

Ritalina® 10 mg Comprimidos

Composición cuantitativa y cualitativa

Principios activos

Clorhidrato de metilfenidato.

Excipientes

Almidón de trigo, lactosa monohidrato, fosfato tribásico de calcio, talco, gelatina, estearato de magnesio y agua purificada. Cada comprimido de 10 mg de Ritalina no contiene más de 4,8 microgramos de gluten.

Forma farmacéutica

Comprimidos (ranurados) con 10 mg de clorhidrato de metilfenidato.

Indicaciones terapéuticas

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Ritalina está indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años y adolescentes hasta los 18 años como parte de una estrategia terapéutica global.

El tratamiento deben iniciarlo y supervisarlo exclusivamente médicos especialistas en trastornos de la conducta de niños y adolescentes.

La eficacia de Ritalina en el tratamiento del TDAH se ha documentado en ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad que cumplían los criterios del DSM-IV para el TDAH.

El uso de Ritalina debe limitarse a los pacientes que necesiten un medicamento cuyo efecto dure desde la toma matinal hasta la noche.

Ritalina debe utilizarse como parte de un programa completo de tratamiento cuando las medidas conductuales por sí solas no hayan sido suficientes. Un programa completo de tratamiento del TDAH puede incluir medidas psicológicas, pedagógicas y sociales.

El diagnóstico debe realizarse según los criterios DSM-IV o la clasificación CIE-10 y basarse en una anamnesis y un examen completos del paciente.

Consideraciones especiales sobre el diagnóstico en niños con trastornos hiperactivos

El tratamiento con Ritalina no está indicado en todos los niños y adolescentes con TDAH, y la decisión de utilizar el medicamento debe basarse en una evaluación muy cuidadosa del grado de gravedad de los síntomas del paciente. No está indicado el uso de estimulantes en los pacientes que presenten síntomas secundarios debidos a su entorno y/o a otros trastornos psiquiátricos primarios, incluidas las psicosis. Son esenciales las medidas educativas adecuadas, y la atención psicosocial es a menudo beneficiosa.

Se desconoce la etiología específica de este síndrome. Un diagnóstico adecuado no puede hacerse basándose en una sola prueba diagnóstica. Exige el uso de recursos médicos, psicológicos, pedagógicos y sociales especiales. El aprendizaje puede verse afectado, pero no necesariamente.

El tratamiento con Ritalina puede atenuar las manifestaciones principales del TDAH, como distracción moderada o intensa, relajación rápida de la atención, impulsividad, aumento de la actividad motriz y alteración del comportamiento social.

Narcolepsia

Entre los síntomas destacan somnolencia diurna, accesos repentinos inoportunos de sueño incoercible y pérdida súbita del tono muscular voluntario.

Posología y forma de administración

Posología habitual

La dosis de Ritalina debe individualizarse en función de las necesidades o las respuestas del paciente.

El momento de la toma para el tratamiento del TDAH debe elegirse de modo que coincida con los períodos de dificultad escolar, conductual y social más importantes del o la paciente.

La administración de Ritalina debe comenzar con dosis bajas, que deben aumentarse luego semanalmente. La dosis diaria máxima es de 60 mg.

Los comprimidos de Ritalina pueden tomarse con o sin alimentos (véase «Farmacocinética»).

Adultos (solo en caso de narcolepsia): la posología media es de 20-30 mg/día, administrados en 2-3 tomas individuales. En ciertos pacientes pueden ser necesarias dosis diarias de 40-60 mg, mientras que en la mayoría de los casos son suficientes 10-15 mg/día.

Los pacientes con dificultad para conciliar el sueño tras una toma tardía deben tomar la última dosis antes de las 18 horas.

Niños a partir de 6 años: inicialmente 5 mg (½ comprimido de 10 mg) 1-2 veces al día (p. ej., desayuno y comida); aumentar después la dosis diaria en 5-10 mg a intervalos de una semana. La dosis diaria total debe dividirse en varias tomas.

Instrucciones posológicas especiales

Pacientes con disfunción hepática

No se han realizado estudios sistemáticos en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes con disfunción renal

No se han realizado estudios sistemáticos en pacientes con disfunción renal (véase «Farmacocinética»).

Pacientes geriátricos

No se dispone de datos de estudios relativos a pacientes mayores de 60 años.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Ritalina en pacientes menores de seis años, por lo que no debe utilizarse Ritalina en pacientes menores de seis años.

Nota: si no se observa mejoría de los síntomas después del aumento de la dosis durante 1 mes, debe interrumpirse el tratamiento.

Si se agravan los síntomas o aparecen reacciones adversas, reducir la dosis o, si es necesario, interrumpir la medicación.

Si el efecto del medicamento disminuye demasiado pronto al anochecer, pueden reaparecer los trastornos de la conducta y la incapacidad para dormirse. Tras la entrevista con el médico, puede administrarse una dosis baja de Ritalina por la noche.

Ritalina debe interrumpirse periódicamente (al menos una vez al año) para reevaluar el beneficio del tratamiento. La mejoría sintomática puede mantenerse después de una interrupción temporal o definitiva. El tratamiento farmacológico no debe considerarse indefinido; por lo general, puede interrumpirse durante o después de la pubertad.

Exploraciones recomendadas antes del inicio del tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento con Ritalina, es necesario realizar y documentar una exploración cardiovascular que incluya la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Dado que no se dispone de datos a largo plazo, hay que realizar exploraciones cardiovasculares periódicas cuando exista un perfil de factores de riesgo. También deben medirse la altura y el peso antes del inicio del tratamiento y documentarlos en una curva de crecimiento (véase el apartado «Advertencias y precauciones»).

Antes de comenzar el tratamiento con Ritalina, hay que examinar a los pacientes en busca de enfermedades cardiovasculares y psiquiátricas. Se indagará también la presencia en la anamnesis familiar de casos de muerte súbita, arritmias ventriculares y trastornos psiquiátricos.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al metilfenidato o a alguno de los excipientes de Ritalina/-LA dependiendo de la composición.
- Ataques de ansiedad, tensión psíquica y agitación pronunciadas, ya que Ritalina/-LA puede intensificar estos síntomas.
- Hipertiroidismo.
- Trastornos del ritmo cardíaco.
- Trastornos cardiovasculares preexistentes, como hipertensión severa, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco, cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, miocardiopatía, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por disfunción de los canales iónicos).
- Glaucoma.
- Feocromocitoma.
- Antecedentes familiares o diagnóstico de síndrome de Tourette.
- Tratamiento con inhibidores de la MAO y durante al menos 14 días después de la retirada de esos fármacos (debido al riesgo de crisis hipertensivas) (véase «Interacciones»).
- Diagnóstico o anamnesis de depresión grave, anorexia mental, síntomas psicóticos, tendencia suicida, manía, esquizofrenia o trastorno de personalidad límite, ya que el fármaco puede agravar estos estados.
- Enfermedad arterial oclusiva.
- Enfermedades cerebrovasculares preexistentes, como aneurismas cerebrales o vasos anormales, incluidos vasculitis o ictus.
- Abuso de alcohol y de drogas.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado casos de muerte súbita en niños con anomalías cardíacas estructurales tratados con estimulantes, incluido el metilfenidato. Por ello, no debe administrarse metilfenidato a niños con problemas cardíacos estructurales o antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Para detectar trastornos cardíacos preexistentes, hay que realizar a los pacientes que vayan a tratarse con Ritalina una anamnesis detenida (incluida la anamnesis familiar de muertes súbitas o arritmias ventriculares) y una exploración física. Si los primeros resultados indican un trastorno de este tipo, deben realizarse otras pruebas cardiológicas (p. ej., electrocardiograma, ecocardiograma).

Debe vigilarse el estado cardiovascular. Hay que verificar y documentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca con cada ajuste de la dosis o a intervalos adecuados (pero al menos cada 6 meses) y cuando esté clínicamente indicado en lo sucesivo.

Los niños que muestren durante un tratamiento con Ritalina síntomas como palpitaciones, dolor en el pecho durante el ejercicio físico, síncope u otros síntomas que sugieran una enfermedad cardíaca deben someterse a una evaluación cardiológica inmediata.

Los estimulantes con efecto sobre el sistema nervioso central, incluido el metilfenidato, se han relacionado con la aparición o el agravamiento de tics motores o verbales o del síndrome de Tourette. Antes de iniciar un tratamiento con estimulantes, el paciente debe someterse a una evaluación clínica para determinar si tiene tics o sufre un síndrome de Tourette. También debe tenerse en cuenta la anamnesis familiar. Ritalina está contraindicado en caso de diagnóstico o de antecedentes familiares de síndrome de Gilles de la Tourette (véase «Contraindicaciones»).

En caso de sobredosis, es decir, superación de las dosis terapéuticas, puede aparecer miopatía o rabdomiólisis en pacientes con factores predisponentes (véase «Sobredosis»).

Se han notificado casos de inhibición del crecimiento (reducción de la ganancia de peso y/o del aumento de la altura) relacionados con el tratamiento a largo plazo de niños con Ritalina/-LA. Estudios de seguimiento en niños de 7 a 10 años indican que los niños que toman metilfenidato de forma

continúa (p. ej., 7 días a la semana durante 1 año) pueden presentar un retraso pasajero del crecimiento (retraso medio del crecimiento de 2 cm para la altura y de 2,7 kg para el peso en 3 años). Por ello, hay que supervisar estrechamente (al menos cada 6 meses) y documentar en una curva de crecimiento la altura, el peso y el apetito de los pacientes que necesiten tratamiento a largo plazo. Debe interrumpirse el tratamiento en los pacientes que no crezcan o no aumenten de peso lo suficiente.

Indicios clínicos muestran que cuando se administran medicamentos con metilfenidato se producen trastornos psiquiátricos (incluidas conductas de dependencia y suicidas) y pérdida de peso y apetito con mayor frecuencia. Por ello, en cada visita y con cada ajuste de dosis hay que realizar una evaluación cuidadosa de estos cambios, así como de los signos que puedan indicar un mal uso o abuso del fármaco. Hay que llamar la atención de los pacientes y de sus cuidadores al hecho de que deben estar atentos a la aparición de un empeoramiento clínico, una conducta suicida, pensamientos suicidas o cambios inusuales en la conducta, y debe consultarse inmediatamente a un médico si así ocurre. El médico debe instaurar un tratamiento adecuado para cada trastorno psiquiátrico subyacente y considerar la posible interrupción o el cambio del tratamiento del TDAH.

Ritalina no debe utilizarse para prevenir o tratar estados de fatiga normales.

En los pacientes que empiecen un tratamiento con metilfenidato, hay que prestar atención a la aparición o la intensificación de conductas agresivas. Es necesaria una vigilancia estrecha. La agresividad está relacionada a menudo con el TDAH, pero se ha notificado la aparición o la intensificación inesperada de la agresividad durante el tratamiento con metilfenidato. Puede considerarse la interrupción del tratamiento (véase «Reacciones adversas»).

Si se interrumpe el tratamiento, es necesaria una vigilancia estrecha debido a posibles manifestaciones de abstinencia y para detectar depresiones o los efectos de una hiperactividad crónica. Por ello, puede ser necesario un seguimiento a largo plazo en algunos pacientes.

Para las interacciones con agonistas alfa-2 de acción central, como la clonidina, véase «Interacciones».

En casos raros se han producido síntomas de trastornos de la visión. Se informó entonces de problemas de acomodación y visión borrosa.

No hay datos suficientes sobre la eficacia, la seguridad y la posología en niños menores de 6 años.

Síndrome serotoninérgico: como con otras sustancias serotoninérgicas, durante el tratamiento con metilfenidato puede producirse un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal, sobre todo cuando el metilfenidato se asocia con otros fármacos serotoninérgicos, entre los que cabe destacar los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos, las fenotiazinas, los triptanos, el litio, el fentanilo, el dextrometorfano, el tramadol, el tapentadol, la meperidina, la metadona, la pentazocina, la hierba de San Juan (*Hypericum*) o los principios activos que influyen en el metabolismo de la serotonina, como el antibiótico linezolid y el inhibidor no selectivo de la MAO azul de metileno que origina una inhibición no selectiva y reversible de la MAO, o precursores de la serotonina (como el triptófano).

No se recomienda la administración concomitante de metilfenidato y fármacos serotoninérgicos, ya que puede provocar el desarrollo de un 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, presión arterial variable, mareos, diaforesis, crisis vasomotoras, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. ej., temblores, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). En su forma más grave, el síndrome serotoninérgico puede recordar a un síndrome neuroléptico maligno que incluye síntomas como hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad del sistema autónomo con posible fluctuación rápida de los signos vitales y alteraciones del estado mental. Es importante reconocer con rapidez estos síntomas.

Conviene retirar inmediatamente el metilfenidato y los fármacos serotoninérgicos e instaurar el tratamiento adecuado (véase «Interacciones»).

Priapismo

Se han notificado en relación con el tratamiento con productos que contenían metilfenidato casos muy esporádicos de erecciones prolongadas y dolorosas (priapismo) en niños, adolescentes y adultos que necesitaron tratamiento médico inmediato o incluso, ocasionalmente, cirugía (véase «Reacciones adversas»). Los casos de priapismo no se produjeron al comienzo del tratamiento, sino al cabo de cierto tiempo, a menudo a consecuencia de un aumento de la dosis. También se han notificado casos de priapismo durante períodos de retirada del metilfenidato (descanso farmacológico o tras la interrupción definitiva). Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir inmediatamente al médico.

Ritalina: los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa y de galactosa no deben recibir este fármaco.

Interacciones

Interacciones farmacocinéticas

El citocromo P450 no metaboliza Ritalina de forma clínicamente significativa. No cabe esperar que los inductores o los inhibidores del citocromo P450 afecten significativamente a la farmacocinética de Ritalina. A la inversa, los enantiómeros L y D del metilfenidato no inhiben de forma significativa las isoformas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A del citocromo P450.

La administración conjunta de Ritalina no aumenta la concentración plasmática de la desipramina, un sustrato de la CYP2D6.

Informes de casos sugerían posibles interacciones de Ritalina con anticoagulantes cumarínicos, algunos antiepilépticos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, primidona), la fenilbutazona y antidepresivos tricíclicos, pero los estudios en poblaciones más amplias no han confirmado la existencia de interacciones farmacocinéticas. Puede que sea necesario reducir las dosis de estos fármacos en caso de administración conjunta con Ritalina.

Una interacción con el anticoagulante biscumacetato de etilo en 4 pacientes no pudo confirmarse con un número mayor de sujetos ($n = 12$).

Interacciones farmacodinámicas

Anestésicos: existe el riesgo de que aumenten bruscamente la tensión arterial y la frecuencia cardíaca durante la cirugía. Por ello, si se ha programado una intervención quirúrgica, no debe tomarse metilfenidato el día de la operación.

Antihipertensivos: Ritalina puede reducir la eficacia de los fármacos antihipertensivos.

Uso con medicamentos hipertensivos:

Debido al posible aumento de la tensión arterial, Ritalina debe administrarse con precaución cuando se asocie con fármacos vasopresores (véase «Advertencias y precauciones especiales de empleo»). Dado que puede producir crisis hipertensivas, Ritalina está contraindicado en los pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas precedentes) con inhibidores de la MAO (véase el apartado «Contraindicaciones»).

Uso con agonistas alfa-2 de acción central (p. ej., clonidina):

Se han notificado reacciones adversas graves en caso de uso simultáneo de clonidina, incluidos casos de muerte súbita. No se ha estudiado sistemáticamente hasta la fecha la seguridad del uso de metilfenidato en asociación con clonidina u otros agonistas alfa-2 de efecto central.

Uso con dopaminérgicos:

Como inhibidor de la recaptación de dopamina, Ritalina 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) si estos fármacos se administran simultáneamente. Se desaconseja el uso simultáneo de Ritalina y antipsicóticos debido a sus modos de acción contrapuestos.

Si se considera necesaria la combinación tras evaluación 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 en caso de modificación (aumento o reducción) de la dosis de uno de los fármacos o de ambos.

Uso con serotoninérgicos:

No se recomienda el uso concomitante de metilfenidato y fármacos serotoninérgicos (incluidos triptanos, ISRS, IRSN, litio, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina o hierba de San Juan [*Hypericum*]), inhibidores del metabolismo de la serotonina (incluidos los IMAO, como el azul de metileno) o precursores de la serotonina (p. ej., triptófano), ya que puede provocar la aparición de un síndrome serotoninérgico (véase «Advertencias y precauciones especiales de empleo»). Se ha observado que el metilfenidato aumenta las concentraciones extracelulares de serotonina y noradrenalina y parece tener una potencia débil en la fijación del transportador de serotonina.

Uso con bebidas alcohólicas:

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

Embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos de un estudio de cohortes que incluyó alrededor de 3400 embarazos expuestos durante el primer trimestre no indican un aumento global del riesgo de anomalías congénitas. La frecuencia de malformaciones cardíacas aumentó ligeramente (riesgo relativo ajustado agrupado 1,3; IC al 95%: 1,0-1,6), correspondiendo a 3 niños adicionales con malformación cardíaca por cada 1 000 mujeres que habían recibido metilfenidato durante el primer trimestre del embarazo en comparación con embarazos no expuestos. Se han registrado notificaciones espontáneas de casos de toxicidad cardiorrespiratoria en lactantes; se han notificado en particular casos de taquicardia y disnea fetales. En experimentos con animales, el metilfenidato puede causar anomalías en el embrión (véase «Datos preclínicos»).

Ritalina/-LA no debe administrarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario.

Lactancia

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.

Se debe elegir entre no amamantar o interrumpir el tratamiento con Ritalina teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y las ventajas del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto del uso de metilfenidato en la fertilidad. El metilfenidato no limita la fertilidad en ratones macho y hembra (véase «Datos preclínicos»).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ritalina puede causar somnolencia, visión borrosa, alucinaciones y otras reacciones adversas en el SNC (véase «Reacciones adversas»). Los pacientes que sientan esos efectos deben abstenerse de conducir vehículos, de manejar máquinas y de emprender cualquier otra actividad potencialmente peligrosa.

Reacciones adversas

Definición de las frecuencias: «muy frecuente» ($\geq 1/10$), «frecuente» ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), «infrecuente» ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), «rara» ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), «muy rara» ($< 1/10\ 000$).

Algunas reacciones adversas observadas con medicamentos que contienen metilfenidato se consideran efectos de clase.

Las reacciones adversas más frecuentes son:

Infecciones e infestaciones

Muy frecuente: rinofaringitis*.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: disminución del apetito**.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuente: insomnio, nerviosismo. Aparecen al principio del tratamiento, pero pueden, en general, controlarse con la reducción de la dosis o su omisión por la tarde o la noche.

Frecuente: labilidad afectiva, agresividad, agitación*, sensación de agitación, ansiedad*, depresión, irritabilidad, conducta anormal, trastornos del sueño*, bruxismo*.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea, mareos, discinesia, temblor*, hiperactividad psicomotriz, somnolencia.

Trastornos cardíacos

Frecuente: arritmia, taquicardia, palpitaciones, alteraciones de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca (habitualmente al alza).

Trastornos vasculares

Frecuente: fenómeno de Raynaud**, frialdad periférica**, hipertensión arterial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: tos*, dolor faríngeo y laríngeo.

Frecuencia desconocida: epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: náuseas**, boca seca**.

Frecuente: dolor abdominal, diarrea, dolor de estómago y vómitos. Aparecen generalmente al principio del tratamiento y pueden aliviarse con la toma simultánea de alimento.

Dispepsia*, dolor dental*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: alopecia (cabeza), prurito, erupción cutánea, urticaria, hiperhidrosis*.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: fiebre, leve retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños.

Exploraciones complementarias

Frecuente: pérdida de peso*.

* Reacciones adversas observadas en pacientes adultos con TDAH en ensayos clínicos.

** La frecuencia de las reacciones adversas era mayor en los pacientes adultos con TDAH que en los ensayos clínicos en niños.

Con independencia de su frecuencia, también deben reseñarse las reacciones adversas clínicamente importantes o graves siguientes asociadas a los medicamentos que contienen metilfenidato:

Trastornos psiquiátricos: conductas estereotipadas (a menudo repetidas de forma patológica), alucinaciones táctiles.

Trastornos del sistema nervioso: trastornos motores de tipo coreico, tics o agravamiento de los tics existentes, trastornos nerviosos reversibles, migraña, síndrome neuroléptico maligno.

Trastornos oculares: trastornos de la acomodación.

Trastornos cardíacos: muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio.

Trastornos vasculares: trastornos cerebrovasculares o hemorragia, vasculitis.

Trastornos gastrointestinales: disfunción hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, eritema polimorfo, exantema medicamentoso.

Trastornos renales y urinarios: hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ginecomastia, priapismo.

Se han mencionado, además, reacciones adversas relacionadas con el uso de Ritalina:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Infrecuente: anorexia, reducción moderada del aumento de peso y de estatura en caso de uso prolongado en niños.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Muy rara: leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy rara: reacciones de hipersensibilidad, incluidas angioedema y anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos

Muy rara: hiperactividad, alucinaciones visuales y táctiles, estados depresivos pasajeros (tristeza, ansiedad, estados llorosos), trastornos psicóticos, tics o agravamiento de los tics existentes.

Se han notificado casos de conducta suicida, incluido el paso al acto suicida, en pacientes tratados con metilfenidato. El papel del metilfenidato en estos casos es todavía poco conocido.

Trastornos del sistema nervioso

Muy rara: convulsiones, coreoatetosis, tics o exacerbación de la sintomatología y síndrome de Gilles de la Tourette, estado depresivo pasajero, arteritis cerebral y/u oclusión, trastornos cerebrovasculares, hemorragias cerebrales y accidentes cerebrovasculares.

Se han notificado casos muy raros mal documentados de síndrome neuroléptico maligno (SNM). Sin embargo, en la mayoría de los casos, los pacientes habían tomado otros fármacos. El papel de Ritalina en estos casos no está claro.

Trastornos oculares

Rara: trastornos de la acomodación y visión borrosa.

Trastornos cardíacos

Rara: angina de pecho.

Muy rara: parada cardíaca.

Trastornos vasculares

Muy rara: trastornos cerebrovasculares, vasculitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy rara: diarrea, estreñimiento.

Trastornos hepato biliares

Muy rara: disfunción hepática que puede ir desde la elevación de las transaminasas hasta el coma hepático.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy rara: púrpura trombocitopénica, dermatitis exfoliativa, eritema polimorfo, edema angioneurótico, inflamaciones de la mucosa bucal (en adultos con narcolepsia).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Infrecuente: trismus*.

Muy rara: calambres musculares.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Infrecuente: hiperhidrosis.

Rara: en caso de tratamiento prolongado en niños, puede haber una reducción moderada del aumento de peso, así como un ligero retraso del crecimiento.

Reacciones adversas poscomercialización

Trastornos psiquiátricos

Disfemia, ideas suicidas o intentos de suicidio (incluido el suicidio consumado).

Trastornos renales y urinarios

Enuresis.

La notificación de supuestos efectos secundarios tras la autorización es de gran importancia. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio-riesgo del fármaco. Los profesionales sanitarios están obligados a notificar cualquier sospecha de un efecto secundario nuevo o grave a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y al Titular de la Autorización de Comercialización a través de <https://psi.novartis.com/>.

Sobredosis

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de una sobredosis de Ritalina, debidos principalmente a la hiperestimulación del SNC y a efectos simpaticomiméticos excesivos, pueden ser: vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, fasciculaciones musculares, convulsiones (posiblemente seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones (auditivas y/o visuales), delirio, transpiración excesiva, crisis vasomotoras, cefalea, pirexia, taquicardia, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca, arritmias sinusales, hipertensión, midriasis, sequedad de las mucosas y rhabdomiólisis.

Tratamiento

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.

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, puede inducirse el vómito para vaciar el estómago y, a continuación, administrar carbón activado. Si el paciente es hiperactivo, está inconsciente o sufre depresión respiratoria, debe practicarse el lavado gástrico con protección de las vías respiratorias.

Son indispensables cuidados intensivos para mantener la circulación sanguínea y la respiración. Para reducir una posible hiperpirexia, pueden ser necesarias medidas externas de enfriamiento.

No se ha establecido la eficacia de la diálisis peritoneal y de la hemodiálisis extracorpórea en caso de sobredosis de Ritalina/-LA.

Propiedades farmacológicas

Código ATC

N06BA04

Mecanismo de acción

El metilfenidato es un estimulante del sistema nervioso central con un efecto pronunciado sobre las actividades mentales y motoras. No se conoce completamente su modo de acción en el ser humano, pero se cree que el efecto estimulante se debe a la inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina 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 el metilfenidato 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. Ritalina es una mezcla racémica 1:1 de D-metilfenidato (D-MFD) y L-metilfenidato (L-MFD). Se cree que el L-enantiómero es farmacológicamente inactivo.

Farmacodinámica

Ninguna información.

Eficacia clínica

Ninguna información.

Farmacocinética

Absorción

Comprimidos

El principio activo (clorhidrato de metilfenidato) se absorbe de forma rápida y prácticamente completa tras la administración oral de un comprimido de Ritalina. 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.

Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de unos 40 nmol/l (11 ng/ml) en un plazo medio de 2 horas. Sin embargo, existen variaciones importantes de las concentraciones plasmáticas máximas de un paciente a otro. El área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) son proporcionales a la dosis administrada. No hay correlación entre la concentración plasmática máxima y el efecto farmacológico.

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 del metilfenidato y sus metabolitos es bajo (10-33%). El volumen de distribución aparente es de $2,65 \pm 1,11$ l/kg para el D-MFD y de $1,80 \pm 0,91$ l/kg para el L-MFD.

Se ha constatado 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. No se demostró ninguna reacción adversa en los dos lactantes (de 6 y 11 meses de edad).

Metabolismo

La biotransformación del metilfenidato por la carboxilesterasa CES1A1 es rápida y amplia. La concentración plasmática máxima del metabolito principal desesterificado, el ácido α -fenil-2-piperidinacético (forma ácida de Ritalina) se alcanza alrededor de 2 horas después de la administración de metilfenidato y es 30-50 veces mayor que la del fármaco inalterado. La semivida de eliminación del ácido α -fenil-2-piperidinacético es alrededor del doble de la del metilfenidato y el aclaramiento sistémico medio es de 0,17 l/h/kg. Los metabolitos hidroxilados, como el hidroximetilfenidato o el ácido hidroxiritalínico, solo pueden detectarse en pequeñas cantidades. La actividad terapéutica parece deberse esencialmente al compuesto original.

Eliminación

La semivida de eliminación plasmática media del metilfenidato es de 2 h, y el aclaramiento sistémico de $0,40 \pm 0,12$ l/h/kg para el D-MFD y de $0,73 \pm 0,28$ l/h/kg para el L-MFD. Tras la administración oral, el 78-97% de la dosis se excreta en la orina y el 1-3% en las heces en forma de metabolitos en un intervalo de 48 a 96 horas. Solo aparecen en la orina pequeñas cantidades de metilfenidato inalterado ($<1\%$). La mayor parte de la dosis (60-86%) se elimina en la orina en forma de ácido α -fenil-2-piperidinacético.

Cinética para ciertos grupos de pacientes

Trastornos de la función renal

Los datos sobre la eliminación en pacientes con función renal normal sugieren que la excreción renal del metilfenidato inalterado no disminuye prácticamente nada en caso de disfunción renal. Sin embargo, puede reducirse la excreción renal del metabolito ácido α -fenil-2-piperidinacético.

Niños hiperactivos

La farmacocinética del metilfenidato en los niños hiperactivos (de 6 a 13 años) no muestra diferencia alguna con la de los adultos sanos.

Datos preclínicos

Mutagenia

En un estudio *in vitro* con metilfenidato en células ováricas de hámster chino (CHO), hubo un aumento del intercambio de cromátides hermanas y de aberraciones cromosómicas. Sin embargo, no se observaron efectos genotóxicos en varios otros estudios *in vitro*, incluidos tres ensayos *in vitro* (prueba de Ames de retromutaciones, prueba de mutación anterógrada en células de linfoma murino, prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos). Dos pruebas de micronúcleos realizadas en células de médula ósea de ratón *in vivo* no mostraron signos de acción clastógena ni aneuploidógena en dosis de hasta 250 mg/kg.

En uno de estos estudios se utilizó la misma cepa de ratón B6C3F1 que había presentado tumores hepáticos en un bioensayo de carcinogénesis. Los análisis de las mutaciones *cH* en el hígado y los micronúcleos de reticulocitos periféricos de ratones Big Blue, en los micronúcleos de reticulocitos de sangre periférica y de mutaciones HPRT, así como de las aberraciones cromosómicas en macacos de la India y de mutaciones del gen *PIG-A* de ratas juveniles, de la frecuencia de reticulocitos micronucleados en la sangre y de las alteraciones del ADN en sangre, cerebro y células hepáticas de ratas macho adultas tratadas con el fármaco 28 días seguidos, al igual que los análisis de micronúcleos en eritrocitos de la sangre periférica de ratones, no mostraron potencial genotóxico.

Carcinogénesis

En un ensayo vitalicio en ratones, el metilfenidato causó un aumento de la frecuencia de adenomas hepatocelulares (tumor hepático benigno) y, solo en los machos, la aparición más frecuente de hepatoblastomas (tumores hepáticos malignos) con una dosis aproximada de 60 mg/kg/día (alrededor de 35 veces superior a la DHMR calculada en mg/kg).

El hepatoblastoma es una forma de tumor maligno relativamente rara en roedores. No se observó un aumento general de la incidencia de tumores hepáticos malignos. La raza de ratones usada es particularmente propensa al desarrollo de tumores hepáticos. Se supone que el hepatoblastoma está causado por mecanismos no genotóxicos, como un aumento de la proliferación de las células hepáticas. Esta hipótesis se corresponde con el aumento de peso del hígado observado en ratones durante este estudio de carcinogénesis.

En un estudio vitalicio de carcinogénesis en ratas F344, el metilfenidato no produjo ningún aumento de los tumores. La dosis más alta utilizada durante el estudio fue de alrededor de 45 mg/kg/día (unas 26 veces superior a la DHMR calculada en mg/kg).

Toxicidad para la reproducción

El metilfenidato puede causar anomalías en el embrión de conejo. Un estudio de reproducción en conejos con metilfenidato mostró en dos camadas espina bífida y rotaciones de las extremidades posteriores con una dosis de 200 mg/kg/día. La exposición (AUC) a esta dosis era alrededor de 5,1 veces mayor que la exposición extrapolada con la dosis humana máxima recomendada (DHMR). La exposición a la dosis inmediata inferior, con la que no hubo ningún caso de espina bífida, era 0,7 veces la exposición extrapolada con la DHMR. Se realizó un segundo estudio con dosis altas de 300 mg/kg, consideradas tóxicas para las madres. No se observó ningún caso de espina bífida en las 12 camadas que sobrevivieron (92 fetos). La exposición (AUC) a 300 mg/kg era 7,5 veces superior a la exposición extrapolada con la MRHD.

La administración de una dosis de metilfenidato de 75 mg/kg/día (20,9 veces mayor que la exposición [AUC] a la DHMR) indujo en la rata una toxicidad fetal caracterizada por una mayor incidencia en los fetos de retraso de la osificación del cráneo y del hueso hioides, así como costillas supernumerarias cortas.

El metilfenidato no afectó a la fertilidad de ratones macho o hembra sometidos a un estudio de reproducción continuo de 18 semanas en el que se añadió el medicamento a su alimentación. El estudio se realizó en dos generaciones de ratones que habían recibido dosis continuas de metilfenidato de hasta 160 mg/kg/día (alrededor de 90 veces la DHMR calculada en mg/kg).

Tras la administración de metilfenidato a ratas durante la gestación y la lactancia en dosis de hasta 45 mg/kg/día (dosis 26 veces superior a la DHMR calculada en mg/kg), el aumento de peso de las crías disminuyó con la dosis más alta. Sin embargo, no se observó ningún otro efecto en el desarrollo posnatal.

Toxicidad en animales juveniles

En un estudio convencional realizado en ratas juveniles, se administró por vía oral una dosis de hasta 100 mg/kg/día de metilfenidato durante 9 semanas, desde el inicio de la fase posnatal (día 7 después del nacimiento) hasta la madurez sexual (semana 10 después del nacimiento). En estudios realizados en animales adultos (semanas 13-14 después del nacimiento), se observó una disminución de la actividad locomotora espontánea en machos y hembras que habían recibido dosis de 50 mg/kg/día o superiores. En las hembras que habían recibido la dosis más alta de 100 mg/kg/día (unas 58 veces superior a la DHMR calculada en mg/kg), se observó un déficit en el aprendizaje de una tarea concreta.

Observaciones especiales

Influencia en los métodos de diagnóstico

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

Estabilidad

No utilizar este medicamento después de la fecha de expira que aparece en el envase después de «EXP».

Observaciones especiales relativas al almacenamiento

Los comprimidos de Ritalina deben conservarse protegidos de la humedad y a una temperatura no superior a 30 °C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Vida útil

18 meses

Presentación

Caja de cartón por 30, 60 y 120 comprimidos en blíster de Poliamida/Aluminio/PVC y aluminio.

Fabricante

Siegfried Barbera S.L. – España

Fecha de revisión de texto

Mayo de 2024 (Aprobado por Swissmedic el 29 de agosto 2024)

® = Marca Registrada