RITALINA® e RITALINA® LA

(cloridrato de metilfenidato)

Novartis Biociências SA

Comprimidos

10 mg

Cápsulas

10, 20, 30 ou 40 mg

Bula Profissional

RITALINA® / RITALINA® LA
cloridrato de metilfenidato

APRESENTAÇÕES
Ritalina® 10 mg – embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos.
Ritalina® LA 10, 20, 30 ou 40 mg – embalagens contendo 30 cápsulas duras de liberação modificada.

VIA ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Ritalina® 10mg
Cada comprimido de Ritalina® contém 10 mg de cloridrato de metilfenidato correspondente a 8,65 mg de metilfenidato.
Excipientes: fosfato de cálcio tribásico, lactose monoidratada, amido, gelatina, estearato de magnésio e talco.

Ritalina® LA 10mg
Cada cápsula de Ritalina® LA contém 10 mg de cloridrato de metilfenidato correspondente a 8,65 mg de metilfenidato.
Excipientes: esferas de sacarose, copolímero de metacrilato de amônio, copolímero de ácido metacrílico, talco, citrato de trietila, macrogol, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo;

Ritalina® LA 20mg
Cada cápsula de Ritalina® LA contém 20 mg de cloridrato de metilfenidato correspondente a 17,30 mg de metilfenidato.
Excipientes: esferas de sacarose, copolímero de metacrilato de amônio, copolímero de ácido metacrílico, talco, citrato de trietila, macrogol, gelatina e dióxido de titânio;

Ritalina® LA 30mg
Cada cápsula de Ritalina® LA contém 30 mg de cloridrato de metilfenidato correspondente a 25,95 mg de metilfenidato.
Excipientes: esferas de sacarose, copolímero de metacrilato de amônio, copolímero de ácido metacrílico, talco, citrato de trietila, macrogol, gelatina, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo;

Ritalina® LA 40mg
Cada cápsula de Ritalina® LA contém 40 mg de cloridrato de metilfenidato correspondente a 34,59 mg de metilfenidato.
Excipientes: esferas de sacarose, copolímero de metacrilato de amônio, copolímero de ácido metacrílico, talco, citrato de trietila, macrogol, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
- **Transtorno de deficit de atenção/hiperatividade (TDAH)**

O TDAH era anteriormente conhecido como distúrbio de deficit de atenção ou disfunção cerebral mínima. Outros termos utilizados para descrever essa síndrome comportamental incluem: distúrbio hipercinético, lesão cerebral mínima, disfunção cerebral mínima, disfunção cerebral menor e síndrome psicorgânica dos pacientes. Ritalina® é indicada como parte de um programa de tratamento amplo que tipicamente inclui medidas psicológicas, educacionais e sociais, direcionadas a pacientes estáveis com uma síndrome comportamental caracterizada por distractibilidade moderada a grave, deficit de atenção, hiperatividade, labilidade emocional e impulsividade. O diagnóstico deve ser feito de acordo com o critério DSM-IV ou com as normas na CID-10. Os sinais neurológicos não localizáveis (fracos), a deficiência de aprendizado e EEG anormal podem ou não estar presentes e um diagnóstico de disfunção do sistema nervoso central pode ou não ser assegurado.

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

isoladas forem comprovadamente insuficientes, a decisão de se prescrever um estimulante deverá ser baseada na determinação rigorosa da gravidade dos sintomas da criança.

Considerações especiais sobre o diagnóstico de TDAH em adultos:
A etiologia específica da síndrome é desconhecida, e não há teste de diagnóstico único. Adultos com TDAH têm padrões de sintomas caracterizados por mudança constante de atividades, tornando-se entediados facilmente, agitação, impaciência e desatenção. Sintomas como hiperatividade tendem a diminuir com o aumento da idade, possivelmente devido à adaptação, neurodesenvolvimento e automedicação. Sintomas de desatenção são mais importantes e têm um impacto maior em adultos com TDAH. O diagnóstico em adultos deve incluir uma entrevista estruturada do paciente para determinar os sintomas atuais. A pré-existência de TDAH na infância deve ser determinada retrospectivamente. O diagnóstico não deve ser feito apenas na presença de um ou mais sintomas. A decisão de usar um estimulante em adultos deve ser baseada em uma avaliação completa da gravidade e cronicidade dos sintomas e seu impacto sobre a rotina do paciente.

- **Narcolepsia**

Apenas a Ritalina® é indicada para o tratamento da narcolepsia em adultos.
Os sintomas incluem sonolência durante o dia, episódios de sono inapropriados e ocorrência súbita de perda do tônus muscular voluntário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Ritalina® tem sido usada há mais de 50 anos no tratamento de TDAH. A sua eficácia no tratamento do TDAH está bem estabelecida. Além de melhorar os sintomas principais do TDAH, o metilfenidato também melhora os comportamentos associados com TDAH, tais como desempenho escolar prejudicado e função social [1-5].
Estudos publicados mostram que a Ritalina® melhora significativamente a sonolência diurna e cataplexia [6-10].

Crianças com TDAH
Ritalina® LA foi avaliada em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, grupo paralelo no qual 134 crianças, com idades entre 6 a 12 anos, com diagnóstico DSM-IV de Transtorno de Deficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) receberam uma dose única de manhã de Ritalina® LA no intervalo de 10 a 40 mg/dia, ou placebo, por até 2 semanas. As doses ideais estabelecidas para cada paciente foram determinadas em fase de titulação anterior à randomização [11].
A variável primária de eficácia foi a mudança da linha de base para a classificação final na escala para professores TDAH/DSM-IV (CADS-T). O CADS-T avalia sintomas de hiperatividade e desatenção. A análise da variável de eficácia primária mostrou uma diferença de tratamento significativa em favor do tratamento da Ritalina® LA ($p<0,0001$). Um efeito estatisticamente significativo no tratamento para a Ritalina® LA em relação ao placebo também foi encontrado em todas as análises dos CADS das variáveis de eficácia secundária, bem como em duas análises post-hoc para os subtipos de diagnóstico de TDAH (tipo combinado, tipo desatento). Os resultados das análises de eficácia primária e secundária encontram-se resumidos na Tabela a seguir.

Tabela 1: Escala para professores e pais TDAH/DSM-IV, alteração da linha de base (população ITT, análises LOCF)

	Ritalina® LA		**Placebo**		
	n	Mudança principal[1] (SD[2])	n	Mudança principal[1] (SD[2])	valor-p
Subescala CADS-T					
Total	62[3]	10,7 (15,7)	70[3]	-2,8 (10,6)	< 0,0001
desatento	62	5,3 (8,25)	70	-1,5 (5,67)	< 0,0001
Hiperativa-impulsiva	62	5,4 (7,95)	70	-1,3 (5,93)	< 0,0001
Subescala CADS-T					
Total	63	6,3 (13,5)	70	0,5 (13,55)	0,0043
desatento	63	2,8 (7,28)	70	0,2 (6,4)	0,0213
Hiperativa-impulsiva	63	3,5 (6,87)	70	0,3 (7,66)	0,0015

1 pontuação no final do período placebo-washout menos pontuação final/
2 desvio padrão/
3 dois pacientes (um em cada grupo de tratamento) não tiveram valores basais CADS-T, mas tiveram valores após a randomização. Eles não foram, portanto, incluídos nas descrições estatísticas.

Adultos com TDAH
Ritalina® LA foi avaliada em um estudo (RIT124D2302) randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, no tratamento de 725 pacientes adultos (395 homens e 330 mulheres) com diagnóstico de TDAH de acordo com critérios de TDAH do DSM-IV. O estudo foi projetado para [13-14]:

1) Confirmar o intervalo clinicamente eficaz e seguro de dose de Ritalina® LA para adultos (18 a 60 anos de idade) em um período de grupos paralelos de 9 semanas, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, (Período 1), constituído por uma fase de titulação de 3 semanas seguida por uma fase de dose fixa de 6 semanas (40, 60, 80 mg/dia ou placebo). Subsequentemente, os pacientes foram reajustados para sua dose ótima de Ritalina® LA (40, 60 ou 80 mg / dia) durante um período de 5 semanas (Período 2).
2) Avaliar a manutenção do efeito de Ritalina® LA em adultos com TDAH em um estudo de retirada de 6 meses, duplo-cego, randomizado (Período 3).

A eficácia foi avaliada usando a escala de avaliação DSM-IV de TDAH (DSM-IV TDAH RS) para o controle sintomático e Escala de Deficiência de Sheehan (SDS) para melhoria funcional como a mudança nas pontuações totais do início até o final do primeiro período, respectivamente. Todas as doses de Ritalina® LA mostraram significativamente maior controle dos sintomas (p<0,0001 para todas as doses) em relação ao placebo, medido por uma redução na pontuação total no DSM-IV TDAH RS. Todas as doses de Ritalina® LA mostraram significativa melhoria funcional (p = 0,0003 a 40 mg, p = 0,0176 a 60 mg, p<0,0001 a 80 mg), em comparação com placebo, conforme medido pela redução na pontuação total SDS (vide tabelas abaixo).

Foi demonstrada eficácia clínica significativa em todas as doses Ritalina® LA utilizando escalas médicas de classificação [Clinical Impression-Improvement (CGI-I) e Clinical Global Improvement- Severity (CGI-S) (CGI-S)], escalas de autoavaliação [Adult Self-Rating Scale (ASRS)] e escalas de classificação de observação [Conners 'Adult ADHD Rating Scale Observer Short version (CAARS O: S)]. Os resultados foram consistentemente a favor da Ritalina® LA em relação ao placebo em todas as avaliações no Período 1.

Tabela 2: Análise de melhoria a partir do basal 1 até o fim do Período 1 na pontuação total DSM IV ADHD RS e pontuação total por tratamento / (LOCF *) SDS para o Período 1

		Ritalina® LA 40 mg	Ritalina® LA 60 mg	Ritalina® LA 80 mg	Placebo
Mudança no DSM-IV TDAH RS a partir do basal	N	160	155	156	161
	LS médio**	15,45	14,71	16,36	9,35
	Valor p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Nível de significância	0,0167	0,0208	0,0313	
Mudança na pontuação total SDS a partir do basal	N	151	146	148	152
	LS médio	5,89	4,9	6.47	3,03
	Valor p	0,0003	0,0176	<0,0001	
	Nível de significância***	0,0167	0,0208	0,0313	

* LOCF - última observação realizada na visita final para cada paciente com dados do estudo de 6 semanas de dose fixa do Período 1, ** LS médio - Mínimos Quadrados de alterações médias no modelo de Análise de Covariância (ANCOVA) com o grupo de tratamento e centro como fatores e início pontuação total DSM-IV ADHD RS e pontuação total SDS como covariável, *** nível de significância = o nível final de dois lados de significância (alfa) para o teste seguindo o procedimento gatekeeping estendido

A manutenção de efeito da Ritalina® LA foi avaliada pela medição da porcentagem de falha do tratamento com Ritalina® LA em comparação com o grupo do placebo ao fim de um período de manutenção de 6 meses (vide Tabela abaixo). Uma vez que a dose de Ritalina® LA foi otimizada no Período 2, cerca de 79% dos pacientes continuaram a manter o controle da doença por um período de pelo menos 6 meses (p<0,0001 vs placebo). Uma razão de probabilidade de 0,3 sugere que pacientes tratados com placebo tiveram uma chance três vezes maior de apresentar uma falha no tratamento em comparação com Ritalina® LA.

Tabela 3: Porcentagem de falhas do tratamento durante o Período 3

			Ritalina® LA vs placebo	
	Ritalina® LA N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Razão de probabilidade (95% IC)	Valor p* (nível de significância**)
Falha no tratamento	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2; 0,4)	<0,0001 (0,0500)
Sucesso do tratamento	277 (78,7)	58 (50,4)		

* Valor-p de dois lados baseado na comparação entre cada grupo Ritalina® LA e placebo utilizando o modelo de regressão logística.
** Nível de significância = o nível final de dois lados de significância (alfa) para o teste seguindo o procedimento gatekeeping estendido

Pacientes que entraram no Período 3 completaram um total de 5 a 14 semanas de tratamento com Ritalina® LA nos Períodos 1 e 2. Os pacientes do grupo placebo no Período 3 não apresentaram aumento nos sinais de abstinência e rebote em comparação com pacientes que continuaram o tratamento com Ritalina® LA.

O estudo realizado em adultos não sugere diferença na eficácia ou segurança entre os subgrupos de gênero (vide "Posologia e modo de usar").

A eficácia e segurança de Ritalina® LA a longo prazo em pacientes adultos foi avaliada em um estudo de extensão aberto, de 26 semanas, com Ritalina® LA em 298 pacientes adultos com TDAH (RIT124D2302E1). Somando todos os pacientes em ambos os estudos, um total de 354 pacientes receberam Ritalina® LA continuamente por mais de 6 meses e 136 pacientes, por mais de 12 meses.
O perfil de segurança da Ritalina® LA não se alterou com a maior duração do tratamento em pacientes adultos com TDAH. O perfil de segurança observado no estudo RIT124D2302E1 foi similar ao observado no estudo RIT124D2302. Nenhuma reação adversa séria inesperada ou reações adversas foram observadas nesta extensão do estudo, e as reações adversas comumente observadas eram esperadas e impulsionadas pela atividade farmacológica.
Além disso, o tratamento com Ritalina® LA consistentemente demonstrou eficácia clínica durante o estudo, quando utilizado escalas de autoavaliação e escalas de avaliação pelo médico (ou seja, DSM-IV TDAH RS, CGI-I e CGI-S). Os resultados foram consistentemente em favor do tratamento com Ritalina® LA em todas as avaliações. Os pacientes continuaram a apresentar melhora sintomática e redução no prejuízo funcional ao longo do estudo, demonstradas pela alteração média na pontuação total DSM-IV TDAH de -7,2 pontos e a variação média na pontuação total SDS, de -4,8 pontos, quando avaliado em relação à extensão do basal. [15]

Referências Bibliográficas

1. [Wilens TE & Biederman J (1992)] The stimulants. Pediatric Psychopharmacol;15(1):191-222
2. [Spencer T, Biderman J, Wilens T et al. (1996)] Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry;35(4):409-432
3. [Swanson JM, McBurnett K, Christian DL et al. (1995)] Stimulant medications and the treatment of children with ADHD. Advance in Clinical Child Psychology;17:265-322
4. [Swanson JM, McBurnett K, Wigal T et al. (1993)] Effect of stimulant medication on children with attention deficit disorder: A "Review of reviews". Exceptional Children;60(2):154-162
5. [Greenhill LI, Halperin JM and Abikofe H (1999)] Stimulant medications. Am J Acad Child Adolesc Psychiatry;38(5):503-512
6. [Wang R, Qin J, Liu X et al. (2003)] Clinical and sleep EEG monitoring characteristics and long-term follow-up study on narcolepsy. Chin J Pediatr;41(1):11-13
7. [Francisco GE and Ivanhoe CB (1996)] Successful treatment of post-traumatic narcolepsy with methylphenidate. A case report. Am J Phys Med Rehabil;75:63-65
8. [Mitler MM, Shafor R, Hajdukovich R et al. (1986)] Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline and protriptyline. Sleep;9(1):260-264
9. [Honda Y, Hishikawa Y and Takahashi Y (1979)] Long-term treatment of narcolepsy with methyphenidate (Ritalin®). Current Ther Res;26(2):288-298
10. [Daly DD and Yoss RE (1956)] The treatment of narcolepsy with methyl phenylpiperidylacetate: a preliminary report. Staff Meetings of the Mayo Clinic;31(23):620-626
11. [Yoss RE and Daly D (1959)] Treatment of narcolepsy with Ritalin. Neurology 171-17312. Protocol 07 (2000) A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, evaluation of the safety and efficacy of a modified-release oral dosage form of methylphenidate-HCl (Ritalin-QD) in children with ADHD. Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, USA. 08 Nov 00. (dados em arquivo)
13. Ritalin LA [Clinical Overview] for adult ADHD patients. Novartis. 29-Nov-2012 (dados em arquivo)
14. Ritalin LA [Summary of Clinical Efficacy] for adult ADHD patients. Novartis. 26-Nov 2012 (dados em arquivo)
15. Ritalin LA. Clinical Overview of long term safety and efficacy in attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Novartis. 20-Aug-2013 (dados em arquivo).
16. [Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, et al (2006)] Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. Biol Psychiatry; 60(10):1111-20.
[Hannestad J, Gallezot JD, Planeta-Wilson B, et al (2010)] Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. Biol Psychiatry; 68(9):854-60.
[Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS (2003)] Advances in the pharmacotherapy of attention-deficit-hyperactivity disorder: focus on methylphenidate formulations. Pharmacotherapy; 23(10):1281-99.
[Schiffer WK, Volkow ND, Fowler JS, et al (2006)] Therapeutic doses of amphetamine or methylphenidate differentially increase synaptic and extracellular dopamine. Synapse; 59(4):243-51.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: psicoestimulante. Código ATC: NO6B AO4.

Mecanismo de ação/ farmacodinâmica

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

A Ritalina® é um fraco estimulante do sistema nervoso central, com efeitos mais evidentes sobre as atividades mentais do que nas ações motoras. Seu mecanismo de ação no homem ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que seu efeito estimulante seja devido a uma inibição da recaptação de dopamina no estriado, sem disparar a liberação de dopamina.

O mecanismo pelo qual a Ritalina® exerce seus efeitos psíquicos e comportamentais em crianças não está claramente estabelecido, nem há evidência conclusiva que demonstre como esses efeitos se relacionam com a condição do sistema nervoso central.

O l-enantiômero parece ser farmacologicamente inativo.

O efeito do tratamento com 40 mg de cloridrato de dexmetilfenidato, o d-enantiômero farmacologicamente ativo de Ritalina®, no intervalo QT/QTc foi avaliado em um estudo com 75 voluntários sadios. O prolongamento máximo significativo dos intervalos QTcF foi < 5 ms, e o limite superior no intervalo de confiança de 90% foi inferior a 10 ms para todas as comparações de tempo versus o placebo. Este é inferior ao limiar de preocupação clínica e nenhuma relação de resposta à exposição foi evidente.

Farmacocinética

- Absorção

Comprimidos: após administração oral, a substância ativa (cloridrato de metilfenidato) é rápida e quase completamente absorvida. Pelo extenso metabolismo de primeira passagem, sua biodisponibilidade absoluta foi de 22±8% para o d-enantiômero e 5±3% para o l-enantiômero. A ingestão com alimentos aumentou a Cmax (23%) e a AUC (15%) do metilfenidato, mas não teve efeito na absorção (os alimentos aumentam o pico de concentração plasmática ($C_{máx}$) em 23% e a área sob a curva concentração-tempo (AUC) em 15%). Concentrações plasmáticas máximas de aproximadamente 40 nmol/L (11 ng/mL) são obtidas em média 1 a 2 horas após a administração. As concentrações plasmáticas máximas variam acentuadamente entre os pacientes. A área sob a curva de concentração plasmática (AUC) e a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) são proporcionais à dose.

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

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

Ritalina® LA pode ser administrada com ou sem alimento. Não houve diferenças na biodisponibilidade da Ritalina® LA quando administrada com o café da manhã leve ou rico em gorduras, em comparação com a administração em jejum embora uma refeição rica em gordura tenha reduzido a Cmax2 em aproximadamente 25% e atrasado o Tmax1 em uma hora. Não há evidências de flutuação de dose na presença ou ausência de alimento.

Para pacientes incapazes de engolir a cápsula, o conteúdo pode ser espalhado em alimentos leves, como suco de maçã, e administrado (vide “Posologia e modo de usar”).

- Distribuição

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

A excreção de metilfenidato no leite materno foi observada em dois casos relatados onde a dose relativa infantil calculada foi ≤ 0,2% do peso ajustado à dose materna. Eventos adversos não foram observados em crianças (de 6 meses a 11 meses de idade).

- Biotransformação/metabolismo

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

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

Populações especiais
- Efeito da idade: não há diferenças aparentes na farmacocinética do metilfenidato entre crianças hiperativas e voluntários adultos sadios.
- Pacientes com insuficiência renal: dados de eliminação de pacientes com função renal normal sugerem que a excreção renal do metilfenidato inalterado dificilmente seria diminuída na presença de redução da função renal. Entretanto, a excreção renal do metabólito ácido alfa-fenil-2-piperidino acético pode ser reduzida.

Dados de segurança pré-clínicos
Toxicidade reprodutiva
- Fertilidade
O metilfenidato não alterou a fertilidade de camundongos machos ou fêmeas que foram alimentados com dietas contendo o medicamento em um estudo de 18 semanas contínuas de reprodução. O estudo foi conduzido em duas gerações de camundongos que receberam doses de até 160 mg/kg/dia de metilfenidato de forma contínua (cerca de 90 vezes maior do que a MRHD em mg/kg).

- Carcinogenicidade
Em um estudo de carcinogenicidade ao longo da vida realizado em camundongos B6C3F1, o metilfenidato causou um aumento de adenomas hepatocelulares (tumor benigno) e, somente em machos, levou a um aumento de hepatoblastomas (tumor maligno) em doses diárias de aproximadamente 60 mg/kg/dia, cerca de 35 vezes maior do que a dose máxima recomendada a humanos (MRHD) em mg/kg. Hepatoblastoma é um tipo de tumor maligno relativamente raro em roedor. Não houve um aumento generalizado no número de tumores hepáticos malignos. A cepa de camundongo utilizada é particularmente sensível ao desenvolvimento de tumores hepáticos. Pensa-se que os hepatoblastomas podem ser devido a mecanismos não genotóxicos, tais como aumento na proliferação de células hepáticas. Isto é consistente com o aumento do peso do fígado observado neste estudo de carcinogenicidade em ratos.
O metilfenidato não causou qualquer aumento de tumores durante o estudo F344 de carcinogenicidade realizado em ratos; a dose mais elevada utilizada foi de aproximadamente 45 mg/kg/dia (cerca de 26 vezes maior do que a MRHD em mg/kg).

- Genotoxicidade
Em um estudo com metilfenidato in vitro com uma cultura de células ovarianas de hamsters Chinês observou-se um aumento nas aberrações cromossômicas e na troca das cromátides-irmãs. No entanto, não se observou efeito de genotoxicidade em vários outros estudos, incluindo efeitos mutagênicos em três testes in vitro (teste de mutação reversa de Ames, teste de mutação progressiva de linfomas de camundongos, teste de aberração cromossômica de linfócitos humanos) e não houve evidência de efeitos clastogênicos ou aneugênicos em dois estudo in vivo de micronúcleo da medula óssea de camundongo, com doses superiores a 250 mg/kg. Foram usados em um destes estudos ratos B6C3F1 da mesma cepa que apresentou tumores hepáticos no bioensaio de câncer. Além disso, não houve potencial genotóxico como avaliado pela medição de mutações cII no fígado e nos micronúcleos em reticulócitos periféricos em ratos Big Blue, de micronúcleos em reticulócitos sanguíneo periférico, mutações HPRT e aberrações cromossômicas em linfócitos sanguíneos periféricos de macacos rhesus, mutações no locus pig-A em ratos adolescentes, frequência de reticulócitos de micronúcleos no sangue e danos no DNA nas células do sangue, cérebro e fígado de ratos machos adultos tratados durante 28 dias consecutivos, e através da medição de micronúcleos em eritrócitos sanguíneos periféricos de ratos.

- Toxicidade juvenil
Em um estudo convencional conduzido em ratos jovens, o metilfenidato foi administrado por via oral em doses de até 100 mg/kg/dia durante 9 semanas, começando no início do período pós-natal (dia 7 após o nascimento) e continuando até a maturidade sexual (semana 10 pós-natal). Quando os animais foram testados quando adultos (13-14 semanas pós-natal), foi observada uma diminuição da atividade locomotora espontânea em machos e fêmeas tratados previamente com 50 mg/kg/dia ou mais, e um deficit na aquisição de uma tarefa de aprendizagem especifica foi observado em fêmeas expostas a uma dose mais elevada de 100 mg/kg/dia (cerca de 58 vezes maior que a MRHD em mg/Kg). A relevância clínica destas descobertas é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ritalina® é contraindicada para pacientes com:

- Hipersensibilidade ao metilfenidato ou a qualquer excipiente;
- Ansiedade, tensão;
- Agitação;
- Hipertireoidismo;
- Distúrbios cardiovasculares pré-existentes incluindo hipertensão grave, angina, doença arterial oclusiva, insuficiência cardíaca, doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa, cardiomiopatias, infarto do miocárdio, arritmias que potencialmente ameaçam a vida e canalopatias (distúrbios causados por disfunção dos canais iônicos);
- Durante tratamento com inibidores de monoamino oxidase (MAO), ou dentro de no mínimo 2 semanas de descontinuação do tratamento, devido ao risco de crises hipertensivas (vide "Interações medicamentosas");
- Glaucoma;
- Feocromocitoma;
- Diagnóstico ou história familiar de síndrome de Tourette.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

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

Cardiovascular

- Anormalidades cardíacas estruturais pré-existentes ou outros problemas cardíacos graves: morte súbita foi relatada associada ao uso de estimulantes do sistema nervoso central em doses usuais em pacientes com anormalidades estruturais cardíacas ou outros problemas graves. Uma relação causal com medicamentos estimulantes não foi estabelecida, uma vez que algumas dessas condições por si só podem levar a um maior risco de morte súbita. Estimulantes, incluindo Ritalina® geralmente não devem ser usados em pacientes com anormalidades estruturais cardíacas conhecidas ou outros distúrbios cardíacos graves que possam elevar o risco de morte súbita devido aos efeitos simpatomiméticos de um fármaco estimulante. Antes de iniciar o tratamento com Ritalina®, os pacientes devem ser avaliados quanto aos distúrbios cardiovasculares pré-existentes e ao histórico familiar de morte súbita e arritmias ventriculares (vide "Posologia e modo de usar").

- Condições cardiovasculares: a Ritalina® é contraindicada em pacientes com hipertensão grave. A Ritalina® aumenta o batimento cardíaco e a pressão sanguínea sistólica e diastólica. Portanto, requer-se cautela no tratamento de pacientes cujas condições médicas submetidas possam estar conciliadas com o aumento da pressão sanguínea ou batimento cardíaco, por exemplo, àqueles com hipertensão pré-existente. Distúrbios cardiovasculares graves são contraindicados (vide "Contraindicações"). A pressão sanguínea deve ser monitorada em intervalos apropriados em todos os pacientes que recebem Ritalina®, especialmente aqueles com hipertensão. Pacientes que desenvolverem sintomas sugestivos de doença cardíaca durante o tratamento com Ritalina® devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca imediata.

- Abuso e eventos cardiovasculares: o abuso de estimulantes do sistema nervoso central, incluindo Ritalina®, pode estar associado com morte súbita e outros eventos adversos cardiovasculares sérios.

Cerebrovascular

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

Psiquiátrico

Comorbidade de distúrbios psiquiátricos em TDAH é comum e deve ser considerada na prescrição de estimulantes. Antes de iniciar o tratamento com Ritalina®, os pacientes devem ser avaliados quanto aos distúrbios psiquiátricos pré-existentes e ao histórico familiar de distúrbios psiquiátricos (vide "Posologia e modo de usar").

O tratamento do TDAH com estimulantes, incluindo Ritalina®, não deve ser iniciado em pacientes com psicoses agudas, mania aguda ou tendência suicida aguda. Estas condições agudas devem ser tratadas e controladas antes de se considerar o tratamento para TDAH.
Em casos de sintomas psiquiátricos emergentes ou exacerbação dos sintomas psiquiátricos pré-existentes, Ritalina® não deve ser administrada ao paciente a menos que o benefício supere o potencial de risco.
- **Sintomas psicóticos:** sintomas psicóticos, incluindo alucinações visuais e táteis ou mania foram relatados em pacientes que receberam doses usuais prescritas de estimulantes, incluindo Ritalina® (vide "Reações adversas"). Os médicos devem considerar a descontinuação do tratamento.
- **Comportamento agressivo:** agressividade emergente ou uma exacerbação da agressividade normal foram relatadas durante a terapia com estimulantes, incluindo a Ritalina®. Os médicos devem avaliar a necessidade do ajuste da posologia de tratamento em pacientes que apresentam estas mudanças comportamentais, tendo em mente que titulações de dose para cima ou para baixo podem ser apropriadas. A interrupção do tratamento pode ser considerada.
- **Tendência suicida:** pacientes e cuidadores devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar o agravamento clínico, comportamento ou pensamentos suicidas ou alterações incomuns no comportamento e procurar aconselhamento médico imediatamente se esses sintomas aparecerem.O médico deve iniciar o tratamento apropriado da condição psiquiátrica básica e considerar a possibilidade de descontinuação ou mudança do esquema de tratamento de TDAH.
- **Tiques:** a Ritalina® está associada ao aparecimento ou exacerbação de tiques motores ou verbais. A piora da síndrome de Tourette também foi relatada (vide "Reações adversas"). Antes do uso de metilfenidato para tratamento da TDAH, deve-se observar o histórico familiar e realizar uma avaliação clínica dos tiques ou síndrome de Tourette em pacientes. A Ritalina® é contraindicada em caso de diagnóstico ou história familiar de síndrome de Tourette (vide "Contraindicações"). Os pacientes devem ser regularmente monitorados em caso de emergência ou piora dos tiques durante o tratamento com Ritalina®.
- **Síndrome Serotoninérgica :** foi relatada síndrome serotoninérgica quando o metilfenidato foi coadministrado com fármacos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina (IRSNs). O uso concomitante de metilfenidato e fármacos serotoninérgicos não é recomendado, uma vez que pode levar ao desenvolvimento de síndrome serotoninérgica. Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, delirium e coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão sanguínea lábil, tontura, diaforese, rubor, hipertermia), sintomas neuromusculares (por exemplo, tremores, rigidez, mioclonia, hiperreflexia, incoordenação), convulsões e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômitos e diarreias). O reconhecimento imediato destes sinstomas é importante para que o tratamento com metilfenidato e fármacos serotoninérgicos possa ser imediatamente descontinuado e instituído um tratamento adequado (vide "Interações Medicamentosas").
- **Glaucoma agudo de ângulo fechado:** Houve relatos de glaucoma agudo de ângulo fechado associado ao tratamento com metilfenidato. Embora o mecanismo não seja claro, os doentes tratados com Ritalina® considerados com risco de glaucoma agudo de ângulo fechado (por exemplo, doentes com hipermetropia significativa) devem ser avaliados por um oftalmologista.

- **Aumento da pressão intraocular e glaucoma:** Houve relatos de elevação da pressão intraocular (PIO) e glaucoma (incluindo glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de ângulo fechado) associados ao tratamento com metilfenidato (ver seção 7 Reações adversas medicamentosas). Recomenda-se um acompanhamento próximo dos doentes tratados com Ritalina® com antecedentes de aumento anormal da PIO ou glaucoma.

Priapismo
Foram notificadas ereções prolongadas e dolorosas, que por vezes requerem intervenções cirúrgicas, com medicamentos contendo metilfenidato tanto em pacientes adultos como pediátricos. O priapismo se desenvolveu geralmente após algum tempo sob a droga, geralmente subsequentes a um aumento de dose. O priapismo também foi relatado durante um período de retirada de dose (férias medicamentosas ou durante descontinuação). Pacientes que desenvolvem ereções anormais ou frequentes e dolorosas, devem procurar atendimento médico imediato.

Retardo do crescimento
Tem sido relatada uma moderada redução no ganho de peso e um leve retardo no crescimento com o uso prolongado de estimulantes, incluindo Ritalina®, em crianças (vide "Reações adversas"). O crescimento deve ser monitorado de acordo com a necessidade clínica durante o tratamento com Ritalina® e pacientes que não estão crescendo, ganhando altura ou peso como o esperado, podem ter a necessidade de interrupção do tratamento.

Convulsões
Ritalina® deve ser usada com cautela em pacientes com epilepsia, já que a experiência clínica tem demonstrado que o medicamento pode causar um leve aumento na frequência das crises, em alguns destes pacientes. Se a frequência das crises aumentar, Ritalina® deve ser descontinuada.

Abuso do medicamento e dependência

O abuso crônico de Ritalina® pode conduzir à tolerância acentuada e dependência psicológica em graus variados de comportamentos anormais. Episódios de psicose franca podem ocorrer, especialmente com o abuso por via parenteral. Os dados clínicos indicam que as crianças que receberam Ritalina® não possuem maior probabilidade de dependência de medicamentos em relação aos adolescentes ou adultos.
Recomenda-se cautela em pacientes emocionalmente instáveis, tais como aqueles com história de dependência à drogas ou alcoolismo, pois eles podem aumentar a dose por iniciativa própria.

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

Efeitos hematológicos
Os dados de segurança e eficácia a longo prazo da Ritalina® não são completamente conhecidos. Consequentemente, os pacientes que necessitam de terapia a longo prazo devem ser cuidadosamente monitorados e submetidos, periodicamente, à contagem completa e diferencial de células sanguíneas e de plaquetas. No caso de distúrbios hematológicos, deve-se considerar uma intervenção médica apropriada (vide "Reações adversas").

Pacientes pediátricos (abaixo de 6 anos)
A Ritalina® não deve ser utilizada em crianças com menos de 6 anos de idade, uma vez que a segurança e a eficácia nessa faixa etária não foram estabelecidas.

Atenção diabéticos: Ritalina® LA contém açúcar.

Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo
Gravidez
Sumário de risco
Não existe experiência suficiente com o uso de metilfenidato em mulheres grávidas. Ritalina® não deve ser administrada a gestantes, a menos que o benefício potencial supere o risco ao feto. O metilfenidato é potencialmente teratogênico em coelhos.
Este medicamento pertence à categoria C de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Dados em animais
O metilfenidato é considerado possivelmente teratogênico em coelhos. Espinha bífida com má rotação nos membros posteriores foi observada em duas diferentes ninhadas em que foi administrada dose de 200 mg/kg/dia. A exposição (AUC) nesta dose foi aproximadamente 5,1 vezes maior do que a exposição extrapolada da dose máxima recomendada humana (MRHD). Em exposição a uma dose inferior seguinte, de 0,7 vezes a exposição extrapolada da MRHD, não foi encontrada espinha bífida. Um segundo estudo foi conduzido com uma dose alta de 300 mg/kg, o qual foi considerado maternalmente tóxico. Nenhuma espinha bífida foi verificada em 12 ninhadas (92 fetos) sobreviventes. A exposição (AUC) a 300 mg/kg foi de 7,5 vezes a exposição extrapolada na MRHD.
O metilfenidato não é teratogênico em ratos. Toxicidade no desenvolvimento fetal foi observada em uma dose alta de 75 mg/kg (20,9 vezes maior que a exposição (AUC) na MRHD) e consistiu de um aumento em instância de fetos com ossificação retardada do crânio e do hioide tão bem quanto de fetos com a costela supernumerária curta.
Quando o metilfenidato foi administrado em ratos durante a gravidez e lactação, em doses de até 45 mg/kg/dia (cerca de 26 vezes maior do que a MRHD em mg/kg), o ganho de peso corporal da prole foi diminuído com a dose mais elevada, mas não foram observados outros efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal.

Lactação
Sumário de risco
Relatos de casos demonstraram que o metilfenidato foi distribuído no leite materno atingindo uma razão leite/plasma de aproximadamente 2,5 (vide "Características farmacológicas").
Uma decisão deve ser tomada a respeito da interrupção da amamentação ou do tratamento com Ritalina®, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Não existem dados para apoiar as recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar.

Infertilidade
Não existem dados disponíveis sobre o efeito do metilfenidato na fertilidade em humanos. O metilfenidato não alterou a fertilidade em camundongos machos ou fêmeas (vide "Dados de segurança pré-clínicos").

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas
A Ritalina® pode causar tontura, sonolência, visão embaçada, alucinações ou outros efeitos adversos do SNC (vide "Reações adversas"). Os pacientes que apresentarem esses efeitos devem evitar dirigir, operar máquinas ou envolver-se em outras atividades de risco.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

- Medicamentos anti-hipertensivos
A Ritalina® pode diminuir a efetividade do medicamento utilizado para o tratamento da hipertensão.

- Uso com medicamentos que elevam a pressão sanguínea
A Ritalina® deve ser utilizada com cautela em pacientes tratados com medicamentos que aumentam a pressão sanguínea (vide "Advertências e precauções - Condições cerebrovasculares").
Devido à possibilidade de crises hipertensivas, a Ritalina® é contraindicada em pacientes tratados (atualmente ou que já fazem uso há 2 semanas) com inibidores da MAO (vide "Contraindicações").

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

- Uso com anestésicos
Há o risco de aumento repentino na pressão sanguínea e frequência cardíaca durante cirurgias. Se uma cirurgia está planejada, Ritalina® não deve ser tomada no dia da cirurgia.

- Uso com agonistas alfa-2 de ação central (ex.: clonidina)
Eventos adversos sérios incluindo morte súbita foram relatados no uso concomitante com clonidina, apesar de não haver relações causais estabelecidas com a combinação.

- Uso com medicamentos dopaminérgicos
Como um inibidor da recaptação da dopamina, a Ritalina® pode estar associada com interações farmacodinâmicas quando coadministrada com agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos (incluindo DOPA e antidepressivos tricíclicos) assim como os antagonistas dopaminérgicos (antipsicóticos, por ex.: haloperidol). ~

- Uso com antipsicóticos
O uso concomitante de Ritalina® com antipsicóticos não é recomendada devido ao seu mecanismo de ação contrário. Se após avaliação médica a combinação for considerada necessária, o monitoramento de sintomas extrapiramidais (SEP) é recomendado, pois o uso concomitante de metilfenidato com antipsicóticos pode aumentar o risco de SEP quando há uma mudança (aumento ou diminuição) na dosagem de um ou ambos medicamentos.

- Uso de fármacos serotoninérgicos
O uso concomitante de metilfenidato e fármacos serotoninérgicos não é recomendado, uma vez que pode levar ao desenvolvimento da síndrome serotoninérgica (vide "Advertências e Precauções"). Foi demonstrado que metilfenidato aumenta a serotonina e norepinefrina extracelular e aparenta ter um fraco potencial de ligação em transportadores de serotonina.

Interações farmacocinéticas
A Ritalina® não é metabolizada pelo citocromo P450 em extensão clinicamente relevante. Não se espera que indutores ou inibidores do citocromo P450 tenham qualquer impacto importante na farmacocinética da Ritalina®. Inversamente, o d- e l-enantiômeros do metilfenidato na Ritalina® não inibem de forma relevante o citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.
A coadministração de Ritalina® não aumenta a concentração plasmática do substrato da desipramina CYP2D6.
Estudos de caso sugerem um potencial de interação de Ritalina® com anticoagulantes cumarínicos, alguns anticonvulsivantes (ex.: fenobarbital, fenitoína, primidona), fenilbutazona e antidepressivos tricíclicos, mas as interações farmacocinéticas não foram confirmadas quando maiores quantidades de amostras foram analisadas. Pode ser necessária a redução da dose desses medicamentos.
Uma interação com o anticoagulante etilbiscoumacetato em 4 pacientes não foi confirmada em um estudo subsequente com uma amostra maior (n=12).
Não foram realizados outros estudos de interações específicas medicamento-medicamento com Ritalina® in vivo.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ritalina®: os comprimidos devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação. O comprimido pode ser dividido em doses iguais. Caso seja necessário partir o comprimido para ajuste de dose, as metades poderão ser armazenadas e consumidas em até 24 horas.

Ritalina® LA: as cápsulas devem ser conservadas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC). Proteger da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Não remover o dessecante.
Após aberto, válido por 30 dias.

Características:
Ritalina: comprimido branco, redondo, plano, com bordas chanfradas e com gravação "A/B" com ruptura mediana em um lado e "CG" no outro.
Ritalina® LA 10 mg: cápsula gelatinosa dura, tampa marrom opaca, corpo branco e com gravação "NVR" radialmente em tinta bege na tampa em um lado e "R10" em bege no outro.
Ritalina® LA 20 mg: cápsula gelatinosa dura, branca opaca e com gravação "NVR" em castanho em um lado e "R20" em tinta bege no outro.
Ritalina® LA 30 mg: cápsula gelatinosa dura, amarela opaca e com gravação "NVR" em castanho em um lado e "R30" em tinta bege no outro.
Ritalina® LA 40 mg: cápsula gelatinosa dura, marrom opaca e com gravação "NVR" em tinta bege em um lado e "R40" em tinta bege no outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

- Recomendações gerais

Comprimidos: podem ser tomados com ou sem alimentos (vide "Características farmacológicas").
Cápsulas de liberação modificada e/ou seu conteúdo não devem ser triturados, mastigados ou divididos. As cápsulas de Ritalina® LA podem ser administradas com ou sem alimento. Elas podem ser engolidas inteiras ou alternativamente, podem ser administradas espalhando o seu conteúdo sobre uma pequena quantidade de alimento (vide as instruções específicas abaixo).

- Administração das cápsulas de Ritalina® LA espalhando o seu conteúdo sobre o alimento

As cápsulas podem ser cuidadosamente abertas e o seu conteúdo espalhado sobre um alimento leve (por exemplo, suco de maçã). O alimento não deve estar quente, pois isso pode afetar a propriedade de liberação controlada da formulação. A mistura do medicamento com o alimento deve ser consumida imediata e totalmente. O medicamento e o alimento não devem ser guardados para consumo futuro.
Ritalina® LA, administrada como dose única, permite uma exposição total (AUC) de metilfenidato comparável à mesma dose total de Ritalina® (comprimidos) administrada 2 vezes ao dia.

Posologia

A dose de Ritalina® deve ser individualizada de acordo com as necessidades e respostas clínicas dos pacientes.
No tratamento do TDAH, procura-se adaptar a administração do medicamento aos períodos de maiores dificuldades escolares, comportamentais ou sociais para o paciente.
A Ritalina® deve ser iniciada com doses menores, com incrementos em intervalos semanais.
Doses diárias acima de 60 mg não são recomendadas para o tratamento da narcolepsia ou do TDAH em crianças.
Doses diárias acima de 80 mg não são recomendadas para o tratamento de TDAH em adultos.
Se não for observada melhora dos sintomas posterior à titulação da dose após o período de um mês, o medicamento deve ser descontinuado.
Se os sintomas se agravarem ou ocorrerem outras reações adversas, a dosagem deverá ser reduzida ou, se necessário, pode-se descontinuar o medicamento.
Se o efeito do medicamento se dissipar muito cedo ao cair da noite, poderá ocorrer um retorno dos distúrbios comportamentais e/ou dificuldade para dormir. Uma pequena dose do comprimido de Ritalina®, ao anoitecer, poderá ajudar a resolver o problema.

- Avaliação pré-tratamento
Antes de iniciar o tratamento com Ritalina®, os pacientes devem ser avaliados quanto aos distúrbios cardiovasculares e psiquiátricos pré-existentes e ao histórico familiar de morte súbita, arritmias ventriculares e distúrbios psiquiátricos. Peso e altura também devem ser medidos antes de iniciar o tratamento e documentados em um gráfico de crescimento (vide "Contraindicações" e "Advertências e precauções").

- Avaliação periódica do tratamento de TDAH
O tratamento medicamentoso não precisa ser indefinido. O médico deve periodicamente reavaliar o tratamento em períodos sem a medicação para avaliar o funcionamento do paciente sem a farmacoterapia. A melhora pode ser mantida, quando o fármaco é descontinuado temporária ou permanentemente.
Quando usado em crianças com TDAH, o tratamento pode, geralmente, ser descontinuado durante ou após a puberdade.

TDAH:
- Crianças e adolescentes (6 anos de idade ou acima):
Comprimidos: iniciar com 5 mg, 1 ou 2 vezes ao dia (por ex.: no café da manhã e no almoço), com incrementos semanais de 5 a 10 mg. A dosagem diária total deve ser administrada em doses divididas.
Cápsulas de liberação modificada: é destinada à administração oral, uma vez ao dia, pela manhã. A dose inicial de Ritalina® LA recomendada é de 20 mg. Quando, a critério médico, uma dose inicial menor está indicada, os pacientes podem iniciar o tratamento com Ritalina® LA 10 mg.

Uma dose diária máxima de 60 mg não deve ser excedida.

- Adultos
Ritalina® LA deve ser administrada uma vez ao dia.
Pacientes que ainda não fazem tratamento com metilfenidato: a dose inicial recomendada de Ritalina® LA é de 20 mg uma vez ao dia.
Pacientes que já fazem tratamento com metilfenidato: o tratamento pode ser continuado com a mesma dose diária. Se o paciente foi previamente tratado com uma formulação de liberação imediata, uma conversão a uma dose recomendada adequada de Ritalina® LA deve ser feita.
Uma dose diária máxima de 80 mg não deve ser excedida.
Não é recomendada nenhuma diferença na dosagem entre pacientes adultos do sexo feminino e masculino (vide "Resultados de eficácia").
Transferência de pacientes para o tratamento com Ritalina® LA
A dose recomendada de Ritalina® LA deve ser igual à dose diária total da formulação de liberação imediata, não excedendo uma dose total de 60 mg em crianças e 80 mg em adultos. Um exemplo para pacientes em tratamento com uma formulação de liberação imediata de metilfenidato é apresentado abaixo:

Tabela 4: Dose diária recomendada ao transferir pacientes para o tratamento com Ritalina® LA

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

Para outros regimes posológicos de metilfenidato, o julgamento clínico deve ser utilizado quando se seleciona a dose inicial. A dosagem de Ritalina® LA pode ser ajustada em intervalos semanais com incrementos de 10 mg para crianças e 20 mg para adultos. Não se recomenda uma dose diária superior a 60 mg em crianças e 80 mg em adultos.

Narcolepsia:
Apenas a Ritalina® é aprovada no tratamento da narcolepsia em adultos.
A dose média diária é de 20 a 30 mg, administrada em 2 a 3 doses divididas.
Alguns pacientes podem necessitar de 40 a 60 mg diários, enquanto para outros, 10 a 15 mg diários serão adequados. Em pacientes com dificuldade para dormir, se a medicação for administrada ao final do dia, devem tomar a última dose antes das 18 horas.
Uma dose diária máxima de 60 mg não deve ser excedida.

Populações especiais
- Insuficiência renal
Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal (vide "Características farmacológicas").

- Insuficiência hepática
Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática (vide "Características farmacológicas").

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
Não foram realizados estudos em pacientes com mais de 60 anos de idade (vide "Características farmacológicas").

Ritalina® (comprimidos): este medicamento não deve ser mastigado.
Ritalina® LA (cápsulas de liberação modificada): este medicamento não deve ser aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O nervosismo e a insônia são reações adversas muito comuns que ocorrem no início do tratamento com Ritalina®, mas podem usualmente ser controladas pela redução da dose e/ou pela omissão da dose da tarde ou da noite.
A diminuição de apetite é também muito comum, mas geralmente transitória. Dor abdominal, náusea e vômito são comuns a muito comuns, ocorrendo usualmente no início do tratamento e podem ser aliviadas pela alimentação concomitante.

Tabulação das reações adversas
As reações adversas (Tabela 5) estão classificadas pelo sistema de classe de órgão MedDRA. Dentro de cada sistema de classe de órgão as reações adversas estão relacionadas pela frequência, iniciando-se pelas mais frequentes. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente de cada reação adversa está baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comuns $\geq$ 1/10; comuns $\geq$ 1/100 a < 1/10; incomuns $\geq$ 1/1000 a < 1/100; raras $\geq$ 1/10000 a < 1/1000; muito raras < 1/10000.

Tabela 5 - Reações adversas relatadas com o uso de Ritalina® em estudos clínicos, relatos espontâneos e na literatura

Infecções e infestações	
Muito comum	Nasofaringite*.
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Muito raras	Leucopenia, trombocitopenia, anemia.
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raras	Reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema*** e anafilaxia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Muito comum	Diminuição do apetite**.
Rara	Redução moderada do ganho de peso durante uso prolongado em crianças.
Distúrbios psiquiátricos	
Muito comuns	Nervosismo, insônia.
Comuns	Ansiedade*, inquietação*, distúrbio do sono*; agitação*, depressão, agressão, bruxismo.
Muito raras	Hiperatividade, psicose (algumas vezes com alucinações visuais e táteis), humor depressivo transitório.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns	Discinesia, tremor*, cefaleia, sonolência, tontura.
Muito raras	Convulsões, movimentos coreoatetoides, tiques ou exacerbação de tiques pré-existentes e síndrome de Tourette, distúrbios cerebrovasculares incluindo vasculite, hemorragias cerebrais e acidentes cerebrovasculares.
Distúrbios visuais	
Raras	Dificuldades de acomodação da visão e visão embaçada.
Distúrbios cardíacos	
Comuns	Taquicardia, palpitação, arritmias, alterações da pressão arterial e do ritmo cardíaco (geralmente aumentado).
Rara	Angina pectoris.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comum	Tosse*.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comuns	Náusea**, boca seca**.
Comuns	Dor abdominal, vômito, dispepsia*, dor de dente*.
Distúrbios hepatobiliares	
Muito raras	Função hepática anormal, estendendo-se desde um aumento de transaminase até um coma hepático.
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Comuns	Rash (erupção cutânea), prurido, urticária, febre, queda de cabelo, hiperidrose*.
Muito raras	Púrpura trombocitopênica, dermatite esfoliativa e eritema multiforme.

Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conjuntivo	
Comum	Artralgia.
Incomum	Trismo*
Muito raras	Cãimbras musculares.
Distúrbios gerais e reações no local da administração	
Comum	Sentir-se nervoso*.
Rara	Leve retardamento do crescimento durante o uso prolongado em crianças.
Laboratorial	
Comum	Diminuição do peso*.
Distúrbios vasculares	
Comuns	fenômeno de Raynaud **, sensação de frio em extremidades do corpo **

*Reações adversas relatadas em estudos clínicos realizados com Ritalina® LA em pacientes adultos para o tratamento para TDAH.
**A frequência relatada das reações adversas foi baseada na frequência observada em estudos clínicos em pacientes adultos para o tratamento de TDAH que foi maior do que relatado anteriormente em crianças.
*** Inclui edema angioneurótico.

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

Reações adversas a partir de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)
As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com Ritalina® através de relatos de casos espontâneos e casos publicados na literatura. Uma vez que estas reações são voluntariamente relatadas a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de uma forma confiável a sua frequência, que é, portanto, classificada como desconhecida. As reações adversas ao medicamento são listadas de acordo com o sistema de classe de órgão no MedDRA. Dentro de cada sistema de classe de órgão, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6 – Reações adversas a partir de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios hematológicos e linfáticos
Pancitopenia
Distúrbios psiquiátricos
Disfemia, ideação ou tentativa suicida (incluindo suicídio completo), irritabilidade, instabilidade emocional, comportamento ou pensamento anormais, raiva, humor alterado, flutuações do humor, hipervigilância, mania, desorientação, alteração da libido[1], apatia, estereotipia[2], alteração na atenção sustentada[3], estado de confusão, abuso de drogas[4] e dependência de drogas[4]
Distúrbios do sistema nervoso:
Deficit neurológico isquêmico reversível, enxaqueca
Distúrbios visuais
diplopia, midríase, distúrbios visuais[5]
Distúrbios do ouvido e do labirinto
Edema auricular[6]
Distúrbios cardíacos
Parada cardíaca, infarto do miocárdio.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais
Dor faringolaríngea[7], dispneia
Distúrbios gastrintestinais
diarreia, constipação.
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Eritema, eritema fixo[8]
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos
Mialgia, contração muscular esporádica, trismo
Distúrbios renais e urinários
Enurese
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário
Priapismo, disfunção erétil, ginecomastia
Distúrbios gerais e condições do local de administração

Dor no peito, fadiga
Laboratoriais
Aumento da pressão intraocular

[1] Inclui diminuição da libido
[2] Inclui comportamentos repetitivos
[3] Inclui concentração excessiva e hiperfoco
[4] Foram descritos casos de abuso e dependência, mais frequentemente com formulações de liberação imediata
[5] Inclui perturbação visual
[6] Relacionado a reações de hipersensibilidade
[7] Inclui dor faringolaríngea
[8] Inclui erupção medicamentosa fixa

Reações adversas adicionais relatadas com outros produtos contendo metilfenidato
A lista abaixo mostra reações adversas não listadas para Ritalina® (vide Tabela 5) que foram relatadas com outros produtos contendo metilfenidato, baseado em dados de estudos clínicos e relatos espontâneos na pós-comercialização:

Distúrbios renais e urinários: hematúria.
Distúrbios gerais e condições do local de administração: morte cardíaca súbita.
Laboratoriais: sopro cardíaco.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Procedimento
Nos casos de superdose, os médicos devem se lembrar de que a segunda liberação de metilfenidato da Ritalina® LA (cápsulas de liberação modificada de cloridrato de metilfenidato) ocorre aproximadamente quatro horas depois da administração.
O procedimento no tratamento consiste na aplicação de medidas de suporte e o tratamento sintomático dos eventos de risco à vida, por ex.: crises hipertensivas, arritmias cardíacas, convulsões. Para a orientação mais atual do tratamento dos sintomas da superdose, o responsável deve consultar um Centro de Controle de Intoxicações certificado ou publicação toxicológica atualizada.
Medidas de suporte incluem prevenir o paciente contra a autoagressão e protegê-lo dos estímulos externos, que poderiam aumentar a hiperestimulação já presente. Se a superdose for oral e o paciente estiver consciente, o conteúdo gástrico deve ser esvaziado por indução de vômito, seguido da administração de carvão ativado. Lavagem gástrica com proteção do canal de ventilação é necessária em pacientes hiperativos ou inconscientes, ou aqueles com a respiração debilitada. Deve ser ministrado cuidado intensivo para manter adequadas a circulação e as trocas respiratórias; procedimentos de resfriamento externo podem ser necessários para reduzir a hipertermia.
Não foi estabelecida a eficácia da diálise peritoneal ou da hemodiálise para se tratar a superdose de Ritalina®. A experiência clínica com superdose aguda é limitada. Os pacientes que receberam doses mais elevadas do que as recomendadas devem ser cuidadosamente monitorados. Em caso de superdose levando à hipocalcemia clinicamente significativa, a reversão pode ser alcançada com a administração oral de suplementos de cálcio e/ou de uma infusão de gluconato de cálcio.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.0080

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Registrado e importado por:
Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Ritalina® (comprimidos)
Fabricado por: Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

Ritalina® LA (cápsula dura de liberação modificada)
Fabricado por: Societal CDMO Gainesville, LLC - Gainesville - EUA
Embalado por: Packaging Coordinators Inc. - Philadelphia - EUA

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/11/2023.

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

CDS 30.10.23
2023-PSB/GLC-1371-s
VPS19

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
13/12/13	1051138/13-5	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/12/2013	1051138/13-5	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/12/2013	NA	VP1	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							NA	VP1	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							NA	VPS1	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
06/02/14	0095479/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/02/2014	0095479/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/02/2014	- Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP2	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30

							- Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS2	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
13/02/14	0162476/14-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/02/2014	0162476/14-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/02/2014	- Dizeres Legais	VP3	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- Dizeres Legais	VP3	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Dizeres Legais	VPS3	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
08/10/14	0901190/14-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/10/2014	0897757/14-7	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Local de Embalagem Primária	02/10/2014	- Dizeres Legais	VP4	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Dizeres Legais	VPS4	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
16/01/15	0042535/15-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/11/14	1038556/14-8	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.	22/12/14	- Dizeres Legais	VP4	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- Dizeres Legais	VPS5	- 10 MG COM CT BL AL AL X 20 - 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB

									MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
22/07/15	0647222/15-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/07/15	0647222/15-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/07/15	- Apresentações	VP5	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
22/07/15	0647222/15-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/06/15	0564862/15-9	MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	25/06/15	- Dizeres Legais	VP5	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
22/07/15	0647222/15-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/06/15	0564862/15-9	MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	25/06/15	- Apresentações - Dizeres Legais	VPS6	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
31/08/16	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/08/16	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/08/16	NA	VP5	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							NA	VP5	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							NA	VPS6	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30

01/02/17	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/02/17	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/02/17	- O que devo saber antes de usar este medicamento? -Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP6	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- O que devo saber antes de usar este medicamento? -Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP6	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Advertências e precauções; - Interações medicamentosas; - Reações adversas;	VPS7	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
14/08/17	1704439/17-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/08/17	1704439/17-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/08/17	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?	VP7	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- O que devo saber antes de usar este medicamento? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?	VP7	-10 MG CAP GEL DURA C/MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 -20 MG CAP GEL DURA C/MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 -30 MG CAP GEL DURA C/MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 -40 MG CAP GEL DURA C/MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Características farmacológicas - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Superdose	VPS8	-10 MG COM CT BL AL AL X 30 -10 MG COM CT BL AL AL X 60 -10 MG CAP GEL DURA C/MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 -20 MG CAP GEL DURA C/MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 -30 MG CAP GEL DURA C/MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 -40 MG CAP GEL DURA C/MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
26/06/19	0561483/19-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/11/18	1095930/18-1	RDC 73/2016- Novo – Ampliação do prazo de validade do medicamento	27/05/19	- NA	VP7	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30
							- NA	VPS9	- 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- Composição - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP8	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Composição - Cuidados de armazenamento do medicamento - Reações Adversas	VPS9	

04/11/19	2689304/19-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/11/19	2689304/19-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/11/19	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP8	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30
							- Reações adversas	VPS10	- 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP9	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Reações adversas	VPS10	
17/12/19	3485337/19-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/05/19	0487859/19-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	18/11/19	- NA	VP8	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30
							- Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS11	- 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- NA	VP9	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							-NA	VPS11	
19/02/20	0515132205	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/02/20	0515132205	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/02/20	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP9	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS12	- 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP10	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS12	
31/03/21	1241118213	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/03/21	1241118213	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/03/21	- Posologia e modo de usar	VPS13	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Reações adversas		
03/09/21	3481518218	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/09/21	3481518218	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/09/21	- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP10	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- NA	VP10	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30

							- Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS14	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
12/01/2022	0156061228	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/01/2022	0156061228	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/01/2022	- NA	VP10	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- NA	VP10	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Interações medicamentosas	VPS15	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
20/04/2022	2479692221	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/04/2022	2479692221	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/04/2022	- Composição	VP11	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- Composição	VP11	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Composição	VPS16	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
14/12/2022	5052081227	MEDICAMENTO NOVO -	03/09/2020	2980718/20-2	11315 - Alteração de	22/11/2022	- NA	VP11	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF		- NA	VP11	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							-Resultados de eficácia -Características farmacológicas - Dizeres legais – Correção editorial	VPS17	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
28/04/2023	0431708231	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2023	0347466236	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	06/04/2023	- NA	VP11	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60
							- Dizeres legais	VP12	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Dizeres legais	VPS18	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
29/11/2023	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/11/2023	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/11/2023	- Composição - Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP12	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60

							- Apresentações (*editorial*) - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP13	- 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30
							- Apresentações (*editorial*) - Composição - Indicações - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Cuidados de armazenamento do medicamento - Reações adversas - Dizeres legais (*editorial*)	VPS19	- 10 MG COM CT BL AL AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL AL X 60 - 10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 30 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30 - 40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS x 30