulsiones, movimientos coreoatetoides, tics o exacerbación de tics existentes y síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos cerebrovasculares como vasculitis, hemorragias cerebrales y accidentes cerebrovasculares.
<b>Trastornos oculares</b>	
Raras:	Alteración de la acomodación ocular, visión borrosa.

<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitaciones, arritmias, alteraciones de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca (generalmente aumentos).
Rara:	Angina de pecho.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuente:	Tos*.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Náuseas**, boca seca**.
Frecuentes:	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia*, dolor dental*.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Muy raras:	Función hepática anormal, que puede ir desde un aumento de transaminasas hasta el coma hepático.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Erupción, prurito, urticaria, fiebre, pérdida del cabello, hiperhidrosis*.
Muy raras:	Púrpura trombocitopénica, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuente:	Artralgia.
Infrecuente:	Trismus*.
Muy rara:	Calambres musculares.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuente:	Sensación de inquietud*.
Rara:	Leve retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños.
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuente:	Peso disminuido*.
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Fenómeno de Raynaud**, frialdad periférica**.

\* Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes adultos con TDAH.

\*\* La frecuencia notificada de reacciones adversas se basa en la frecuencia que se observó en los estudios clínicos del TDAH en adultos, que fue mayor que la cifra registrada anteriormente en niños.

\*\*\* Incluye edema angioneurótico.

Se han recibido informes muy esporádicos de un síndrome maligno por neurolépticos escasamente documentado. La mayoría de estos informes indican que los pacientes también recibían otros medicamentos. Se desconoce el papel que Ritalin haya podido desempeñar en esos casos.

## **Reacciones adversas a partir de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)**

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Ritalin e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida». Las reacciones adversas están enumeradas por clase de órgano, aparato o sistema según el MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

**Tabla 6-2 Reacciones adversas a partir de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)**

---

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Pancitopenia

### **Trastornos psiquiátricos**

Disfemia, ideación suicida o intento de suicidio (incluido el suicidio consumado), irritabilidad, labilidad afectiva, comportamiento o pensamiento anormal, ira, alteración del estado de ánimo, cambios del estado de ánimo, hipervigilancia, manía, desorientación, trastorno de la libido<sup>1</sup>, apatía, estereotipia<sup>2</sup>, cambio de la atención mantenida<sup>3</sup>, estado confusional, toxicomanía<sup>4</sup> y dependencia de drogas<sup>4</sup>

### **Trastornos del sistema nervioso**

Déficit neurológico isquémico reversible, migraña

### **Trastornos oculares**

Diplopía, midriasis, alteración visual<sup>5</sup>

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Hinchazón del pabellón auditivo<sup>6</sup>

### **Trastornos cardíacos**

Paro cardíaco, infarto de miocardio

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Dolor laríngeo<sup>7</sup>, disnea

### **Trastornos gastrointestinales**

Diarrea, estreñimiento

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Eritema, erupción fija<sup>8</sup>

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Mialgia, fasciculaciones musculares

### **Trastornos renales y urinarios**

Enuresis

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Priapismo, disfunción eréctil, ginecomastia

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

---

Dolor torácico, fatiga

**Exploraciones complementarias**

Presión intraocular aumentada

---

<sup>1</sup> Incluye libido disminuida.

<sup>2</sup> Incluye conductas repetitivas.

<sup>3</sup> Incluye concentración aumentada e hiperconcentración.

<sup>4</sup> Se han descrito casos de uso abusivo y dependencia, más frecuentes con las formulaciones de liberación inmediata.

<sup>5</sup> Incluye deterioro visual.

<sup>6</sup> Relacionado con reacciones de hipersensibilidad.

<sup>7</sup> Incluye dolor faringolaríngeo.

<sup>8</sup> Incluye erupción fija medicamentosa.

**Otras reacciones adversas notificadas con otros productos que contienen metilfenidato**

A continuación se indican las reacciones adversas que, aunque no han sido notificadas con Ritalin (véase la Tabla 6-1), sí lo han sido con otros productos que contienen metilfenidato tanto en los estudios clínicos como a través de comunicaciones espontáneas recibidas desde la comercialización.

**Trastornos renales y urinarios:** Hematuria.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muerte súbita de causa cardíaca.

**Exploraciones complementarias:** Soplo cardíaco.

## 7 Interacciones

### Interacciones farmacodinámicas

#### Antihipertensores

Ritalin puede reducir la eficacia de los antihipertensores.

#### Uso con medicamentos hipertensores

Ritalin debe usarse con precaución en los pacientes que reciben hipertensores (véase también el párrafo «Enfermedades cerebrovasculares» en el apartado 5 Advertencias y precauciones).

Dado que puede producir crisis hipertensivas, Ritalin está contraindicada en los pacientes que estén siendo tratados con IMAO o hayan recibido IMAO en las dos semanas precedentes (véase el apartado 4 Contraindicaciones).

### **Uso con bebidas alcohólicas**

El alcohol puede agravar los efectos adversos que los psicofármacos, como Ritalin, ejercen en el sistema nervioso central. Por este motivo, es aconsejable que los pacientes se abstengan de tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

### **Uso con anestésicos**

Existe el riesgo de que aumenten bruscamente la tensión arterial y la frecuencia cardíaca durante la cirugía. En consecuencia, si se ha programado una intervención quirúrgica, Ritalin no debe tomarse el día de la operación.

### **Uso con agonistas $\alpha_2$ de acción central (p. ej., clonidina)**

Se han notificado reacciones adversas graves, incluso muerte súbita, cuando Ritalin se administró simultáneamente con clonidina, aunque no se ha confirmado que fueran causadas por esta combinación de fármacos.

### **Uso con dopaminérgicos**

Como inhibidor de la recaptación de dopamina, Ritalin puede asociarse a interacciones farmacodinámicas cuando se administra con agonistas directos e indirectos de la dopamina (p. ej., DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas de la dopamina (antipsicóticos, como el haloperidol).

Debido a su modo de acción contrapuesto, no se recomienda el uso concomitante de Ritalin y antipsicóticos. Si la combinación se considera necesaria tras una valoración médica, se recomienda vigilar la aparición de síntomas extrapiramidales (SEP), puesto que el uso concomitante de metilfenidato y antipsicóticos puede aumentar el riesgo de presentar SEP cuando se modifica la dosis (incremento o descenso) de alguno de los fármacos o de ambos.

### **Uso con serotoninérgicos**

No se recomienda el uso concomitante de metilfenidato y fármacos serotoninérgicos, ya que puede provocar la aparición del síndrome serotoninérgico (véase el apartado 5 Advertencias y precauciones). Se ha observado que el metilfenidato aumenta las concentraciones extracelulares de norepinefrina y serotonina y parece tener una potencia débil en la fijación del transportador de serotonina.

### **Interacciones farmacocinéticas**

El citocromo P450 no metaboliza el metilfenidato (Ritalin) de forma clínicamente significativa. No cabe esperar que los inductores o los inhibidores del citocromo P450 afecten significativamente a la farmacocinética del metilfenidato (Ritalin). A la inversa, los enantiómeros d y l del metilfenidato en Ritalin tampoco inhibieron de forma significativa las proteínas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A del citocromo P450.

La administración conjunta de Ritalin no aumentó las concentraciones plasmáticas de la desipramina, un sustrato de la proteína 2D6 del citocromo P450.

Los informes de casos sugerían una posible interacción de Ritalin con anticoagulantes cumarínicos, algunos antiepilépticos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, primidona), fenilbutazona y antidepresivos tricíclicos, pero estas interacciones farmacocinéticas no pudieron confirmarse cuando se aumentó el tamaño de la muestra para investigarlas. Puede que sea necesario reducir las dosis de estos fármacos.

Una interacción con el anticoagulante etilbiscumacetato en 4 sujetos no fue confirmada en un estudio posterior con un mayor número de sujetos ( $n = 12$ ).

No se han realizado otros estudios *in vivo* de interacciones farmacológicas específicas con Ritalin.

### **Pruebas analíticas o farmacológicas**

El metilfenidato puede inducir resultados positivos falsos en los análisis de anfetaminas, especialmente en los inmunoanálisis.

## **8 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

### **8.1 Embarazo**

#### **Resumen de los riesgos**

La experiencia de uso del metilfenidato en mujeres embarazadas es insuficiente. Ritalin no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos para el feto. El metilfenidato es potencialmente teratógeno en los conejos.

#### **Datos en animales**

El metilfenidato se considera potencialmente teratógeno en los conejos. Se han observado casos de espina bífida con rotación patológica de los miembros posteriores en dos camadas distintas con una dosis de 200 mg/kg/día. La exposición (AUC) a esta dosis era aproximadamente 5,1 veces mayor que la exposición obtenida (por extrapolación) con la dosis humana máxima recomendada (DHMR). La exposición a la dosis inmediatamente menor, que no produjo ningún caso de espina bífida, era 0,7 veces mayor que la exposición obtenida (por extrapolación) con la DHMR. Se realizó un segundo estudio con una dosis alta de 300 mg/kg y se consideró que dicha dosis causaba toxicidad materna. No se observó ningún caso de espina bífida en las 12 camadas (92 fetos) que sobrevivieron. La exposición (AUC) a 300 mg/kg era 7,5 veces superior a la exposición obtenida (por extrapolación) con la DHMR.

El metilfenidato no es teratógeno en la rata. Se apreció toxicidad en el desarrollo fetal con una dosis alta de 75 mg/kg (20,9 veces mayor que la exposición [AUC] generada con la DHMR), a saber, 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 la preñez y la lactancia en dosis de hasta 45 mg/kg/día (aprox. 26 veces mayores que la DHMR en mg/kg), se observó un menor aumento de peso en las crías con la dosis mayor, pero ningún otro efecto en el desarrollo posnatal.

## 8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos: Los informes de casos indican que el metilfenidato pasa a la leche materna y alcanza un cociente de concentraciones leche/plasma de aproximadamente 2,5 (véase el apartado 10 Farmacología clínica – Farmacocinética).

Se debe elegir entre no amamantar o no recibir el tratamiento con Ritalin, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la madre.

## 8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

No se dispone de información que justifique hacer recomendaciones especiales en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

### Infertilidad

No se dispone de datos en el ser humano sobre el efecto del metilfenidato en la fecundidad. El metilfenidato no menoscabó la fecundidad de los ratones machos ni hembras (véase el apartado 12 Datos sobre toxicidad preclínica).

## 9 Sobredosis

### Signos y síntomas

Los signos y síntomas de la intoxicación aguda, que se deben principalmente a la hiperestimulación de los sistemas nerviosos central y simpático, pueden ser: vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, fasciculaciones musculares, convulsiones (posiblemente seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudoración, crisis vasomotoras, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis, sequedad de mucosas y rabdomiolisis.

### Tratamiento

Al tratar la sobredosis, los médicos deben tener presente que en el caso de Ritalin LA (cápsulas de liberación modificada de clorhidrato de metilfenidato) se produce una segunda liberación de metilfenidato aproximadamente cuatro horas después de la administración.

La terapia consiste en proporcionar medidas de apoyo y un tratamiento sintomático de los eventos potencialmente mortales, como las crisis hipertensivas, las arritmias o las convulsiones. El médico debe ponerse en contacto con un centro de toxicología autorizado o consultar artículos de toxicología de reciente publicación a fin de conocer las directrices más actuales para el tratamiento de los síntomas de la intoxicación.

Entre las medidas de apoyo figuran la prevención de autolesiones y la protección del paciente de los estímulos externos que puedan agravar la hiperestimulación existente. Si la sobredosis es oral y el paciente está consciente, se puede inducir el vómito para vaciar el estómago y a continuación administrar 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 deben proporcionar cuidados intensivos para mantener la circulación y el

intercambio respiratorio en el 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 extracorporeal contra las sobredosis de Ritalin. Se conocen pocos casos clínicos de intoxicación aguda. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben ser objeto de una cuidadosa monitorización. Si la sobredosis llega a producir una hipocalcemia clínicamente importante, esta se puede contrarrestar con un suplemento oral de calcio o una infusión de gluconato de calcio.

## 10 Farmacología clínica

### Grupo farmacoterapéutico, ATC

Grupo farmacoterapéutico: Psicoestimulantes - Código ATC: NO6B AO4.

### Modo de acción/Farmacodinámica

Ritalin es una mezcla racémica 1:1 de d-metilfenidato (d-MFD) y l-metilfenidato (l-MFD).

Ritalin es un estimulante leve del sistema nervioso central, con efectos más pronunciados sobre las actividades mentales que sobre las motoras. No se conoce completamente su modo de acción en el ser humano, pero se cree que sus efectos estimulantes se deben a la inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina (norepinefrina) en las neuronas presinápticas, lo que produce un aumento de estos neurotransmisores en el espacio extraneuronal.

Tampoco se conoce con claridad el mecanismo por el que Ritalin ejerce sus efectos mentales y conductuales en los niños, ni existen pruebas concluyentes de la manera en que estos efectos se relacionan con el estado del sistema nervioso central.

Se cree que el l-enantiómero es farmacológicamente inactivo.

El efecto de un tratamiento con 40 mg de clorhidrato de dexmetilfenidato (el d-enantiómero farmacológicamente activo de Ritalin) sobre el intervalo QT o QTc fue evaluado en un estudio en el que participaron 75 voluntarios sanos. 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 basadas en valores medidos en los mismos momentos. Estos valores eran inferiores al umbral que podría suscitar preocupación clínica, y no se notó ninguna relación entre la exposición y la respuesta.

### Farmacocinética

#### Absorción

**Comprimidos:** El principio activo metilfenidato (clorhidrato de metilfenidato) se absorbe de forma rápida y prácticamente completa tras la administración oral. Debido a su amplio metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad absoluta es de  $22 \pm 8\%$  para el d-enantiómero y de  $5 \pm 3\%$  para el l-enantiómero. La ingestión con alimentos no ejerce ningún efecto importante sobre la velocidad de absorción (los alimentos aumentan la concentración plasmática máxima [ $C_{\text{máx}}$ ] un 23% y el área bajo la curva de concentración y tiempo [AUC] un 15%). Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de unos 40 nmol/l (11 ng/ml) en un

plazo medio de 1 o 2 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas varían considerablemente de un paciente a otro. El área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) y la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) son proporcionales a la dosis.

**Comprimidos SR:** En ayunas, la absorción de metilfenidato a partir de los comprimidos de 20 mg de Ritalin SR es un 37% más lenta que con los comprimidos comunes y redonda en fluctuaciones menores de la concentración plasmática. La  $C_{m\acute{a}x}$  es inferior (en un 40%) y se alcanza más tarde (a las 3 horas), pero la cantidad total absorbida (AUC) es la misma. Después de una comida rica en grasas, tanto el AUC como la  $C_{m\acute{a}x}$  son significativamente más elevadas (en un 25% y un 27%, respectivamente), pero la velocidad de absorción (cociente  $C_{m\acute{a}x}/AUC$ ) sigue siendo la misma. El tiempo que tarda en alcanzarse la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ) es también algo más breve después de una comida rica en grasas ( $T_{m\acute{a}x}$  mediano: 2,5 horas) en comparación con la ingestión sin alimentos ( $T_{m\acute{a}x}$  mediano: 3 horas).

**Cápsulas LA:** Tras la administración oral de Ritalin LA (cápsulas de liberación modificada) a niños diagnosticados de TDAH y adultos, el metilfenidato se absorbe rápidamente y produce una curva bimodal de concentración plasmática y 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 la de una dosis total idéntica de comprimidos de metilfenidato o Ritalin administrados dos veces al día, tanto en los niños como en los adultos.

Se observan menores fluctuaciones entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínima de metilfenidato con Ritalin LA administrada una vez al día que con los comprimidos de Ritalin administrados dos veces al día.

Ritalin LA puede administrarse con o sin alimentos. No se apreciaron diferencias en la biodisponibilidad de Ritalin LA entre la administración con un desayuno rico en grasas o compota de manzanas y la administración de Ritalin LA en ayunas. No hay indicios de absorción 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 un alimento blando, como compota de manzanas (véase el apartado 3 Posología y administración).

### **Distribución**

En la sangre, el metilfenidato y sus metabolitos se reparten entre el plasma (57%) y los eritrocitos (43%). El grado de unión a proteínas plasmáticas es bajo (de 10 a 33%). El volumen de distribución es de  $2,65 \pm 1,11$  l/kg para el d-MPH y de  $1,80 \pm 0,91$  l/kg para el l-MPH.

Se ha advertido el paso de metilfenidato a la leche materna en dos casos, en los que la dosis relativa calculada del lactante era  $\leq 0,2\%$  de la dosis materna ajustada por peso, pero no se observaron eventos adversos en ninguno de los lactantes (de 6 meses y 11 meses de edad).

### **Biotransformación y metabolismo**

La biotransformación del metilfenidato por parte de la carboxilesterasa CES1A1 es rápida y amplia. La concentración plasmática máxima de ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidinacético (o ácido ritalínico, el metabolito principal desesterificado) se alcanza aproximadamente 2 horas después de la administración y es entre 30 y 50 veces mayor que la del fármaco inalterado. La vida media de eliminación del ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidinacético es aproximadamente el doble de la del metilfenidato, y su depuración sistémica media, de 0,17 l/h/kg. Solo se detectan pequeñas

cantidades de metabolitos hidroxilados (p. ej., hidroximetilfenidato y ácido hidroxirritalínico). 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 en promedio. 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. 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% en las heces en forma de metabolitos en un plazo de 48 a 96 horas. Solo pequeñas cantidades (<1%) de metilfenidato inalterado aparecen en la orina. La mayor parte de la dosis se elimina en la orina en forma de  $\alpha$ -fenil-2-piperidinacético (60 al 86%).

La vida media de eliminación y la excreción urinaria acumulada del ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidinacético no son significativamente diferentes con los comprimidos SR.

### **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 disfunción renal:** Los datos de eliminación obtenidos en pacientes con función renal normal indican que la disfunción renal difícilmente reducirá la excreción renal del metilfenidato inalterado, pero puede disminuir la del metabolito ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidinacético.

## **11 Estudios clínicos**

Ritalin se ha utilizado durante más de 50 años como tratamiento del TDAH y su efectividad en esta afección está debidamente comprobada. Además de mejorar los síntomas fundamentales del TDAH, el metilfenidato también mejora las conductas asociadas a dicho trastorno, como el rendimiento académico insuficiente y el funcionamiento social deficiente.

Los estudios publicados han demostrado que Ritalin mejora significativamente la cataplejía y la somnolencia diurna.

### **Niños con TDAH**

Ritalin LA se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento, con grupos paralelos y comparativo con placebo en el que se administró una dosis matutina única de Ritalin LA de 10–40 mg al día, o bien el placebo, a 134 niños de 6 a 12 años de edad con diagnóstico de TDAH, según los criterios del DSM-IV, durante un máximo de 2 semanas. La dosis óptima para cada paciente se determinó en la fase de ajuste de la dosis previa a la aleatorización.

El criterio principal de eficacia fue la diferencia, entre el inicio y el final, en la puntuación total de la subescala para maestros (CADS-T) de la escala de valoración del TDAH (CADS) basada en los criterios del manual DSM-IV. La escala CADS-T evalúa los síntomas de hiperactividad y déficit de atención (inatención). El análisis del criterio principal de eficacia demostró una diferencia terapéutica significativa a favor de Ritalin LA ( $p < 0,0001$ ). También se observó un efecto terapéutico estadísticamente significativo con Ritalin LA en comparación con el placebo en todos los análisis de los criterios secundarios de eficacia de la escala CADS, así como en dos

análisis realizados a posteriori de los subtipos diagnósticos del TDAH (subtipo combinado o subtipo inatento). En la Tabla 11-1 se resumen los resultados de los análisis principal y secundario de la eficacia.

**Tabla 11-1 Subescalas de la escala de valoración del TDAH/DSM-IV para maestros (CADS-T) y padres (CADS-P): diferencia con respecto al inicio (población IDT, análisis con LOCF)**

	Ritalin LA		Placebo		Valor de <i>p</i>
	<i>n</i>	Diferencia media <sup>1</sup> (DE <sup>2</sup> )	<i>n</i>	Diferencia media <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
Inatento	62	5,3 (8,25)	70	-1,5 (5,67)	< 0,0001
Hiperactivo-impulsivo	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
Inatento	63	2,8 (7,28)	70	0,2 (6,4)	0,0213
Hiperactivo-impulsivo	63	3,5 (6,87)	70	0,3 (7,66)	0,0015

<sup>1</sup>Puntuación final menos puntuación al terminar el período de lavado con placebo.

<sup>2</sup>Desviación estándar.

<sup>3</sup>Dos pacientes (uno de cada grupo de tratamiento) carecían de puntuaciones iniciales de CADS-T, aunque tenían valores posteriores a la aleatorización. Por consiguiente, no se incluyeron en los estadísticos descriptivos.

## Adultos con TDAH

Ritalin LA se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo (RIT124D2302) en el que participaron 725 adultos (395 varones y 330 mujeres) con diagnóstico de TDAH según los criterios del DSM IV. El estudio tenía por finalidad:

- 1) Confirmar la gama de dosis inocuas y clínicamente eficaces de Ritalin LA en adultos (de entre 18 y 60 años) durante un período de 9 semanas, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y con grupos paralelos (Período 1), compuesto de una fase de ajuste de la dosis de 3 semanas seguida por una fase de 6 semanas en la que se administró una dosis fija (40, 60 y 80 mg al día o un placebo). Posteriormente se volvió a ajustar la dosis de los pacientes hasta alcanzar la dosis óptima de Ritalin LA (40, 60 u 80 mg al día) durante un período de 5 semanas (Período 2).
- 2) Evaluar el mantenimiento del efecto de Ritalin LA en adultos con TDAH durante un estudio de la retirada del medicamento, aleatorizado y con doble enmascaramiento, de seis meses de duración (Período 3).

La eficacia se evaluó como la diferencia en las respectivas puntuaciones totales entre el inicio del estudio y el final del Período 1 usando la DSM IV ADHD RS (escala de valoración del TDAH basada en los criterios del DSM-IV) para el control de los síntomas y la SDS (puntuación de la escala de discapacidad de Sheehan) para la mejoría funcional. A juzgar por la reducción de la puntuación total de la DSM IV ADHD RS, todas las dosis de Ritalin LA examinadas produjeron un control de los síntomas significativamente mejor que el placebo ( $p < 0,0001$ ). A

juzgar por la reducción de la puntuación total de la SDS, todas las dosis de Ritalin LA dieron lugar a una mejoría funcional significativamente mayor que el placebo ( $p = 0,0003$  con la dosis de 40 mg,  $p = 0,0176$  con la de 60 mg y  $p < 0,0001$  con la de 80 mg) (Tabla 11-2).

Las tres dosis de Ritalin LA demostraron ser clínicamente eficaces cuando se usaron escalas de valoración por médicos (Impresión Clínica Global - Mejoría [CGI-I] e Impresión Clínica Global – Intensidad [CGI-S]), escalas de autoevaluación (Escala de autoevaluación de adultos [ASRS]) y escalas valoradas por observadores (Escala valorada por parte de un observador del TDAH en adultos, de Conners, versión abreviada [CAARS O: S]). Los resultados de todas las evaluaciones del Período 1 favorecieron sistemáticamente a Ritalin LA sobre el placebo.

**Tabla 11-2 Análisis de la mejoría entre el inicio del estudio y el final del Período 1 en la puntuación total de la escala DSM IV ADHD RS y la puntuación total de la escala SDS, por tratamiento/(LOCF\*) para el Período 1**

		Ritalin LA 40 mg	Ritalin LA 60 mg	Ritalin LA 80 mg	Placebo
Diferencia en la escala DSM- IV ADHD RS con respecto al inicio	<i>N</i>	160	155	156	161
	Media MC*	15,45	14,71	16,36	9,35
	Valor de <i>p</i>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Nivel de significación	0,0167	0,0208	0,0313	
Diferencia en la escala SDS con respecto al inicio	<i>N</i>	151	146	148	152
	Media MC	5,89	4,9	6,47	3,03
	Valor de <i>p</i>	0,0003	0,0176	<0,0001	
	Nivel de significación**	0,0167	0,0208	0,0313	

\* LOCF = Imputación de la última observación disponible, utilizando la visita final de cada paciente que generó datos durante la fase de 6 semanas con dosis fija del Período 1.

\*\* Media MC = Media mínimo-cuadrática de las diferencias medias procedentes del modelo de ANCOVA (análisis de covariancia), utilizando el grupo de tratamiento y el centro de investigación como factores y los valores iniciales de la puntuación total de las escalas DSM-IV ADHD RS y SDS como covariables.

\*\*\* Nivel de significación estadística = Nivel bilateral final de significación ( $\alpha$ ) de la prueba después del procedimiento ampliado de análisis de hipótesis estadísticas por orden jerárquico.

Con el fin de evaluar el mantenimiento del efecto de Ritalin LA, se compararon los porcentajes de fracaso terapéutico entre los grupos de Ritalin LA y del placebo al final del período de mantenimiento de 6 meses (Tabla 11-3). Tras la optimización de la dosis de Ritalin LA en el Período 2, alrededor del 79% de los pacientes mantuvieron un buen control de la enfermedad durante un período de al menos 6 meses ( $p < 0,0001$  frente al placebo). La razón de ventajas (*odds ratio*) de 0,3 indicó que los pacientes del grupo del placebo tenían una probabilidad tres veces mayor de fracaso terapéutico que los tratados con Ritalin LA.

**Tabla 11-3 Porcentaje de fracaso terapéutico durante el Período 3**

	Comparación entre Ritalin LA (todas las dosis) y el placebo			
	Ritalin LA (todas las dosis) <i>N</i> = 352 <i>n</i> (%)	Placebo <i>N</i> = 115 <i>n</i> (%)	Razón de ventajas (IC del 95%)	Valor de <i>p</i> * (grado de significación**)
Fracaso terapéutico	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2; 0,4)	<0,0001 (0,0500)

	Comparación entre Ritalin LA (todas las dosis) y el placebo			
	Ritalin LA (todas las dosis) N = 352 n (%)	Placebo N = 115 n (%)	Razón de ventajas (IC del 95%)	Valor de $p^*$ (grado de significación <sup>**</sup> )
Ausencia de fracaso terapéutico	277 (78,7)	58 (50,4)		

\* Valor de  $p$  bilateral basado en la comparación entre cada grupo de Ritalin LA y el grupo del placebo, utilizando el modelo de regresión logística.

\*\* Nivel de significación estadística = nivel bilateral final de significación ( $\alpha$ ) de la prueba después del procedimiento ampliado de análisis de hipótesis estadísticas por orden jerárquico.

Los pacientes que participaron en el Período 3 habían completado en total 5-14 semanas de tratamiento con Ritalin LA durante los Períodos 1 y 2. Los pacientes posteriormente asignados al grupo del placebo en el Período 3 no presentaron más signos de abstinencia o de rebote que los que siguieron tomando Ritalin LA.

El estudio realizado en adultos no reveló ninguna diferencia de eficacia ni de seguridad entre varones y mujeres (véase el apartado 3 Posología y administración).

La eficacia y la seguridad a largo plazo de Ritalin LA en pacientes adultos se evaluaron adicionalmente en un estudio de ampliación (RIT124D2302E1), sin enmascaramiento, de 26 semanas de duración, en el que participaron 298 pacientes adultos con TDAH. Si se combinan todos los pacientes de ambos estudios, 354 pacientes siguieron recibiendo Ritalin LA durante > 6 meses, y 136 pacientes durante > 12 meses.

El perfil toxicológico de Ritalin LA se mantuvo invariable al aumentar la duración del tratamiento de los pacientes adultos con TDAH. El perfil toxicológico observado en el estudio RIT124D2302E1 fue similar al observado en el estudio RIT124D2302. En dicho estudio de ampliación no se observaron eventos adversos inesperados (graves o de otro tipo) y los eventos adversos que se observaron con frecuencia eran los que cabía esperar y se asocian a la actividad del fármaco.

Además, el tratamiento con Ritalin LA durante el estudio demostró sistemáticamente su eficacia clínica cuando se usaron las escalas de autoevaluación (SDS) y las escalas valoradas por médicos (a saber, DSM-IV ADHD RS, CGI-I y CGI-S). Los resultados favorecieron siempre al tratamiento con Ritalin LA en todas las evaluaciones. A juzgar por la diferencia media de puntuación total de -7,2 puntos en la DSM-IV ADHD y de -4,8 puntos en la SDS con respecto al valor inicial del estudio de ampliación, los pacientes siguieron mostrando mejoras sintomáticas y una disminución de la disfunción en todo el estudio.

## 12 Datos sobre toxicidad preclínica

### Toxicidad para la función reproductora

Véase el apartado 8 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.

### Fecundidad

El metilfenidato no menoscabó la fecundidad de los ratones machos ni hembras que recibieron el fármaco con los alimentos en un estudio de reproducción continuo de 18 semanas. El estudio

se realizó a lo largo de dos generaciones de ratones que recibieron continuamente dosis de hasta 160 mg de metilfenidato/kg/día (aprox. 90 veces mayores que la DHMR en mg/kg).

## Carcinogenia

En un estudio vitalicio de carcinogénesis efectuado en ratones B6C3F1, dosis diarias de metilfenidato de unos 60 mg/kg/día (aprox. 35 veces mayores que la DHMR) causaron un aumento de adenomas hepatocelulares (tumores benignos) y, solamente en los machos, un aumento de hepatoblastomas (tumores malignos). El hepatoblastoma es un tipo de tumor maligno murino relativamente inusual. No hubo un aumento general del número de tumores hepáticos malignos. La raza de ratones utilizada es particularmente propensa al desarrollo de tumores hepáticos. Se piensa que los hepatoblastomas podrían deberse a mecanismos no genotóxicos, por ejemplo, a una mayor proliferación de células hepáticas. Ello puede explicar el aumento del peso del hígado observado en este estudio de carcinogenia en ratones.

El metilfenidato no produjo ningún aumento de tumores en un estudio vitalicio de carcinogenia efectuado en ratas F344; la mayor dosis usada fue de unos 45 mg/kg/día (aprox. 26 veces superior a la DHMR en mg/kg).

## Genotoxicidad

Con el metilfenidato se observó un número elevado de intercambios de cromátides hermanas y de aberraciones cromosómicas en un estudio realizado en células de ovario de hámster chino (CHO) *in vitro*. No obstante, no se observaron efectos genotóxicos en muchos otros ensayos: ni efectos mutágenos en tres ensayos *in vitro* (prueba de Ames de retromutaciones, prueba de mutación clásica en linfoma murino, prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos), ni signos de acción clastógena o aneuploidógena en dos pruebas de micronúcleos en médula ósea murina *in vivo* en dosis de hasta 250 mg/kg. En uno de esos estudios se usaron ratones B6C3F1 de la misma raza que mostró tumores hepáticos en el bioensayo de cáncer. Además, no se observó poder genotóxico alguno en los análisis de mutaciones cII en el hígado y de micronúcleos en reticulocitos periféricos de ratones Big Blue, de micronúcleos en reticulocitos de sangre periférica, de mutaciones HPRT y de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica de macacos de la India, de mutaciones en el locus *Pig A* de ratas juveniles, de las frecuencias de reticulocitos micronucleados en sangre y de las lesiones del ADN en sangre, cerebro y células hepáticas de ratas macho adultas que recibieron el fármaco durante 28 días seguidos, ni tampoco en los análisis de micronúcleos en eritrocitos de la sangre periférica de ratones.

## Toxicidad en animales juveniles

En un estudio convencional realizado en ratas juveniles, el metilfenidato se administró oralmente en dosis de hasta 100 mg/kg/día durante 9 semanas, desde el día 7 hasta la semana 10 después del parto cubriendo todo el período de madurez sexual. Cuando los animales fueron analizados en la edad adulta (semanas 13–14 después del parto), se observó una menor actividad locomotora espontánea en los machos y hembras que habían recibido por lo menos 50 mg/kg/día, así como un déficit en la adquisición de una facultad de aprendizaje concreta en las hembras expuestas a la mayor dosis de 100 mg/kg/día (aprox. 58 veces superior a la DHMR en mg/kg). Se desconoce la importancia clínica de estos resultados.

## 13 Información farmacéutica

### Incompatibilidades

No procede.

### Precauciones especiales de conservación

#### Comprimidos de Ritalin [10 mg]

Ver empaque secundario

Conservar en el envase original para proteger de la humedad.

Ritalin debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

#### Comprimidos de Ritalin SR [20 mg]

Ver empaque secundario

Conservar en el envase original para proteger de la humedad.

Ritalin debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

#### Cápsulas de Ritalin LA [10mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg y 60 mg]

Ver empaque secundario

Mantener el frasco herméticamente cerrado.

Ritalin debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

La información puede diferir en algunos países.

### Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos de Ritalin [10 mg] y comprimidos de Ritalin SR [20 mg]: blíster

Cápsulas de Ritalin LA [10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg y 60 mg]: Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE).

Contenido: Según el país.