cloridrato de metilfenidato

MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Comprimido

10 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
cloridrato de metilfenidato
"Medicamento Genérico, Lei n°. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES
Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 30 ou 60 unidades.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
cloridrato de metilfenidato*.....10 mg
excipiente** q.s.p.....1 com
* equivalente a 8,648 mg de metilfenidato.
**celulose microcristalina, lactose monoidratada, fosfato de cálcio tribásico, talco e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- **Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)**

O TDAH era anteriormente conhecido como distúrbio de déficit de atenção ou disfunção cerebral mínima. Outros termos utilizados para descrever essa síndrome comportamental incluem: distúrbio hipercinético, lesão cerebral mínima, disfunção cerebral mínima, disfunção cerebral menor e síndrome psicorgânica dos pacientes. O cloridrato de metilfenidato é indicado 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, déficit de atenção, hiperatividade, labilidade emocional e impulsividade. O diagnóstico deve ser feito de acordo com o critério DSM-IV ou com as normas na CID-10. Os sinais neurológicos não localizáveis (fracos), a deficiência de aprendizado e EEG anormal podem ou não estar presentes e um diagnóstico de disfunção do sistema nervoso central pode ou não ser assegurado.

Considerações especiais sobre o diagnóstico de TDAH 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 déficit de atenção, distractibilidade, labilidade emocional, impulsividade, hiperatividade moderada a grave, sinais neurológicos menores e EEG anormal. O aprendizado pode ou não estar prejudicado. O diagnóstico deve ser baseado na história e avaliação completas da criança e não apenas na presença de uma ou mais dessas características. O tratamento medicamentoso não é indicado para todas as crianças com 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 préexistência 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 o cloridrato de metilfenidato é indicado 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

O cloridrato de metilfenidato tem sido usado 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 o cloridrato de metilfenidato melhora significativamente a sonolência diurna e cataplexia [6-10].

Crianças com TDAH

O cloridrato de metilfenidato foi avaliado 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 Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) receberam uma dose única de manhã de cloridrato de metilfenidato 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 do cloridrato de metilfenidato ($p < 0,0001$). Um efeito estatisticamente significativo no tratamento para o cloridrato de metilfenidato 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)

	cloridrato de metilfenidato		**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

O cloridrato de metilfenidato foi avaliado 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 [1314]:

1) Confirmar o intervalo clinicamente eficaz e seguro de dose de cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato (40, 60 ou 80 mg /dia) durante um período de 5 semanas (Período 2).

2) Avaliar a manutenção do efeito de cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato 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 de cloridrato de metilfenidato 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 de cloridrato de metilfenidato 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

		cloridrato de metilfenidato 40 mg	cloridrato de metilfenidato 60 mg	cloridrato de metilfenidato 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 de cloridrato de metilfenidato foi avaliada pela medição da porcentagem de falha do tratamento com o cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato 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 o cloridrato de metilfenidato.

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

			cloridrato de metilfenidato vs placebo	
	cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato 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 o cloridrato de metilfenidato 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 o cloridrato de metilfenidato.
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 cloridrato de metilfenidato a longo prazo em pacientes adultos foi avaliada em um estudo de extensão aberto, de 26 semanas, com o cloridrato de metilfenidato em 298 pacientes adultos com TDAH (RIT124D2302E1). Somando todos os pacientes em ambos os estudos, um total de 354 pacientes receberam o cloridrato de metilfenidato continuamente por mais de 6 meses e 136 pacientes, por mais de 12 meses.

O perfil de segurança do cloridrato de metilfenidato 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 o cloridrato de metilfenidato 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 o cloridrato de metilfenidato 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 171-173
12. 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 de 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
Este medicamento é um composto racêmico que consiste de uma mistura 1:1 de d-metilfenidato e lmetilfenidato.
O cloridrato de metilfenidato é um fraco estimulante do sistema nervoso central, com efeitos mais evidentes sobre as atividades mentais do que nas ações motoras. Seu mecanismo de ação no homem ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que seu efeito estimulante seja devido a uma inibição da recaptação de dopamina no estriado, sem disparar a liberação de dopamina.
O mecanismo pelo qual o cloridrato de metilfenidato 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 do medicamento, 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 taxa de absorção (os alimentos aumentam o pico de concentração plasmática (Cmáx) em 23% e a área sob a curva concentraçãotempo (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 (Cmáx) são proporcionais à dose.

- 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 déficit na aquisição de uma tarefa de aprendizagem específica 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
O cloridrato de metilfenidato é contraindicado 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 monoamina 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 cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato usualmente não é indicado.

Estimulantes, incluindo não farmacoterapêuticos (por exemplo, bebidas energéticas, cafeína) devem ser usados com cautela em pacientes durante o tratamento com cloridrato de metilfenidato.

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 cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato, 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:** o cloridrato de metilfenidato é contraindicado em pacientes com hipertensão grave. O cloridrato de metilfenidato aumenta o batimento cardíaco e a pressão sanguínea sistólica e diastólica. Portanto, requer-se cautela no tratamento de pacientes cujas condições médicas subjacentes possam ser comprometidas por aumento da pressão arterial ou da frequência cardíaca, 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 cloridrato de metilfenidato, especialmente aqueles com hipertensão. Pacientes que desenvolverem sintomas sugestivos de doença cardíaca durante o tratamento com cloridrato de metilfenidato devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca imediata.

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

Cerebrovascular

- **Condições cerebrovasculares:** pacientes com anormalidades no sistema nervoso central (SNC) préexistentes, por exemplo, aneurisma cerebral e/ou outras anormalidades vasculares como vasculite ou acidente vascular cerebral pré-existente, não devem ser tratados com cloridrato de metilfenidato. 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 cloridrato de metilfenidato (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 cloridrato de metilfenidato, 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 cloridrato de metilfenidato, 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, cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato (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 o cloridrato de metilfenidato. 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:** o cloridrato de metilfenidato está associado 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.
O cloridrato de metilfenidato é contraindicado 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 cloridrato de metilfenidato.

- **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 sintomas 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 cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato, em crianças (vide "Reações adversas"). O crescimento deve ser monitorado de acordo com a necessidade clínica durante o tratamento com cloridrato de metilfenidato e pacientes que não estão crescendo, ganhando altura ou peso como o esperado, podem ter a necessidade de interrupção do tratamento.

Convulsões
O cloridrato de metilfenidato deve ser usado com cautela em pacientes com epilepsia, já que a experiência clínica tem demonstrado que o medicamento pode causar um leve aumento na frequência das crises, em alguns destes pacientes. Se a frequência das crises aumentar, o cloridrato de metilfenidato deve ser descontinuado.

Abuso do medicamento e dependência
O abuso crônico de cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato 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 de cloridrato de metilfenidato 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)
O cloridrato de metilfenidato não deve ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade, uma vez que a segurança e a eficácia nessa faixa etária não foram estabelecidas.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido

Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo -
Gravidez
Sumário de risco
Não existe experiência suficiente com o uso de metilfenidato em mulheres grávidas. O cloridrato de metilfenidato não deve ser administrado 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 cloridrato de metilfenidato, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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
O cloridrato de metilfenidato 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.
O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.
Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

- Medicamentos anti-hipertensivos
O cloridrato de metilfenidato pode diminuir a efetividade do medicamento utilizado para o tratamento da hipertensão.

- Uso com medicamentos que elevam a pressão sanguínea
O cloridrato de metilfenidato deve ser utilizado com cautela em pacientes tratados com medicamentos que aumentam a pressão sanguínea (vide "Advertências e precauções - Condições cerebrovasculares").

Devido à possibilidade de crises hipertensivas, o cloridrato de metilfenidato é contraindicado 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 cloridrato de metilfenidato. 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, o cloridrato de metilfenidato não deve ser tomado 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, o cloridrato de metilfenidato pode estar associado 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 cloridrato de metilfenidato com antipsicóticos não é recomendado 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
O cloridrato de metilfenidato não é metabolizado pelo citocromo P450 em extensão clinicamente relevante. Não se espera que indutores ou inibidores do citocromo P450 tenham qualquer impacto importante na

farmacocinética do cloridrato de metilfenidato. Inversamente, o d- e l-enantiômeros do metilfenidato no cloridrato de metilfenidato não inibem de forma relevante o citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.
A coadministração de cloridrato de metilfenidato não aumenta a concentração plasmática do substrato da desipramina CYP2D6. Estudos de caso sugerem um potencial de interação de cloridrato de metilfenidato 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 cloridrato de metilfenidato 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
Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Proteger da luz e umidade.
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.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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.

Características físicas e organolépticas:
Comprimido na cor branca, circular, plano e monossectado.

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”).

Posologia
A dose de cloridrato de metilfenidato 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.
O cloridrato de metilfenidato deve ser iniciado 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 cloridrato de metilfenidato, ao anoitecer, poderá ajudar a resolver o problema.

- Avaliação pré-tratamento

Antes de iniciar o tratamento com cloridrato de metilfenidato, 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.

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

- Adultos
O cloridrato de metilfenidato deve ser administrada uma vez ao dia.

Narcolepsia:
O cloridrato de metilfenidato (comprimidos) é aprovado 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").
O comprimido de 10mg pode ser partido. A parte não utilizada do comprimido deve ser guardada na embalagem original e administrada no prazo máximo de 1 dia.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
O nervosismo e a insônia são reações adversas muito comuns que ocorrem no início do tratamento com cloridrato de metilfenidato, 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 4) 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 > 1/10; comuns > 1/100 a < 1/10; incomuns > 1/1000 a < 1/100; raras > 1/10000 a < 1/1000; muito raras < 1/10000.

Tabela 4 - Reações adversas relatadas com o uso de cloridrato de metilfenidato 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	Câimbras 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 o cloridrato de metilfenidato 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 do cloridrato de metilfenidato 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 o cloridrato de metilfenidato 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 5 – 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], transtornos e sintomas obsessivo-compulsivos (incluindo tricotilomania e dermatilomania, pensamentos obsessivos, compulsões). **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 cloridrato de metilfenidato (vide Tabela 4) 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
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 cloridrato de metilfenidato. 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.

III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.1819.0252

Registrado por: **MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 92.265.552/0009-05
Indústria Brasileira

Produzido por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.**
Av. Torquato Tapajós,17.703 - Área de Transição - CEP: 69.041-025
Manaus/AM

SAC: 0800 600 06 60

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/04/2026.

bula-prof-062953-MLB-v5

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
20/09/2017	2007464/17-6	10459 - GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de cloridrato de metilfenidato 10 mg em embalagens contendo 10, 20, 30 60, 90* e 100** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
30/07/2019	1908992/19-9	10292 - GENÉRICO - Notificação de alteração de rotulagem	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de cloridrato de metilfenidato 10 mg em embalagens contendo 10, 20, 30 60, 90* e 100** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
31/01/2020	0315015/20-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de alteração de Texto de bula	NA	NA	NA	NA	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VP 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Dizeres Legais VPS 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos de cloridrato de metilfenidato 10 mg em embalagens contendo 10, 20, 30 60, 90* e 100** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
13/05/2020	1496471/20-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de alteração de Texto de bula	NA	NA	NA	NA	**VP** 8. quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS** 5. Advertências e precauções 9. reações adversas	VP/VPS	O cloridrato de metilfenidato 10 mg – embalagens contendo 10, 20, 30 60, 90* e 100** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
20/04/2021	1512397/21-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de alteração de Texto de bula	NA	NA	NA	NA	9. reações adversas	VPS	O cloridrato de metilfenidato 10 mg – embalagens contendo 10, 20, 30 60, 90* e 100** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
28/10/2021	4264193/21-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90* e 100** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
28/03/2022	1421223/22-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 6. Interações medicamentosas	VPS	Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90* e 100** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
29/07/2024	1033547/24-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de	NA	NA	NA	NA	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60 e 100** unidades.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		Texto de Bula - RDC 60/12							**Embalagem hospitalar
18/11/2024	1579360/24-6	10452- GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS	VPS VP	Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, e 100** unidades. **Embalagem hospitalar
17/03/2025	0354458/25-6	10452- GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60 e 100** unidades. **Embalagem hospitalar

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
10/07/2025	0905996/25-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, e 100* unidades. *Embalagem hospitalar
17/12/2025	1616609/25-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, ou 100** unidades. **Embalagem hospitalar

-	-	10452- GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III-DIZERES LEGAIS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR. III-DIZERERS LEGAIS	VP VPS	Comprimido de 10 mg. Embalagem contendo 30 ou 60, unidades.