Ragione® (cloridrato de metilfenidato)

Teva Farmacêutica Ltda.
Comprimido revestido de liberação prolongada

18 mg, 36 mg e 54 mg

Ragione®
(cloridrato de metilfenidato)
18 mg, 36 mg e 54 mg

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada de 18 mg, 36 mg ou 54 mg.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 18 mg contém:
cloridrato de metilfenidato.....18 mg*
Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, citrato de trietila, talco, ácido fumárico, Opadry Yellow II 85F220137 (Álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho) e Opacode (goma laca, álcool isopropílico, óxido de ferro preto, álcool butílico, propilenoglicol e hidróxido de amônio).
* equivalente a 15,57 mg de metilfenidato

Cada comprimido de 36 mg contém:
cloridrato de metilfenidato.....36 mg*
Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, citrato de trietila, talco, ácido fumárico, Opadry White II 85F48105 (Álcool polivinílico, macrogol, talco e dióxido de titânio), e Opacode (goma laca, álcool isopropílico, óxido de ferro preto, álcool butílico, propilenoglicol e hidróxido de amônio).
* equivalente a 31,13mg de metilfenidato.

Cada comprimido de 54 mg contém:
cloridrato de metilfenidato.....54 mg*
Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, citrato de trietila, talco, ácido fumárico, Opadry Red II 85F15266 (Álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho) e Opacode (goma laca, álcool isopropílico, óxido de ferro preto, álcool butílico, propilenoglicol e hidróxido de amônio).
* equivalente a 46,71 mg de metilfenidato.

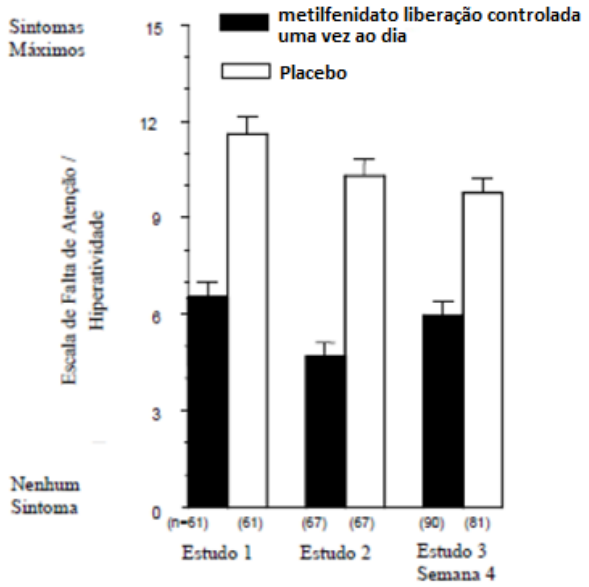
INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Ragione® (cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada) é indicado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). A eficácia do cloridrato de metilfenidato no tratamento do TDAH foi estabelecida em ensaios clínicos controlados de crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos e adultos com idade entre 18 e 65 anos que preenchiam os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística, 4ª edição (DSM-IV) para TDAH.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada mostrou-se eficaz no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em quatro estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo em crianças, adolescentes e dois estudos, duplo-cegos, controlados com placebo em adultos que preencheram os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística, 4ª edição (DSM-IV) para TDAH.

Crianças
Três estudos duplo-cegos, controlados com placebo e com ativo foram conduzidos em 416 crianças com idade entre 6 e 12 anos. Os estudos controlados compararam o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada administrado uma vez ao dia (18, 36 ou 54 mg), metilfenidato administrado três vezes ao dia ao longo de 12 horas (15, 30 ou 45 mg – dose total diária) e placebo em dois estudos unicêntricos, cruzados, de três semanas (Estudos 1 e 2) e em um estudo multicêntrico de 4 semanas e comparados com grupo paralelo (Estudo 3). A comparação primária de interesse em todos os três estudos foi cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada versus placebo.
Nos Estudos 1, 2 e 3 os sintomas de TDAH foram avaliados pelos professores das escolas da comunidade usando a escala de Conners para falta de atenção/hiperatividade com agressão (IOWA). Foi demonstrada redução significante na subescala de falta de atenção/hiperatividade no grupo de tratamento versus placebo entre os três estudos controlados para o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada.
As pontuações do cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada e placebo para os três estudos são apresentadas na Figura 1.

Figura 1 - Média dos professores das escolas da comunidade IOAW Conners nas pontuações de Falta de Atenção/Hiperatividade com o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada.

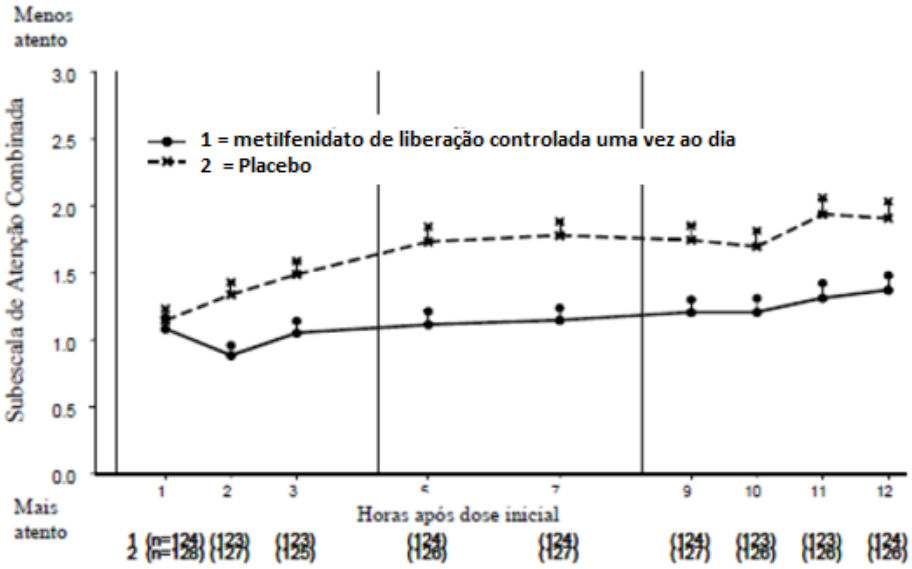


As barras de erro representam a média mais o erro padrão da média

Estudo 3 – A análise da Última Observação Realizada foi na semana 4

Nos Estudos 1 e 2 os sintomas de TDAH foram avaliados pelos professores da escola de laboratório, usando a escala da escola de laboratório SKAMP (Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham). Os resultados combinados a partir destes dois estudos demonstraram melhoras estatisticamente significativas na atenção e no comportamento dos pacientes tratados com o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada versus placebo. A Figura 2 apresenta a classificação SKAMP do professor da escola para o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada e placebo.

Figura 2 - Classificação do professor da escola laboratorial SKAMP: média (EPM - Erro Padrão da Médio) da Pontuação de Atenção Combinada (Estudos 1 e 2)



Nota: apresentada a média e média mais erro padrão da média

Adolescentes

Em um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo (Estudo 4), envolvendo 177 pacientes, o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada mostrou-se eficaz no tratamento de TDAH e foi bem tolerado em adolescentes com idade entre 13 e 18 anos em doses de até 72 mg/dia (1,4 mg/kg/dia). Dos 220 pacientes que entraram na fase aberta de 4 semanas de titulação da dose, 177 foram titulados para uma dose individual (máximo de 72 mg/dia) com base no alcance de critérios específicos de melhora na Escala de Avaliação de TDAH e na Avaliação Global de Efetividade, com tolerabilidade aceitável. Os pacientes que preencheram estes critérios foram então randomizados para receber a sua dose individualizada de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada (18-72 mg/dia, n=87) ou placebo (n=90) durante uma fase duplo-cega de duas semanas. Ao final desta fase, a média das pontuações para classificação atribuída pelo investigador

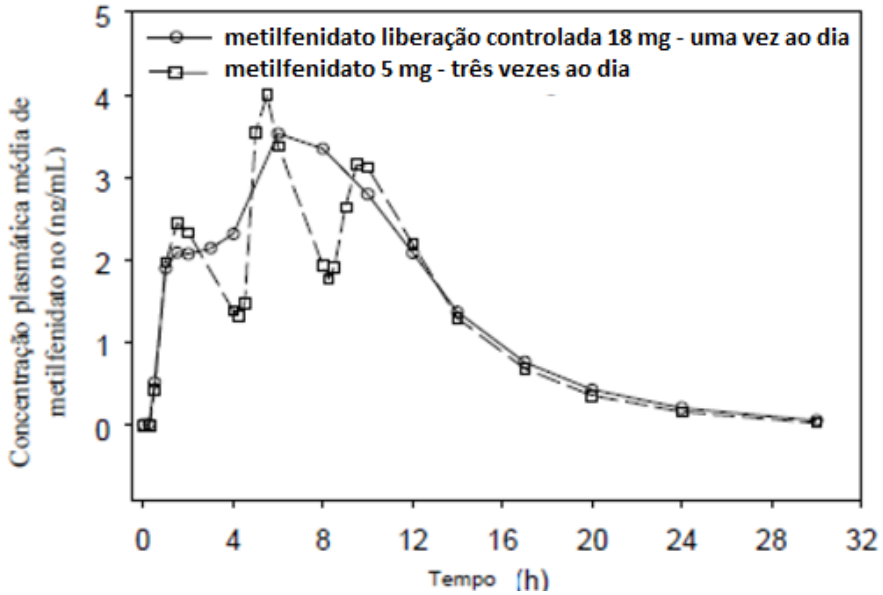
na Escala de Avaliação de TDAH demonstrou que o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada apresentou superioridade significante em relação ao placebo.

Adultos
Dois estudos duplo-cegos, controlados por placebo foram conduzidos em 627 adultos com idade entre 18 e 65 anos. Os estudos controlados compararam o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada administrado uma vez ao dia e placebo em um estudo de titulação da dose, multicêntrico, de grupo paralelo, de 7 semanas (Estudo 5) (36 a 108 mg/dia) e em um estudo de dose fixa, multicêntrico, de grupo paralelo, de 5 semanas (Estudo 6) (18, 36 e 72 mg/dia).
O Estudo 5 demonstrou a eficácia do cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada no tratamento de TDAH em adultos de 18 a 65 anos de idade, nas doses de 36 mg/dia a 108 mg/dia, com base na variação na Escala de Avaliação de TDAH (AISRS) pelo investigador, da condição de base para a visita final do estudo. Dos 226 pacientes que entraram no estudo de 7 semanas, 110 foram randomizados para o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada e 116 foram randomizados para placebo. O tratamento foi iniciado com 36 mg/dia e os pacientes continuaram com aumentos incrementais de 18 mg/dia (36 a 108 mg/dia) com base no alcance de critérios de melhora específicos com tolerabilidade aceitável. Na visita final do estudo, a variação média das pontuações (método dos mínimos quadrados, erro padrão da média) para a avaliação do investigador na AISRS demonstrou que cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada apresentou superioridade estatisticamente significante em relação ao placebo.
O Estudo 6, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, (5 semanas de duração) com 3 grupos fixos de dose (18, 36, e 72 mg). Os pacientes foram randomizados para receber cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada administrado em doses de 18 mg (n=101), 36 mg (n=102), 72 mg/dia (n=102), ou placebo (n=96). Todas as três doses de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada tiveram superioridade estatisticamente significativa mais efetiva em relação ao placebo na melhora das pontuações totais de CAARS (Escala de Avaliação de Connor para TDAH em Adultos) na pontuação total de duplo-cego e de desfecho em indivíduos adultos com TDAH.

Referências bibliográficas:
1. James Swanson, Suneel Gupta, Andrew Lam, Ira Shoulson, Marc Lerner, Nishit Modi, Elizabeth Lindemulder, Sharon Wigal. Development of a New Once-a-Day Formulation of Methylphenidate for the Treatment of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. Proof-of-Concept and Proof-of-Product Studies. ARCH. GEN. PSYCHIATRY, 2003; 60:204-211.
2. Mark L. Wolraich, Laurence L. Greenhill, William Pelham, James Swanson, Timothy Wilens, Donna Palumbo, Marc Atkins, Keith McBurnett, Oscar Bukstein, and Gerald August, on behalf of the Concerta Study Group. Randomized, Controlled Trial of OROS Methylphenidate Once a Day in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. PEDIATRICS Vol. 108 No. 4 October 2001. Pgs 883-892.
3. William E. Pelham, Elizabeth M. Gnagy, Lisa Burrows-Maclean, Andy Williams, Gregory A. Fabiano, Sean M. Morrisey, Andrea M. Chronis, Gregory L. Forehand, Celeste A. Nguyen, Martin T. Hoffman, Thomas M. Lock, Karl Fielbelkorn, Erika K. Coles, Carlos J. Panahon, Randi L. Steiner, David L. Meichenbaum, Adia N. Onyango, Gene D. Morse. Once-a-Day Concerta Methylphenidate Versus Three- Times-Daily Methylphenidate in Laboratory and Natural Settings. PEDIATRICS Vol. 107 No. 6 June 2001
4. Timothy E. Wilens, Keith McBurnett, Oscar Bukstein, James McGough, Laurence Greenhill, Marc Lerner, Mark A. Stein, C. Keith Conners, John Duby, Jeffrey Newcorn, Charles E. Bailey, Christopher J. Kratochvil, Daniel Coury, Charles Casat, Mary Joan C. Denisco, Patricia Halstead, Leslie Bloom, Brenda A. Zimmerman, Joan Gu, MSKimberly M. Cooper, Joseph M. Lynch. Multisite Controlled Study of OROS Methylphenidate in the Treatment of Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006; 160:82-90
5. Lenard A. Adler, MD, Brenda Zimmerman, H. Lynn Starr, Steve Silber, Joseph Palumbo, Camille Orman, and Thomas Spencer. Efficacy and Safety of OROS Methylphenidate in Adults with Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Dose-Escalation Study. Journal of Clinical Psychopharmacology. Vol29, No.3, June 2009
6. Rossella Medori, J. Antoni Ramos-Quiroga, Miguel Casas, J.J.S. Kooij, Asko Niemelä, Götz-Erik Trott, Emma Lee, and Jan K. Buitelaar. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Three Fixed Dosages of Prolonged-Release OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. BIOL PSYCHIATRY 2008; 63:981–989

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
O cloridrato de metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central. O mecanismo de ação terapêutica no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) não é conhecido. Acredita-se que o metilfenidato bloqueie a recaptação de norepinefrina e dopamina no neurônio pré-sináptico e aumente a liberação destas monoaminas no espaço extraneuronal. O metilfenidato é uma mistura racêmica composta por isômeros *d* e *l.* O isômero *d* tem atividade farmacológica maior que o isômero *l.*
O efeito é observado até 12 horas após a administração.

Farmacocinética
- Absorção
O metilfenidato é rapidamente absorvido. Após a administração oral de Ragione® a adultos, a concentração plasmática de metilfenidato aumenta rapidamente, atingindo um pico inicial em cerca de 1-2 horas, e continua a aumentar, gradualmente, nas horas subsequentes. A concentração plasmática máxima é atingida em cerca de 6 a 8 horas, após o que se inicia uma redução gradual do nível plasmático de metilfenidato. A administração de Ragione® em dose única diária minimiza as flutuações entre as concentrações plasmáticas de pico e vale associadas com o metilfenidato de liberação imediata administrado 3 vezes ao dia - vide concentração plasmática média versus perfis de tempo na Figura 3. A biodisponibilidade relativa de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada em dose única diária é comparável à do metilfenidato administrado 3 vezes ao dia, em adultos.
Figura 3 - Concentrações plasmáticas médias de metilfenidato em 36 adultos, após uma dose única de 18 mg de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada uma vez ao dia, e metilfenidato de liberação imediata de 5 mg três vezes ao dia administradas a cada 4 horas.



Os parâmetros farmacocinéticos médios em 36 adultos após a administração de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada 18 mg uma vez ao dia e cloridrato de metilfenidato 5 mg três vezes ao dia estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Parâmetros Farmacocinéticos (Média + DP)

Parâmetros	**cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada (18 mg uma vez/dia) (n=36)**	**cloridrato de metilfenidato (5 mg três vezes/dia) (n=35)**
$C_{máx}$ (ng/mL)	3,7 ± 1,0	4,2 ± 1,0
$T_{máx}$ (h)	6,8 ± 1,8	6,5 ± 1,8
ASC_{inf} (ng.h/mL)	41,8 ± 13,9	38,0 ± 11,0
T 1/2 (h)	3,5 ± 0,4	3,0 ± 0,5

Não foram observadas diferenças na farmacocinética de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada após administração única ou repetida da dose única diária, indicando não haver acúmulo significativo do fármaco. A área sob a curva de concentração plasmática (ASC) e a meia-vida de eliminação (t1/2) após administração repetida da dose única diária são semelhantes às observadas após a primeira dose de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada.

- Proporcionalidade à dose

Após a administração de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada em dose única de 18, 36 e 54 mg/dia a adultos sadios, a $C_{máx}$ e a ASC_{inf} do *d*- metilfenidato foram proporcionais à dose, enquanto a $C_{máx}$ e a ASC_{inf} do *l*-metilfenidato aumentaram desproporcionalmente em relação à dose. Após a administração de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada, as concentrações plasmáticas do isômero *l* foram aproximadamente 1/40 das concentrações plasmáticas do isômero *d*.
Em adultos sadios, a administração única e múltipla da dose única diária de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada variando de 54 a 144 mg/dia resultou em aumentos na $C_{máx}$ e na ASC_{inf} lineares e proporcionais à dose para o metilfenidato total e seu principal metabólito, o ácido alfa-fenil-piperidino acético (PPAA). A dose única, a depuração no estado de equilíbrio (dia 4) e os parâmetros de meia-vida foram semelhantes, indicando que não houve dependência do tempo na farmacocinética do metilfenidato. A relação de metabólito (PPAA) para o fármaco de origem (metilfenidato) foi constante ao longo das doses de 54 a 144 mg/dia, tanto após uma dose única e com doses múltiplas.
Em um estudo de doses múltiplas em pacientes adolescentes com TDAH com idade entre 13 e 16 anos tomando de 18 a 72 mg/dia de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada, $C_{máx}$ média e ASC durante um intervalo de dose do d-isômero e de metilfenidato total aumentaram proporcionalmente em relação à dose.

- **Distribuição:**

Em adultos, as concentrações plasmáticas de metilfenidato declinam biexponencialmente após a administração oral. A meia-vida do metilfenidato em adultos após administração oral de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada é de aproximadamente 3,5 horas.

- **Metabolismo**

Em humanos, o metilfenidato é essencialmente metabolizado por desesterificação, transformando-se em ácido alfa- fenil-piperidino acético (PPAA), que tem pouca ou nenhuma atividade farmacológica. Em adultos, o metabolismo de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada, administrado em dose única diária, avaliado pela transformação em PPAA, é semelhante à do metilfenidato de liberação imediata, administrado 3 vezes ao dia. O metabolismo de doses únicas ou repetidas de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada uma vez ao dia é semelhante.

- **Eliminação**

Após administração oral de metilfenidato marcado com radioisótopo em humanos, cerca de 90% da radioatividade foi recuperada na urina. O principal metabólito urinário foi o PPA, correspondendo a aproximadamente 80% da dose do composto precursor.

- **Efeito de alimentos**

Em pacientes, não houve diferença na atividade quer farmacodinâmica quer farmacocinética de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada quando administrado após uma refeição com elevado teor de gordura. Não há evidência de alteração da absorção na presença ou ausência de alimentos.

- **Efeito do álcool**

Um estudo "in vitro" foi conduzido para explorar o efeito do álcool nas características de liberação do metilfenidato a partir dos comprimidos com a concentração de 18 mg de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada. Em uma concentração de álcool de até 40% não houve aumento na liberação de metilfenidato na primeira hora. Os resultados com os comprimidos de concentração de 18 mg são considerados representativos para todos os comprimidos das outras concentrações.

- **Populações especiais**

Sexo: em adultos normais, a média dos valores da área sob a curva ASC_{inf} de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada ajustados pela dose foram de 36,7 ng.h/mL em homens e de 37,1 ng.h/mL em mulheres, sem diferença detectável entre os dois grupos.
Raça: em adultos em uso de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada a área sob a curva ASC_{inf} ajustada pela dose foi consistente entre grupos étnicos. Entretanto, o tamanho da amostra pode ter sido insuficiente para detectar variações étnicas na farmacocinética.
Idade*:* a farmacocinética de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada não foi estudada em crianças com idade inferior a 6 anos.

- **Insuficiência renal**

Não há experiência com o uso de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada em pacientes com insuficiência renal. Após a administração oral de metilfenidato marcado com radioisótopos em humanos, o metilfenidato foi extensamente metabolizado e cerca de 80% da radioatividade foi excretada na urina na forma de PPAA. Como a depuração renal não é uma via importante de depuração plasmática do metilfenidato, espera-se que a insuficiência renal tenha pouco efeito na farmacocinética do cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada.

- **Insuficiência hepática**

Não há experiência com o uso de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada em pacientes com insuficiência hepática.

Estudos pré-clínicos

Em um estudo de carcinogenicidade por toda a vida, conduzido em camundongos, o cloridrato de metilfenidato provocou um aumento em adenomas hepatocelulares, e apenas em machos, um aumento em hepatoblastomas na dose diária de aproximadamente 60 mg/kg/dia. Esta dose é consideravelmente mais alta que a dose recomendada para humanos em mg/kg. Hepatoblastoma é um tipo de tumor maligno relativamente raro em roedores. Não houve aumento no total de tumores hepáticos malignos. A linhagem de camundongo usada é sensível ao desenvolvimento de tumores hepáticos e a significância destes resultados para seres humanos é desconhecida.
Um estudo similar por toda a vida, conduzido em ratos, na dose de cloridrato de metilfenidato de até 45 mg/kg/dia não mostrou evidência de carcinogenicidade.
Em um estudo de 24 semanas na linhagem p53+/- de camundongo transgênico não houve evidência de carcinogenicidade nas doses de cloridrato de metilfenidato de até 74 mg/kg/dia.
Não foram observados eventos adversos toxicológicos em dois estudos separados de 30 dias em cães com administração oral de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada em doses de até 72 mg/dia (até 8,6 mg/kg/dia) e 144 mg/dia (até 22 mg/kg/dia), respectivamente.
O metilfenidato não foi mutagênico no teste de Ames "*in vitro*" de mutações reversas ou no teste de mutação antecipada de célula de linfoma de camundongo "in vitro". Trocas de cromátides irmãs e aberrações cromossômicas estavam aumentadas em um teste "in vitro" em cultivo de células ovarianas de camundongo chinês (Chinese Hamster). O metilfenidato foi negativo "in vivo" no teste de micronúcleo de medula óssea de camundongo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ragione® é contraindicado:

- Em pacientes com ansiedade, tensão e agitação acentuadas, pois pode agravar estes sintomas;
- Em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao metilfenidato ou a outros componentes da fórmula do produto;
- Em pacientes com glaucoma;

- Feocromocitoma;
- Durante tratamento com inibidores da monoaminoxidase (MAO) e, também, durante um período mínimo de 14 dias após a descontinuação do inibidor da MAO (pode ocorrer crise hipertensiva) (vide “Interações Medicamentosas”);
- Hipertireoidismo ou tireotoxicose;
- Diagnóstico ou histórico de depressão grave, anorexia nervosa ou transtornos anoréxicos, tendências suicidas, sintomas psicóticos, transtornos graves do humor, mania, esquizofrenia e transtorno de personalidade psicopática ou borderline;
- Diagnóstico ou histórico de transtorno bipolar (afetivo) grave e episódico (Tipo I) quando não adequadamente controlado;
- Doenças cardiovasculares preexistentes, incluindo hipertensão grave, insuficiência cardíaca, doença arterial oclusiva, angina, doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa, cardiomiopatias, infarto do miocárdio, arritmias potencialmente fatais e canalopatias;
- Doenças cerebrovasculares preexistentes, incluindo aneurisma cerebral, anormalidades vasculares, como vasculite, ou acidente vascular cerebral (AVC).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anormalidades cardíacas estruturais

Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, mortes súbitas foram relatadas em pacientes com anormalidades cardíacas estruturais tratados com medicamentos de efeito estimulante usados no tratamento do TDAH. Estes tratamentos devem ser usados com cautela em pacientes com anormalidades cardíacas estruturais.

Pacientes menores de 6 anos de idade

Ragione® não deve ser usado em crianças com menos de 6 anos de idade. Não há ainda dados suficientes disponíveis sobre a segurança de uso de longo prazo do metilfenidato.

Tiques motores e verbais, e agravamento da Síndrome de Tourette

Estimulantes do sistema nervoso central, incluindo o metilfenidato, têm sido associados com início ou exacerbação de tiques motores e verbais. O agravamento da Síndrome de Tourette também tem sido relatado. Recomenda-se que o histórico familiar seja avaliado e que o paciente seja clinicamente avaliado para tiques ou Síndrome de Tourette, antes de iniciar o metilfenidato. O acompanhamento regular para o surgimento ou agravamento de tiques ou Síndrome de Tourette durante o tratamento com metilfenidato é recomendado em cada ajuste de dose e a cada visita. O tratamento deve ser interrompido, se clinicamente apropriado.

Uso prolongado

Embora uma relação causal não esteja estabelecida, redução no crescimento (ganho ponderal e/ou estatural) tem sido relatada com o uso prolongado de estimulantes em crianças. Portanto, pacientes que necessitem tratamento de longo prazo devem ser cuidadosamente monitorados. Crianças que não estejam crescendo ou ganhando peso conforme o esperado devem ter o tratamento interrompido.

Aumento da pressão intraocular e glaucoma

Há relatos de uma elevação transitória da pressão intraocular (PIO) associada ao tratamento com metilfenidato. Recomenda-se prescrever o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada a pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou aumento anormal da PIO somente se o benefício do tratamento for considerado superior ao risco. Os pacientes com histórico de aumento anormal da PIO ou glaucoma de ângulo aberto, e pacientes em risco de glaucoma de ângulo fechado agudo (por exemplo, pacientes com hipermetropia significativa) devem ser rigorosamente monitorados.
Ragione® não é recomendado a pacientes com glaucoma de ângulo fechado agudo.

Administração da dose

Ragione® deve ser deglutido inteiro, com auxílio de líquidos. Os comprimidos não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.
Em razão do mecanismo de liberação controlada do medicamento, Ragione® só deve ser utilizado em pacientes capazes de deglutir o comprimido inteiro.

Uso em outras indicações

Ragione® não deve ser usado para tratar depressão grave e/ou prevenir ou tratar estados normais de fadiga.

Sintomas psicóticos ou maníacos

Sintomas psicóticos (alucinações) ou maníacos foram relatados em pacientes sem histórico de psicose ou mania durante o tratamento com o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada nas doses usuais. Se tais sintomas ocorrerem, Ragione® deve ser considerado em uma possível relação causal e a descontinuação do produto pode ser apropriada (vide “Reações Adversas”).

Agressividade, ansiedade e agitação

Comportamento agressivo, ansiedade acentuada ou agitação são frequentemente observados em pacientes com TDAH e foram relatados em pacientes tratados com o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada (vide “Reações Adversas”). Em alguns pacientes a ansiedade levou à descontinuação do cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada. Recomenda-se monitorar os pacientes no início do tratamento com Ragione® em relação ao aparecimento ou agravamento de comportamento agressivo, ansiedade acentuada ou agitação.

Priapismo

Ereções dolorosas e prolongadas requisitando atenção médica imediata (às vezes, incluindo intervenção cirúrgica) têm sido relatadas com produtos com metilfenidato, incluindo o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada, tanto em pacientes adultos (vide “Reações Adversas”) como nos pediátricos. O priapismo pode se desenvolver após certo tempo com uso de metilfenidato, frequentemente após um

aumento de dose. O priapismo também surgiu durante um período de retirada de metilfenidato (interrupções programadas ou durante a descontinuação). Os pacientes que desenvolverem ereções anormais sustentadas ou frequentes e ereções dolorosas devem procurar atendimento médico imediatamente.

Distúrbios cerebrovasculares
Foram relatados distúrbios cerebrovasculares (incluindo vasculite cerebral e hemorragia cerebral) com o uso do cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada (vide "Reações adversas"). Durante a terapia com Ragione®, considerar distúrbios cerebrovasculares como um possível diagnóstico em qualquer paciente que desenvolva novos sintomas neurológicos consistentes com isquemia cerebral. Estes sintomas podem incluir dor de cabeça severa, fraqueza ou paralisia unilateral e comprometimento da coordenação, visão, fala, linguagem ou memória. Interromper o uso de Ragione® imediatamente se suspeitar de distúrbio cerebrovascular durante o tratamento. O diagnóstico precoce pode orientar o tratamento subsequente.
Em pacientes com distúrbios cerebrovasculares pré-existentes (por exemplo, aneurisma, malformações/anomalias vasculares), o tratamento com Ragione® não é recomendado.

Condições que necessitam cautela
Ragione® deve ser administrado com cautela nas seguintes condições:

- Pacientes psicóticos: a experiência clínica sugere que a administração de metilfenidato a pacientes psicóticos pode exacerbar sintomas de alteração do comportamento e distúrbio do pensamento.
- Condições médicas subjacentes que podem ser comprometidas por aumentos na pressão arterial ou na frequência cardíaca: em estudos clínicos em crianças, tanto o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada como o metilfenidato de liberação imediata aumentaram a frequência de pulso em repouso, em média em 2-6 bpm, e produziram aumentos médios de 1-4 mmHg na pressão sistólica e diastólica durante o dia, em comparação ao placebo. Em estudos clínicos controlados com placebo em adultos, foi observado aumento na média da frequência de pulso em repouso de aproximadamente 4-6 bpm com o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada no ponto de desfecho versus a variação de aproximadamente –2 a 3 bpm com o placebo. Alterações na média da pressão arterial no ponto de desfecho variaram de aproximadamente de –1 a 1 mmHg (sístólica) e 0 a 1 mmHg (diástólica) para cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada e de –1 a 1 mmHg (sístólica) e –2 a 0 mmHg (diástólica) para o placebo. Portanto, recomenda-se cautela no tratamento de pacientes cuja condição médica subjacente possa ser comprometida por aumento da pressão arterial ou da frequência cardíaca. A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser monitoradas regularmente em pacientes em uso de Ragione®, especialmente naqueles com hipertensão.
- Histórico de dependência de drogas ou alcoolismo: Ragione® deve ser administrado com cautela em pacientes com história de dependência de drogas ou alcoolismo. O uso abusivo crônico pode levar à tolerância acentuada e dependência psicológica, com graus variáveis de alteração do comportamento. Episódios psicóticos francos podem ocorrer, especialmente com abuso por via parenteral. Supervisão cuidadosa é necessária durante a retirada do uso abusivo, pois pode ocorrer depressão grave. A interrupção do medicamento após uso terapêutico crônico pode precipitar sintomas do transtorno subjacente, que podem necessitar acompanhamento.

Monitoramento hematológico
Monitoração hematológica periódica (hemograma completo com contagem total e diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas) é recomendável durante o tratamento prolongado.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Estimulantes podem diminuir a habilidade dos pacientes em operar máquinas potencialmente perigosas ou veículos. Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas até que se certifique que Ragione® não afeta-o negativamente, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Gravidez (Categoria C) e lactação

Gravidez

A segurança do metilfenidato para uso durante a gestação não está estabelecida. Não há estudos disponíveis sobre o uso de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada em mulheres grávidas. Portanto, Ragione® só deve ser usado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto.
O cloridrato de metilfenidato apresentou efeitos teratogênicos em coelhos quando administrado na dose de 200 mg/kg/dia, equivalente a aproximadamente 100 vezes a dose máxima recomendada em humanos com base em mg/kg.
Não foram observados efeitos teratogênicos em ratos em doses de até 30 mg/kg/dia de cloridrato de metilfenidato, resultando em uma exposição sistêmica ao metilfenidato de aproximadamente 7 vezes a observada em estudos em voluntários e pacientes com a dose máxima recomendada de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada determinada com base em dados farmacocinéticos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
O metilfenidato foi detectado no leite humano. Com base em amostras de leite de cinco mães, concentrações de metilfenidato no leite humano resultaram em doses no bebê de 0,16% a 0,7% da dosagem materna ajustada ao peso, e uma razão plasmática leite/mãe variando entre 1,1 e 2,7. Recomenda-se cautela ao se prescrever Ragione® para uma lactante.

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.

Fertilidade
O metilfenidato não prejudicou a fertilidade em camundongos que receberam até 160 mg/kg/dia de cloridrato de metilfenidato em um estudo de acasalamento contínuo por 18 semanas.

Lactose
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.
Atenção: Contém lactose abaixo de 0,25g/comprimido revestido de liberação prolongada.

Corante
Para apresentação de 18 mg: Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

Para apresentação de 36 mg: Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

Para apresentação de 54 mg: Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

Este medicamento pode causar doping.
Atenção: pode causar dependência física ou psíquica

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ragione® não deve ser usado em pacientes em tratamento (atual ou nas 2 semanas anteriores ao início do tratamento) com inibidores da MAO (vide "Contraindicações").
Em razão de possíveis aumentos na pressão arterial, Ragione® deve ser usado com cautela em associação com agentes vasopressores.
Ragione® pode diminuir a efetividade de medicamentos usados para tratar a hipertensão. É recomendado monitorar a pressão arterial e ajustar a dose dos medicamentos anti-hipertensivos se necessário (vide "5. Advertências e Precauções - Condições médicas subjacentes que podem ser comprometidas por aumentos na pressão arterial ou na frequência cardíaca").
Uso concomitante de anestésicos halogenados e Ragione® pode aumentar o risco, durante cirurgia, de aumento súbito da pressão arterial e frequência cardíaca. É recomendado evitar o uso de Ragione® em pacientes que utilizarão anestésicos no dia da cirurgia.

Houve relatos de síndrome serotoninérgica após a coadministração de metilfenidato com medicamentos serotoninérgicos. Se for necessário o uso concomitante de Ragione® com um medicamento serotoninérgico, é importante o reconhecimento imediato dos sintomas da síndrome serotoninérgica. Ragione® deve ser descontinuado o mais rapidamente possível se houver suspeita de síndrome serotoninérgica.
Como a ação predominante do metilfenidato é aumentar os níveis extracelulares de dopamina, Ragione® pode associar-se a interações farmacodinâmicas quando coadministrado com alguns antipsicóticos. Recomenda-se precaução em pacientes que receberem Ragione® e um antipsicótico, uma vez que podem surgir sintomas extrapiramidais quando estes medicamentos são administrados concomitantemente ou quando se ajusta a dose de um ou de ambos os medicamentos.

Interação com alimentos
Em pacientes, não houve diferença na atividade quer farmacodinâmica quer farmacocinética de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada quando administrado após uma refeição com elevado teor de gordura. Não há evidência de alteração da absorção na presença ou ausência de alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar Ragione® em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC).
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Após aberto recomenda-se a utilização de Ragione® em até 1 mês.

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.

Aspecto Físico
Ragione® 18 mg: Comprimido revestido amarelo, biconvexo, em forma de cápsula. Marcação "2392" impressa com tinta preta em um lado.
Ragione® 36 mg: Comprimido revestido branco, biconvexo, em forma de cápsula. Marcação "2394" impressa com tinta preta em um lado.

Ragione® 54 mg: Comprimido revestido castanho avermelhado, biconvexo, em forma de cápsula. Marcação "2395" impressa com tinta preta em um lado.

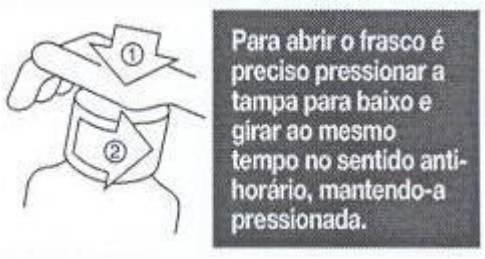
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ragione® (cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada) é formulado para liberar 100% do seu princípio ativo, o cloridrato de metilfenidato, de uma maneira controlada, por um período de 10 horas. Na primeira hora, 25% do cloridrato de metilfenidato é liberado, seguido por uma taxa de liberação ascendente até que 100% do cloridrato de metilfenidato seja liberado após 10 horas.
Ragione® deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia. Como o efeito é observado até 12 horas após a administração, o medicamento deve ser tomado pela manhã.
O comprimido deve ser deglutido inteiro com um pouco de líquido, e não deve ser mastigado, partido ou esmagado (vide "Advertências e Precauções – Administração da dose").
Ragione® pode ser administrado com ou sem alimentos (vide "Farmacocinética – Efeito de alimentos"). A dose deve ser individualizada de acordo com a necessidade e a resposta do paciente.

A posologia deve ser ajustada em incrementos de 18 mg até o máximo de 54 mg/dia, em dose única diária, pela manhã para crianças com idade entre 6-12 anos e de 72 mg/dia para adolescentes e adultos. Em geral, o aumento da dose pode ser realizado em intervalos de aproximadamente 1 semana.

Instruções para abrir o frasco:



Pacientes que não estejam em uso de metilfenidato
A dose inicial de Ragione® recomendada para pacientes que não estejam em tratamento com metilfenidato ou para pacientes em uso de outros estimulantes é de 18 mg, uma vez ao dia para crianças e adolescentes e 18 ou 36 mg, uma vez ao dia, para adultos.

Pacientes em tratamento com metilfenidato
A dose diária de Ragione® recomendada para pacientes que já estejam em uso de 5 mg de cloridrato de metilfenidato duas ou três vezes ao dia é de 18 mg. A dose diária de Ragione® recomendada para pacientes que estejam em uso de 10 mg de cloridrato de metilfenidato duas ou três vezes ao dia é de 36 mg. Em alguns casos, 54 mg pode ser uma dose apropriada. As recomendações posológicas são baseadas na dose em uso e no julgamento clínico.
O julgamento clínico deve ser usado para selecionar a dose para pacientes que já estejam em tratamento com metilfenidato em outros regimes posológicos.
A dosagem deve ser individualizada de acordo com a resposta do paciente. A dose pode ser aumentada em 18 mg em intervalos semanais.
A dose máxima diária de Ragione® é 54 mg para crianças entre 6-12 anos e 72 mg para adolescentes e adultos.

Tratamento prolongado/de manutenção
O uso prolongado do metilfenidato (mais de 4 semanas) não foi sistematicamente avaliado em estudos controlados. O médico que decidir utilizar Ragione® por período prolongado em pacientes com TDAH deve periodicamente reavaliar a utilidade do uso prolongado de Ragione® para cada paciente individualmente, com testes sem a medicação para avaliar o funcionamento do paciente sem a farmacoterapia.

Substituição de um produto de liberação prolongada de metilfenidato para outro
O perfil de eficácia e tolerabilidade de Ragione® durante o período de dosagem é determinado pelo perfil de liberação específica do produto. Outras formulações de liberação prolongada de metilfenidato com diferentes perfis de liberação podem apresentar diferentes perfis de eficácia e tolerabilidade. Se houver a substituição de um produto de liberação prolongada de metilfenidato para outro, recomenda-se que esta substituição seja realizada apenas sob supervisão médica.

Redução ou descontinuação da dose
Se ocorrer exacerbação paradoxal de sintomas ou outros eventos adversos, a dose deve ser reduzida, ou, se necessário, o medicamento deve ser descontinuado.

Populações especiais
Uso em crianças (menor que 6 anos de idade)
O uso de Ragione® em crianças com menos de 6 anos de idade não foi avaliado em estudos clínicos controlados.

Ragione® não deve ser usado em crianças menores de 6 anos.

Uso em idosos (acima de 65 anos de idade)
O uso de Ragione® em idosos acima de 65 anos de idade não foi avaliado em ensaios clínicos controlados.

Insuficiência renal
Não há experiência com o uso de Ragione® em pacientes com insuficiência renal (vide "Farmacocinética – Populações especiais, Insuficiência renal").

Insuficiência hepática
Não há experiência com o uso de Ragione® em pacientes com insuficiência hepática.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, as reações adversas são apresentadas. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de cloridrato de metilfenidato, com base em avaliação abrangente da informação disponível de evento adverso. Uma relação causal com cloridrato de metilfenidato não pode ser seguramente estabelecida em casos individuais. Além disso, porque os ensaios clínicos são conduzidos sob condições amplamente diferentes, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

Dados de estudos duplo-cegos - Relatos de reações adversas com frequência ≥ 1%.
As reações adversas relevantes para população pediátrica e adulta estão mencionadas nas tabelas de reações adversas.

Pacientes pediátricos
A segurança do cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada foi avaliada em 639 indivíduos (crianças e adolescentes) com TDAH que participaram de 4 estudos duplo-cegos controlados com placebo. As informações presentes nesta seção são provenientes dos dados desta pesquisa.
As reações adversas ao medicamento relatadas por ≥1% das crianças e pacientes adolescentes tratados como cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada nestes estudos estão na Tabela 2.

Tabela 2: Reações adversas relatadas por ≥1% das crianças e adolescentes tratados com cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada em 4 estudos duplo-cegos placebo controlados

Sistemas/Órgãos Reação Adversa	cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada (n=321) %	Placebo (n=318) %
Infecções e Infestações		
Nasofaringite	2,8	2,2
Distúrbios Psiquiátricos		
Insônia[a]	2,8	0,3
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Tontura	1,9	0
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino		
Tosse	1,9	0,9
Dor orofaríngea	1,2	0,9
Distúrbio Gastrintestinal		
Dor abdominal superior	6,2	3,8
Vômito	2,8	1,6
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Pirexia	2,2	0,9

[a] Os termos “insônia inicial” (cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada = 0,6%) e “insônia” (cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada = 2,2%) estão combinados como “insônia”.

A gravidade da maioria das reações adversas foi de leve a moderada.

Pacientes Adultos
A segurança de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada foi avaliada em 905 pacientes adultos com TDAH que participaram de 3 estudos duplo- cegos controlados com placebo. As informações presentes nesta seção são provenientes da análise agrupada destes estudos. As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada nestes estudos estão na Tabela 3.

Tabela 3: Reações Adversas relatadas por ≥1% dos pacientes adultos tratados com cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada em 3 estudos duplo-cegos controlados com placebo

Sistemas/ Órgão Reação Adversa	cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada **(n=596)** %	**Placebo (n=309)** %
Infecções e Infestações		
Infecção do trato respiratório superior	1,7	1,0
Sinusite	1,3	1,0
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Diminuição do apetite	24,8	6,1
Anorexia	4,2	1,3
Distúrbios Psiquiátricos		
Insônia	13,3	7,8
Ansiedade	8,4	2,9
Insônia inicial	5,7	2,6
Humor depressivo	4,4	2,6
Inquietação	4,0	0
Agitação	3,2	0,6
Nervosismo	2,3	0,6
Bruxismo	1,5	0,6
Depressão	1,5	0,6
Labilidade do afeto	1,3	0,6
Diminuição da libido[a]	1,5	0,6
Ataque de pânico	1,3	0,3
Tensão	1,3	0,3
Agressividade	1,2	0,6
Estado confusional	1,0	0,3
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Cefaleia	24,2	18,8
Tontura	7,4	5,5
Tremor	3,4	0,6
Parestesia	1,2	0
Cefaleia tensional	1,0	0,3
Distúrbios Oculares		
Distúrbios da acomodação visual	1,3	0

Visão embaçada	1,3	1,0
Distúrbios do Labirinto e da Audição		
Vertigem	2,0	0,3
Distúrbios Cardíacos		
Taquicardia	6,0	0
Palpitação	4,5	0,6
Distúrbios Vasculares		
Hipertensão	2,2	1,6
Ondas de calor	1,3	0,6
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino		
Dor orofaríngea	1,5	1,3
Tosse	1,2	1,0
Dispneia	1,2	0,6
Distúrbios Gastrintestinais		
Boca seca	15,1	3,6
Náusea	14,3	4,9
Dispepsia	2,0	1,9
Vômito	1,8	0,6
Constipação	1,5	0,6
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo		
Hiperidrose	5,7	1,3
Distúrbios Musculoesquelético e do Tecido Conectivo		
Rigidez muscular	1,3	0
Espasmo muscular	1,0	0,3
Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas		
Disfunção erétil	1,0	0,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Irritabilidade	5,2	2,9
Fadiga	4,7	4,2
Sede	1,8	0,6
Astenia	1,2	0
Investigações		
Perda de peso	8,7	3,6
Aumento da frequência cardíaca	3,0	1,9
Aumento da pressão arterial	2,5	1,9
Aumento da alanina aminotransferase	1,0	0

[a] A reação adversa “Diminuição da libido” inclui o termo preferencial “Perda da libido”.

A gravidade da maioria das reações adversas foi de leve a moderada.

Estudos abertos - Relatos de reações adversas com frequência ≥ 1%

A segurança de cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada foi avaliada em 3782 pacientes pediátricos e adultos com TDAH que participaram de 12 estudos abertos. As informações presentes nesta seção são provenientes dos dados agrupados destas pesquisas.

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes tratados com cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada não listadas nas Tabelas 2 e 3 estão listadas na Tabela 4.

Tabela 4: Reações Adversas Relatadas por ≥ 1% dos pacientes tratados com cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada em 12 estudos clínicos abertos.

Sistemas/ Órgãos Reação Adversa	cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada **(n=3782)** **%**
Distúrbios Psiquiátricos	
Tique	2,0
Oscilação de humor	1,1
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Sonolência	1,0
Distúrbios Gastrintestinais	
Diarreia	2,4
Desconforto abdominal	1,3
Dor abdominal	1,2
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	
Erupção cutânea	1,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração	
Tensão emocional	1,4

A gravidade da maioria das reações adversas foi de leve a moderada.

Dados de estudo duplo-cego e aberto – Relatos de reações adversas com frequência < 1%

Reações adversas adicionais que ocorreram em < 1% dos pacientes pediátricos e adultos tratados com cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada em estudos duplo-cegos e abertos; os dados foram listados na Tabela 5.

Tabela 5: Reações Adversas Relatadas por < 1% dos pacientes pediátricos e adultos tratados com cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada tanto nos estudos clínicos duplo-cegos quanto nos abertos.
Sistema/ Classe de Órgão
Reação Adversa ao Medicamento
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático
Leucopenia
Distúrbios Psiquiátricos
Raiva, distúrbios do sono, hipervigilância, pranto, humor alterado
Distúrbios do Sistema Nervoso
Hiperatividade psicomotora, sedação, letargia
Distúrbios Oculares
Olhos secos
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo

Erupção cutânea macular
Investigações
Sopro cardíaco

A gravidade da maioria das reações adversas foi de leve a moderada.

Dados de pós-comercialização

As reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada estão descritas na Tabela 6. Nesta tabela as frequências são apresentadas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum	≥ 1/10 (≥ 10%)
Comum	≥ 1/100 e < 1/10 (≥ 1% e < 10%)
Incomum	≥ 1/1.000 e < 1/100 (≥ 0,1% e < 1%)
Rara	≥ 1/10.000 e < 1/1.000 (≥ 0,01 e < 0,1%)
Muito rara	< 1/10.000 (<0,01%), incluindo relatos isolados
Desconhecida	Não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

Tabela 6. Reações Adversas Identificadas Durante a Experiência de Pós-comercialização com cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada

Sistema/ Classe de Órgão Reações Adversas	**Frequência de Categoria Estimada a partir de Taxas de Relatos Espontâneos**	**Frequência de Categoria Estimada a partir de Estudos Clínicos com cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada**
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático		
Pancitopenia	Muito rara	Desconhecida
Trombocitopenia	Muito rara	Desconhecida
Púrpura Trombocitopênica	Muito rara	Desconhecida
Distúrbios do Sistema Imunológico		
Reações de hipersensibilidade tais como Angioedema, Reações anafiláticas, Edema auricular, Condições bolhosas, Condições esfoliativas, Urticária, Prurido não classificado em outra parte, Erupções cutâneas, Erupções e exantemas não classificados em outra parte	Rara	Incomum
Distúrbios Psiquiátricos		
Desorientação	Muito rara	Rara
Alucinação	Muito rara	Desconhecida
Alucinação auditiva	Muito rara	Rara
Alucinação visual	Muito rara	Desconhecida
Mania	Muito rara	Incomum
Logorreia	Muito rara	Incomum
Distúrbios da libido*	Muito rara	Desconhecida
Transtornos e sintomas obsessivo-compulsivo, (incluindo tricotilomania, dermatilomania, pensamentos obsessivos, compulsões)	Muito rara	Rara
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Convulsão	Muito rara	Desconhecida
Convulsão do tipo Grande Mal	Muito rara	Desconhecida
Distúrbio cerebrovascular (incluindo vasculite cerebral, hemorragia cerebral, arterite cerebral, oclusão vascular cerebral)	Muito rara	Desconhecida
Discinesia	Muito rara	Incomum
Distúrbios Oculares		
Diplopia	Muito rara	Rara
Midríase	Muito rara	Rara

Insuficiência visual	Muito rara	Rara
Glaucoma	Muito rara	Rara
Pressão intraocular aumentada	Muito rara	Rara
Distúrbios Cardíacos		
Angina pectoris	Muito rara	Rara
Bradicardia	Muito rara	Desconhecida
Extrassístoles	Muito rara	Rara
Taquicardia supraventricular	Muito rara	Desconhecida
Extrassístole ventricular	Muito rara	Rara
Distúrbios Vasculares		
Fenômeno de Raynaud	Muito rara	Desconhecida
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino		
Epistaxe	Muito rara	Rara
Distúrbios Hepatobiliares		
Aumento da fosfatase alcalina sérica	Muito rara	Desconhecida
Aumento da bilirrubina sanguínea	Muito rara	Incomum
Aumento das enzimas hepáticas	Muito rara	Incomum
Lesão hepatocelular	Muito rara	Desconhecida
Insuficiência hepática aguda	Muito rara	Desconhecida
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo		
Alopecia	Muito rara	Incomum
Eritema	Muito rara	Rara
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo		
Artralgia	Muito rara	Comum
Mialgia	Muito rara	Comum
Contrações musculares	Muito rara	Incomum
Trismo	Muito rara	Desconhecida
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas		
Priapismo	Muito rara	Desconhecida
Ginecomastia	Muito rara	Rara
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Diminuição da resposta terapêutica	Rara	Desconhecida
Dor no peito	Muito rara	Incomum
Desconforto peitoral	Muito rara	Incomum
Diminuição da resposta ao fármaco	Muito rara	Incomum
Hiperpirexia	Muito rara	Desconhecida
Investigações		
Diminuição da contagem de plaquetas	Muito rara	Desconhecida
Contagem anormal dos glóbulos brancos	Muito rara	Desconhecida

* A reação adversa de “Distúrbios da libido” inclui termos além daqueles associados à diminuição da libido.

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

10. SUPERDOSE

Sinais sintomas

Sinais e sintomas de superdose de Ragione® resultantes principalmente de hiperestimulação do Sistema Nervoso Central e de efeitos simpatomiméticos excessivos, podem incluir: vômito, agitação, mioclonias, convulsões, crise do tipo Grande Mal, estado confusional, alucinações (auditiva e/ou visual), hiperidrose, cefaleia, pirexia, taquicardia, palpitações, aumento da frequência cardíaca, arritmia sinusal, hipertensão arterial, midríase e boca seca.

Tratamento

O tratamento consiste em medidas adequadas de suporte. O paciente deve ser protegido contra automutilação e de estímulos externos que possam agravar a hiperestimulação já existente. A eficácia do carvão ativado não foi estabelecida. Monitoração em terapia intensiva deve ser adotada para manter a circulação e a respiração adequadas. Procedimentos de resfriamento externo podem ser necessários para controlar a hipertermia.

A eficácia da diálise peritoneal ou hemodiálise extracorpórea não está estabelecida para o tratamento de superdose de Ragione®.

A liberação prolongada de metilfenidato dos comprimidos de Ragione® deve ser considerada ao se tratarem pacientes que ingeriram dose excessiva do medicamento.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5573.0057

Produzido por:
Balkanpharma Dupnitsa AD
Dupnitsa – Bulgária

Importado e Registrado por:
Teva Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1° Andar
São Paulo - SP
CNPJ 05.333.542/0001-08

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382

www.tevabrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/09/2026.

BU_07

Anexo B

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° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/10/2026	Versão atual	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 3. Quando não devo usar este medicamento? VPS: 4. Contraindicações	VP (BU_07) VPS(BU_07)	18 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 36 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 54 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

19/08/2026	0849336/26-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP (BU_06) VPS(BU_06)	18 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 36 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 54 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
21/05/2024	0674945/24-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 9. Reações Adversas	VP (BU_05) VPS(BU_05)	18 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 36 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 54 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

26/06/2023	0650366/23-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP (BU_04) VPS(BU_04)	18 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 36 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 54 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
13/09/2022	4684671/22-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	16/05/2019	0435658/19-2	150 - SIMILAR - Registro de Medicamento Similar	13/10/2021	-	VP (BU_03) VPS(BU_03)	18 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 36 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 54 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30