FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

CONCERTA®
METILFENIDATO CLORHIDRATO
18 mg, 27 mg, 36 mg y 54 mg
Comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada

Vía oral

COMPOSICIÓN

CONCERTA® 18 mg
Cada comprimido recubierto de liberación osmótica prolongada contiene: metilfenidato clorhidrato 18 mg. Excipientes: óxido de polietileno 200K, ácido succínico, povidona (K29-32), ácido esteárico, butilhidroxitolueno, óxido de hierro amarillo, óxido de polietileno 7000K, cloruro de sodio, óxido de hierro verde, acetato de celulosa (398-10), poloxamer 188, hipromelosa 2910 3 cP, ácido fosfórico, OPADRY II amarillo YS-30-12788-A (lactosa monohidrato, hipromelosa 15 cP, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro amarillo, ácido esteárico), OPADRY claro translúcido YS-1-19025-A (hipromelosa 6 cP, macrogol 400), cera carnauba, tinta negra de impresión acuosa OPACODE NS-78-17715 (hipromelosa, óxido de hierro negro, polietilenglicol).

CONCERTA® 27 mg
Cada comprimido recubierto de liberación osmótica prolongada contiene: Metilfenidato clorhidrato 27 mg
Excipientes: óxido de polietileno 200K, ácido succínico ACS, povidona (K29-32), ácido esteárico, óxido de hierro rojo, butilhidroxitolueno, óxido de polietileno 7000K, cloruro de sodio, óxido de hierro verde, acetato de celulosa, poloxámero 188, hipromelosa 2910 3 cps, ácido fosfórico, OPADRY II gris Y-S-30-17528 (lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro negro), OPADRY translúcido Y-S-1-19025-A (hipromelosa, macrogol 400), cera carnaúba, tinta negra a base de agua OPACODE NS-78-17715 (hipromelosa, óxido de hierro negro, polietilenglicol).

CONCERTA® 36 mg
Cada comprimido recubierto de liberación osmótica prolongada contiene: metilfenidato clorhidrato 36 mg. Excipientes: óxido de polietileno 200K, ácido succínico ACS, povidona (K29-32), ácido esteárico, butilhidroxitolueno, óxido de hierro amarillo, óxido de polietileno 7000K TG, cloruro de sodio, óxido de hierro verde, acetato de celulosa, poloxámero 188, hipromelosa 2910 3 cps, ácido fosfórico, OPADRY II blanco Y-30-18037 (lactosa monohidrato, hipromelosa 15 cP,

dióxido de titanio, triacetina), OPADRY claro translúcido YS-1-19025-A (hipromelosa, macrogol 400), cera carnaúba, tinta negra de impresión acuosa OPACODE NS-78-17715 (hipromelosa, óxido de hierro negro, polietilenglicol).

CONCERTA® 54 mg
Cada comprimido recubierto de liberación osmótica prolongada contiene: Metilfenidato clorhidrato 54 mg
Excipientes: óxido de polietileno 200K, ácido succínico ACS, povidona K29-K32, ácido esteárico, óxido de hierro rojo, butilhidroxitolueno, óxido de polietileno 7000K, cloruro de sodio, óxido de hierro verde, acetato de celulosa, poloxámero 188, hipromelosa 2910 3 cps, ácido fosfórico, OPADRY II rojo Y-30-15567-A (lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo), OPADRY translúcido YS-1-19025-A (hipromelosa, macrogol 400), cera carnaúba, tinta negra a base de agua OPACODE NS-78-17715 (hipromelosa, óxido de hierro negro, polietilenglicol).
.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Psicoestimulante, simpaticomimético de acción central. Código ATC: N06BA04.

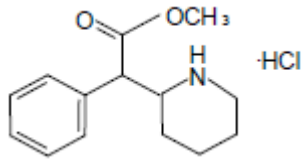
INDICACIONES

CONCERTA® está indicado como parte de un programa integral para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (ADHD, por sus siglas en inglés) en niños de 6 y más años de edad, adolescentes y adultos de hasta 65 años de edad (ver “Estudios clínicos”).

El tratamiento incluye otras medidas además de las farmacoterapéuticas: sociales, psicológicas y educacionales.

DESCRIPCIÓN

CONCERTA® es un estimulante del sistema nervioso central (SNC). Está disponible en cuatro concentraciones de comprimidos. Cada comprimido recubierto de liberación osmótica prolongada para la administración oral una vez al día contiene 18, 27, 36 o 54 mg de metilfenidato HCl USP y está diseñado para tener una duración del efecto de 12 horas. Químicamente, el metilfenidato HCl es clorhidrato de d,l (racémico) metil-α-fenil-2-piperidinacetato. Su fórmula empírica es $C_{14}H_{19}NO_2$•HCl. Su fórmula estructural es la siguiente:



El metilfenidato HCl USP es un polvo cristalino de color blanco, inodoro. Sus soluciones son ácidas al tornasol. Es libremente soluble en agua y en metanol, soluble en alcohol, y ligeramente soluble en cloroformo y en acetona. Su peso molecular es de 269,77.

CONCERTA® también contiene los siguientes componentes inertes: hidroxitolueno butilado, cera de carnauba, acetato de celulosa, hipromelosa, lactosa, ácido fosfórico, poloxámero, polietilenglicol, óxidos de polietileno, povidona, propilenglicol, cloruro de sodio, ácido esteárico, ácido succínico, óxidos de hierro sintéticos, dióxido de titanio y triacetina.

Componentes y desempeño del sistema

CONCERTA® utiliza la presión osmótica para liberar metilfenidato HCl a una velocidad controlada. El sistema, que se asemeja a un comprimido convencional en apariencia, comprende un núcleo de tres capas osmóticamente activas rodeado por una membrana semipermeable con un sobrerrecubrimiento de fármaco de liberación inmediata. El núcleo de tres capas se compone de dos capas de fármaco que contienen el fármaco y los excipientes, y una capa de empuje que contiene componentes osmóticamente activos. Hay un orificio perforado con un láser de precisión en el extremo de la capa de fármaco del comprimido. En un ambiente acuoso, como el tracto gastrointestinal, el sobrerrecubrimiento de fármaco se disuelve en una hora, proporcionando una dosis inicial de metilfenidato. El agua penetra a través de la membrana hacia el núcleo del comprimido. A medida que los excipientes polímeros osmóticamente activos se expanden, se libera metilfenidato a través del orificio. La membrana controla la velocidad a la que entra el agua en el núcleo del comprimido, lo que a su vez controla la administración del fármaco. Además, la velocidad de liberación del fármaco a partir del sistema aumenta con el tiempo durante un período de 6 a 7 horas debido al gradiente de concentración de fármaco incorporado en las dos capas de fármaco de CONCERTA®. Los componentes biológicamente inertes del comprimido permanecen intactos durante el tránsito gastrointestinal y son eliminados en las heces como una cubierta del comprimido junto con los componentes insolubles del núcleo. Es posible que los comprimidos de liberación prolongada de CONCERTA® puedan ser visibles en radiografías del abdomen bajo ciertas circunstancias, especialmente cuando se utilizan técnicas de realce digitales.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El metilfenidato HCl es un estimulante del SNC (sistema nervioso central). Se desconoce el modo de acción terapéutica en el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (ADHD). Se cree

que el metilfenidato bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en las neuronas presinápticas y aumenta la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneuronal.

Farmacodinamia

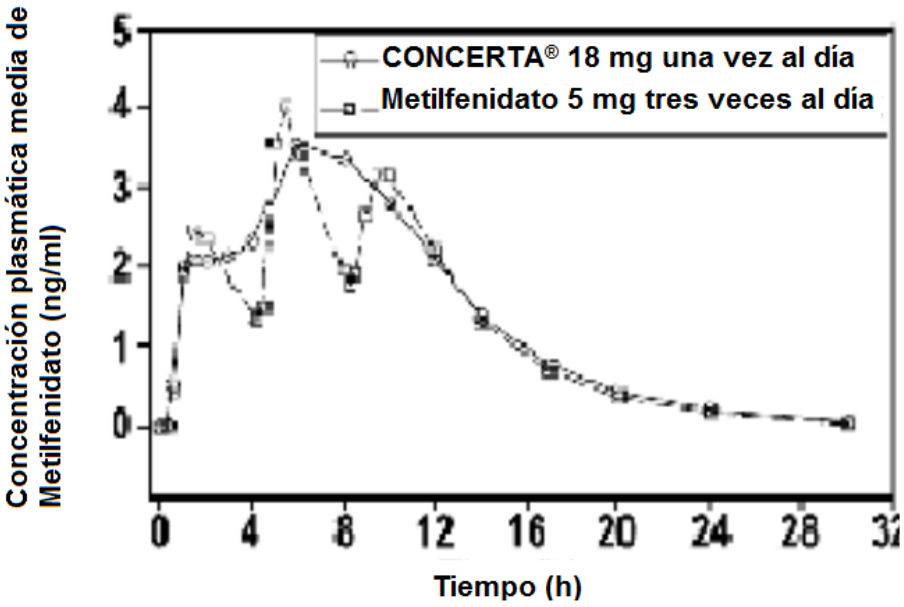
El metilfenidato es una mezcla racémica compuesta de isómeros d- y l-. El isómero d- es farmacológicamente más activo que el isómero l-.

Farmacocinética

Absorción
El metilfenidato se absorbe fácilmente. Después de la administración oral de CONCERTA®, las concentraciones plasmáticas de metilfenidato aumentan rápidamente alcanzando un máximo inicial en aproximadamente 1 hora, seguido de concentraciones ascendentes graduales en las próximas 5 a 9 horas, después de lo cual se inicia un descenso gradual. Los tiempos medios hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas en todas las dosis de CONCERTA® se produjeron entre 6 y 10 horas.

CONCERTA®, administrado una vez al día reduce al mínimo las fluctuaciones entre las concentraciones máximas y mínimas asociadas con metilfenidato de liberación inmediata administrado tres veces al día (ver Figura 1). La biodisponibilidad relativa de CONCERTA® administrado una vez al día y de metilfenidato administrado tres veces al día en adultos es comparable.

Figura 1: Concentraciones plasmáticas medias de metilfenidato en 36 adultos, después de una dosis única de 18 mg de CONCERTA® administrado una vez al día y 5 mg de metilfenidato de liberación inmediata administrado tres veces al día cada 4 horas



Los parámetros farmacocinéticos medios de dosis única en 36 adultos sanos luego de la administración de 18 mg de CONCERTA® una vez al día y 5 mg de metilfenidato tres veces al día se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Parámetros Farmacocinéticos (Media ± DE) después de una dosis única en adultos sanos

Parámetros	CONCERTA® (18 mg una vez al día) (n=36)	Metilfenidato (5 mg tres veces al día) (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
AUC_{inf} (ng·h/ml)	41,8 ± 13,9	38,0 ± 11,0
$t_{1/2}$ (h)	3,5 ± 0,4	3,0 ± 0,5

La farmacocinética de CONCERTA® se evaluó en adultos sanos luego de la administración de dosis únicas y múltiples (estado estacionario) de hasta 144 mg/día. La vida media promedio fue de alrededor de 3,6 horas. No se observaron diferencias en la farmacocinética de CONCERTA® después de la administración de dosis únicas y repetidas una vez al día, lo que indica que no hay acumulación significativa del fármaco. El AUC y el $t_{1/2}$ luego de la administración de dosis repetidas una vez al día son similares a los posteriores a la primera dosis de CONCERTA® en un rango de dosis de 18 a 144 mg.

Proporcionalidad a la dosis

Luego de la administración de CONCERTA® en dosis únicas de 18, 36, y 54 mg/día a adultos sanos, la C_{max} y el $AUC_{(0\text{-}inf)}$ de d-metilfenidato fueron proporcionales a la dosis, mientras que la C_{max} y el $AUC_{(0\text{-}inf)}$ de l-metilfenidato aumentaron en forma desproporcionada con respecto a la dosis. Luego de la administración de CONCERTA®, las concentraciones plasmáticas del isómero l- fueron aproximadamente 1/40 de las concentraciones plasmáticas del isómero d-.

En adultos sanos, la administración de dosis únicas y múltiples de CONCERTA® una vez al día de 54 a 144 mg/día dio lugar a incrementos lineales y proporcionales a la dosis en la C_{max} y el AUC_{inf} de metilfenidato (MPH, por sus siglas en inglés) total, y su metabolito principal, ácido α-fenil-piperidín acético (PPAA, por sus siglas en inglés). No hubo dependencia con el tiempo en la farmacocinética del metilfenidato. La proporción de metabolito (PPAA) a fármaco original (MPH) fue constante en las dosis de 54 a 144 mg/día, tanto después de la administración de dosis únicas como de dosis múltiples.

En un estudio de dosis múltiples en pacientes con ADHD adolescentes de 13 a 16 años de edad, a los que se les administró sus dosis prescriptas (18 a 72 mg/día) de CONCERTA®, las medias de la C_{max} y el AUC_{TAU} de metilfenidato d- y total aumentaron proporcionalmente con respecto a la dosis.

Distribución

Las concentraciones plasmáticas de metilfenidato en adultos y adolescentes declinan bioexponencialmente después de la administración oral. La vida media del metilfenidato en adultos y adolescentes después de la administración oral de CONCERTA® fue de aproximadamente 3,5 horas.

Metabolismo y excreción
En los seres humanos, el metilfenidato se metaboliza principalmente por desesterificación a PPAA que tiene poca o ninguna actividad farmacológica. En los adultos, el metabolismo de CONCERTA® administrado una vez al día, según lo evaluado por el metabolismo de PPAA, es similar al de metilfenidato administrado tres veces al día. El metabolismo de las dosis únicas y repetidas de CONCERTA® administrado una vez al día es similar.

Luego de la administración oral de metilfenidato radiomarcado en seres humanos, aproximadamente el 90 % de la radioactividad se recuperó en la orina. El metabolito urinario principal fue PPAA, que representó aproximadamente el 80 % de la dosis.

Efectos de los alimentos
En los pacientes, no hubo diferencias en la farmacocinética o el rendimiento farmacodinámico de CONCERTA® cuando se administró después de un desayuno rico en grasas. No hay evidencia de absorción rápida de las dosis en presencia o ausencia de alimentos.

Efecto del alcohol
Se llevó a cabo un estudio *in vitro* para explorar el efecto del alcohol sobre las características de liberación del metilfenidato a partir de CONCERTA® en la forma farmacéutica en comprimidos de 18 mg. A una concentración de alcohol de hasta 40% no hubo aumento de la liberación del metilfenidato en la primera hora. Los resultados con la concentración de comprimidos de 18 mg se consideran representativos de las otras concentraciones de comprimidos disponibles.

Poblaciones Especiales

Género: En adultos sanos, los valores medios ajustados por la dosis de $AUC_{(0\text{-inf})}$ para CONCERTA® fueron de 36,7 ng·h/ ml en los hombres y de 37,1 ng·h/ ml en las mujeres, sin observarse diferencias entre los dos grupos.

Raza: En los adultos que reciben CONCERTA®, el $AUC_{(0\text{-inf})}$ ajustado por la dosis fue homogéneo en los distintos grupos étnicos; sin embargo, el tamaño de la muestra puede haber sido insuficiente para detectar variaciones étnicas en la farmacocinética.

Edad: El aumento en la edad resultó en un incremento del aclaramiento oral aparente (CL/F) (aumento del 58% en los adolescentes en comparación con los niños). Algunas de estas diferencias podrían explicarse por las diferencias en el peso corporal entre estas poblaciones. Esto sugiere que los sujetos con mayor peso corporal pueden tener exposiciones más bajas de metilfenidato total a dosis similares.

La farmacocinética de CONCERTA® no se ha estudiado en niños menores de 6 años de edad.

Insuficiencia renal: No hay experiencia con el uso de CONCERTA® en pacientes con insuficiencia renal. Después de la administración oral de metilfenidato radiomarcado en seres humanos, el

metilfenidato se metabolizó ampliamente y aproximadamente el 80% de la radiactividad se excretó en la orina en forma de PPAA. Como el aclaramiento renal no es una vía importante para el aclaramiento de metilfenidato, se espera que la insuficiencia renal tenga poco efecto sobre la farmacocinética de CONCERTA®.

Insuficiencia hepática: No hay experiencia con el uso de CONCERTA® en pacientes con insuficiencia hepática.

ESTUDIOS CLÍNICOS

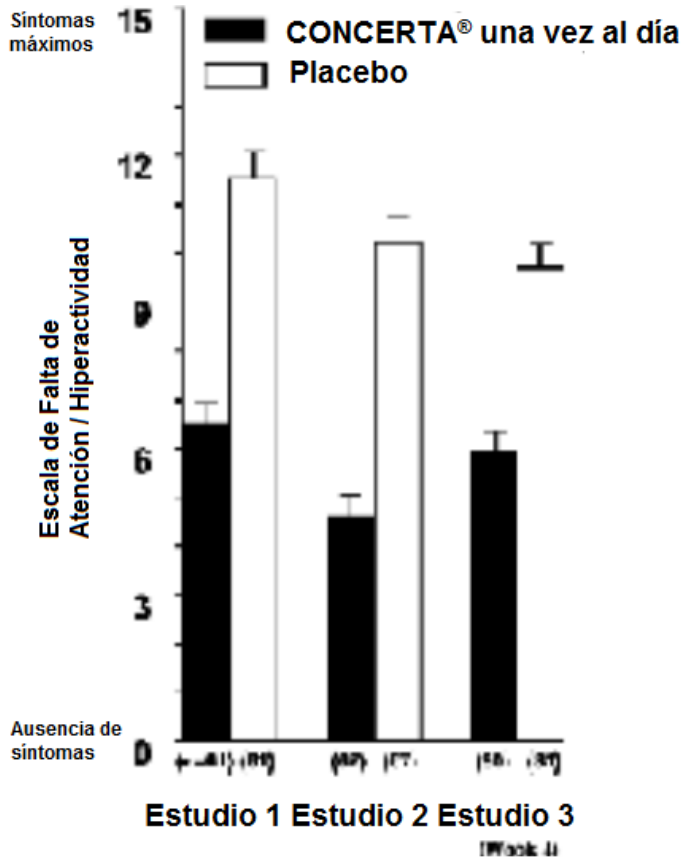
Se ha demostrado que CONCERTA® es efectivo en el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (ADHD) en cuatro estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en niños y adolescentes, y en dos estudios doble ciego controlados con placebo en adultos que cumplieron los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico 4ta. Edición (DSM-IV) para ADHD.

Niños

Se realizaron tres estudios doble ciego, controlados con fármaco activo y placebo en 416 niños de 6 a 12 años de edad. Los estudios controlados compararon CONCERTA® administrado una vez al día (18, 36 o 54 mg), metilfenidato administrado tres veces al día durante 12 horas (dosis diaria total de 15, 30 o 45 mg) y placebo en dos estudios realizados en un solo centro, cruzados de 3 semanas (Estudios 1 y 2) y en una comparación multicéntrica, de 4 semanas, de grupos paralelos (Estudio 3). La comparación primaria de interés en los tres ensayos fue CONCERTA® versus el placebo.

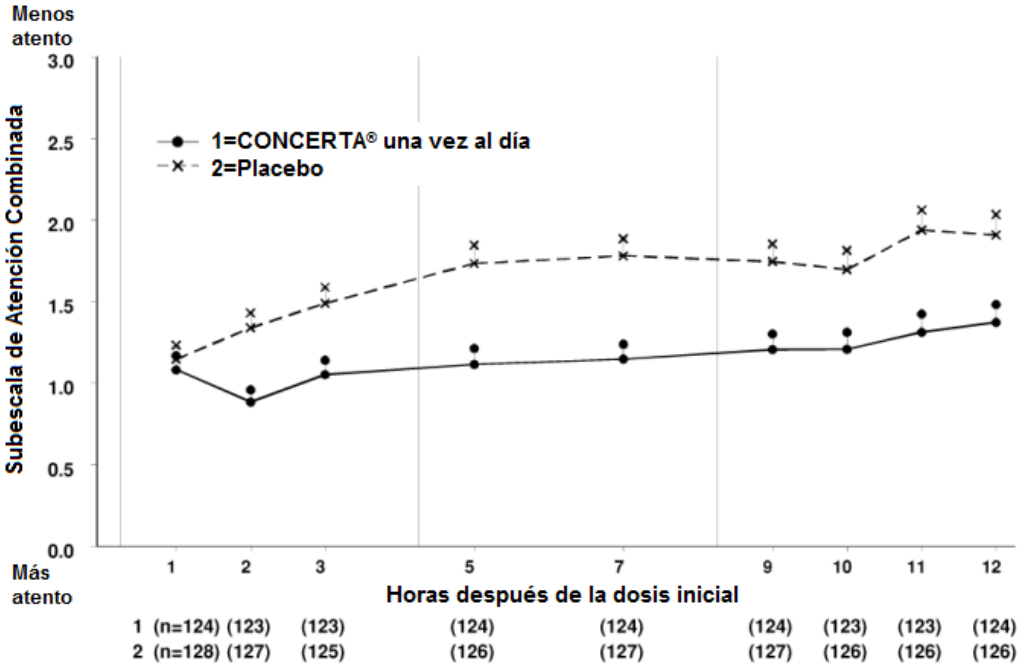
Los síntomas de ADHD fueron evaluados por maestros de escuelas de la comunidad utilizando la escala de Falta de Atención/Hiperactividad con Agresión (IOWA, por sus siglas en inglés) de Conners. En los tres estudios controlados de CONCERTA® se demostró uniformemente una reducción estadísticamente significativa en la subescala de Falta de Atención/Hiperactividad en comparación con el placebo. Las puntuaciones de CONCERTA® y el placebo en los tres estudios se presentan en la Figura 2.

Figura 2: Puntuaciones medias de Falta de Atención/Hiperactividad en la escala de IOWA de Conners evaluadas por maestros de escuelas de la comunidad con CONCERTA® administrado una vez al día (18, 36 o 54 mg) y placebo. Los Estudios 1 y 2 comprendían un cruzamiento de 3 vías de 1 semana por grupo de tratamiento. El Estudio 3 comprendía 4 semanas de tratamientos de grupos paralelos con un análisis de Última Observación Realizada en la semana 4. Las barras de error representan la media más el error estándar de la media



En los Estudios 1 y 2, los síntomas de ADHD fueron evaluados por maestros de escuelas laboratorio utilizando la escala de calificación de escuelas laboratorio de SKAMP (Swanson, Kotkin, Agler, M-Fynn, y Pelham). Los resultados combinados de estos dos estudios demostraron mejorías estadísticamente significativas en la atención y el comportamiento en los pacientes tratados con CONCERTA® en comparación con el placebo que se mantuvieron a lo largo de 12 horas después de la dosificación. La Figura 3 presenta las calificaciones de la escala SKAMP evaluadas por maestros de escuelas laboratorio para CONCERTA® y el placebo.

Figura 3: Calificaciones de la escala SKAMP evaluadas por maestros de escuelas laboratorio: Media (SEM) de Atención Combinada (Estudios 1 y 2)



Nota: se muestran la media y la media más error estándar

Adolescentes

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo (Estudio 4) realizado en 177 pacientes, se ha demostrado que CONCERTA® es efectivo en el tratamiento del ADHD en adolescentes de 13 a 18 años de edad a dosis de hasta 72 mg/día (1,4 mg/kg/día). De 220 pacientes que ingresaron en una fase de titulación abierta de 4 semanas, 177 fueron titulados a una dosis individualizada (máximo de 72 mg/día) basándose en el cumplimiento de criterios específicos de mejoría en la Escala de Calificación de ADHD y la Evaluación Global de la Efectividad con tolerabilidad aceptable. Los pacientes que cumplieron estos criterios fueron aleatorizados para recibir su dosis individualizada de CONCERTA® (18 - 72 mg/día, n = 87) o placebo (n = 90) durante una fase doble ciego de dos semanas. Al final de esta fase, las puntuaciones medias para la calificación del investigador en la Escala de Calificación de ADHD demostraron que CONCERTA® fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico al placebo.

Adultos

Se realizaron dos estudios doble ciego, controlados con placebo en 627 adultos de 18 a 65 años de edad. Los estudios controlados compararon CONCERTA® administrado una vez al día y el placebo en un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, de titulación de dosis, de 7 semanas

(Estudio 5) (36 a 108 mg/día) y en un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, de dosis fija, de 5 semanas (Estudio 6) (18, 36 y 72 mg/día).

El Estudio 5 demostró la efectividad de CONCERTA® en el tratamiento del ADHD en adultos de 18 a 65 años de edad a dosis de 36 mg/día a 108 mg/día basándose en el cambio desde el inicio hasta la visita final del estudio en la Escala de Calificación del Investigador del ADHD en Adultos (AISRS, por sus siglas en inglés). De 226 pacientes que ingresaron en el ensayo de 7 semanas, 110 fueron aleatorizados a CONCERTA® y 116 fueron aleatorizados al placebo. El tratamiento se inició a una dosis de 36 mg/día y los pacientes continuaron con aumentos incrementales de 18 mg/día (36 a 108 mg/día) sobre la base del cumplimiento de criterios de mejoría específicos con tolerabilidad aceptable. En la visita final del estudio, las puntuaciones medias del cambio (media de LS, SEM) para la calificación del investigador en la AISRS demostraron que CONCERTA® fue significativamente superior al placebo desde el punto de vista estadístico.

El Estudio 6 fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, de respuesta a la dosis (duración de 5 semanas) con 3 grupos de dosis fijas (18, 36 y 72 mg). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir CONCERTA® administrado a dosis de 18 mg (n = 101), 36 mg (n = 102), 72 mg/día (n = 102), o placebo (n = 96). Las tres dosis de CONCERTA® fueron significativamente más efectivas desde el punto de vista estadístico que el placebo en la mejora de las puntuaciones totales de CAARS (Escala de Calificación del ADHD en Adultos de Conners) en el criterio de valoración doble ciego en pacientes adultos con ADHD.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Detección previa al tratamiento

Antes de tratar a pacientes con CONCERTA®, evalúe:

- para la presencia de enfermedad cardíaca (es decir, realizar una historia clínica cuidadosa, antecedentes familiares de muerte súbita o arritmia ventricular y un examen físico) (ver “Advertencias y precauciones”).
- los antecedentes familiares y evaluar clínicamente a los pacientes para detectar tics motores o verbales o síndrome de Tourette antes de iniciar CONCERTA® (ver “Advertencias y precauciones”).

Dosis recomendada

CONCERTA® debe administrarse por vía oral una vez al día por la mañana con o sin alimentos.

CONCERTA® debe tragarse entero con ayuda de líquidos y, no debe masticarse, dividirse ni aplastarse (ver “Información de asesoramiento para el paciente”).

Pacientes nuevos en el tratamiento con metilfenidato

La dosis inicial recomendada de CONCERTA® para los pacientes que actualmente no están tomando metilfenidato, o estimulantes distintos de metilfenidato, es de 18 mg una vez al día para los niños y adolescentes y de 18 o 36 mg una vez al día para los adultos (ver Tabla 2).

Tabla 2: Dosis iniciales recomendadas y rangos de dosis de CONCERTA®

Edad del paciente	Dosis inicial recomendada	Rango de dosis
Niños de 6-12 años de edad	18 mg/día	18 mg - 54 mg/día
Adolescentes de 13-17 años de edad	18 mg/día	18 mg - 72 mg/día no exceder 2 mg/kg/día
Adultos de 18-65 años de edad	18 o 36 mg/día	18 mg - 72 mg/día

Pacientes que utilizan actualmente metilfenidato

La dosis recomendada de CONCERTA® para los pacientes que están tomando actualmente metilfenidato dos veces al día o tres veces al día en dosis de 10 a 60 mg/día, se proporciona en la Tabla 3. Las recomendaciones posológicas se basan en el régimen de dosis actual y en el criterio clínico. La dosificación para la conversión no debe exceder 72 mg al día.

Tabla 3: Conversión de dosis recomendada de regímenes con metilfenidato a CONCERTA®

Dosis Diaria Previa de Metilfenidato	Dosis Inicial de CONCERTA® Recomendada
5 mg de Metilfenidato dos o tres veces al día	18 mg cada mañana
10 mg de Metilfenidato dos o tres veces al día	36 mg cada mañana
15 mg de Metilfenidato dos o tres veces al día	54 mg cada mañana
20 mg de Metilfenidato dos o tres veces al día	72 mg cada mañana

Otros regímenes con metilfenidato: al seleccionar la dosis inicial debe utilizarse el criterio clínico.

Titulación de la Dosis

Las dosis pueden aumentarse en incrementos de 18 mg a intervalos semanales en los pacientes que no han logrado una respuesta óptima a una dosis más baja. No se han estudiado dosis diarias superiores a 54 mg en niños y a 72 mg en adolescentes y no se recomiendan. No se recomiendan dosis diarias superiores a 72 mg en adultos.
Está disponible una concentración de dosis de 27 mg para los médicos que deseen prescribir dosificaciones entre 18 mg y 36 mg.

Reducción y Suspensión de la Dosis

Si se produce un empeoramiento paradójico de los síntomas u otras reacciones adversas, reduzca la dosis o, si es necesario, suspenda CONCERTA®.

Si no se observa mejoría después del ajuste apropiado de la dosis durante un período de un mes, suspenda CONCERTA®.
El tratamiento farmacológico se suspende habitualmente durante o después de la pubertad.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al metilfenidato
Se han observado reacciones de hipersensibilidad, como angioedema y reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con CONCERTA®. Por lo tanto, CONCERTA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al metilfenidato u otros componentes del producto (ver "Reacciones adversas").

Agitación
CONCERTA® está contraindicado en pacientes con ansiedad, tensión y agitación marcadas, ya que el medicamento puede agravar estos síntomas.

Glaucoma
CONCERTA® está contraindicado en pacientes con glaucoma.

Tics
CONCERTA® está contraindicado en pacientes con tics motores o con antecedentes familiares o diagnóstico de síndrome de Tourette (ver "Reacciones adversas").

Inhibidores de la monoamino oxidasa
CONCERTA® está contraindicado durante el tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), y también dentro de un mínimo de 14 días después de la suspensión de un inhibidor de la MAO (pueden producirse crisis hipertensivas) (ver "Interacciones medicamentosas").

CONCERTA® está contraindicado en pacientes con hipertiroidismo, angina de pecho grave, arritmias cardíacas o hipertensión grave.

CONCERTA® está contraindicado en pacientes que manifiestan en la actualidad depresión grave, anorexia nerviosa, síntomas psicóticos o tendencia suicida, ya que el fármaco puede empeorar estos trastornos, y en pacientes con antecedentes de dependencia de drogas o alcoholismo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: ABUSO, MAL USO Y ADICCIÓN

CONCERTA® tiene un alto potencial de abuso y uso indebido, lo que puede conducir al desarrollo de un trastorno por uso de sustancias, incluida la adicción. El uso indebido y abuso de estimulantes del SNC, incluido CONCERTA®, puede provocar una sobredosis y la muerte (ver "Sobredosis"), y este riesgo aumenta con dosis más altas o métodos de administración no aprobados, como inhalación o inyección.

Antes de recetar CONCERTA®, evalúe el riesgo de abuso, mal uso y adicción de cada paciente. Eduque a los pacientes y sus familias sobre estos riesgos, el almacenamiento adecuado del medicamento y la eliminación adecuada de cualquier medicamento no utilizado. Durante el tratamiento con CONCERTA®, reevalúe el riesgo de abuso, uso indebido y adicción de cada paciente y controle con frecuencia los signos y síntomas de abuso, uso indebido y adicción (ver "Advertencias y precauciones" y "Abuso y dependencia de drogas").

DEPENDENCIA
CONCERTA® debe administrarse con precaución a pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos con antecedentes de dependencia de fármacos o alcoholismo, ya que estos pacientes pueden aumentar la dosis por iniciativa propia. El uso abusivo crónico puede producir tolerancia y dependencia psicológica marcadas con grados variables de comportamiento anormal. Pueden producirse episodios psicóticos francos, especialmente con el abuso por vía parenteral. Se requiere una supervisión cuidadosa durante el retiro del producto en uso abusivo ya que puede producirse depresión grave. El retiro del producto después del uso terapéutico crónico puede desenmascarar síntomas del trastorno subyacente que pueden requerir seguimiento.

Abuso, mal uso y adicción
CONCERTA® tiene un alto potencial de abuso y uso indebido. El uso de CONCERTA® expone a las personas a riesgos de abuso y uso indebido, lo que puede conducir al desarrollo de un trastorno por uso de sustancias, incluida la adicción. CONCERTA® puede desviarse para uso no médico hacia canales o distribución ilícitos (ver en "Abuso y dependencia de drogas"). El uso indebido y abuso de estimulantes del SNC, incluido CONCERTA®, puede provocar una sobredosis y la muerte (ver "Sobredosis"), y este riesgo aumenta con dosis más altas o métodos de administración no aprobados, como la inhalación o la inyección.

Antes de prescribir CONCERTA®, evalúe el riesgo de abuso, mal uso y adicción de cada paciente. Eduque a los pacientes y sus familias sobre estos riesgos y la eliminación adecuada de cualquier medicamento no utilizado. Aconseje a los pacientes que almacenen CONCERTA® en un lugar seguro, preferiblemente bajo llave, e indíqueles que no le den CONCERTA® a nadie más. Durante

todo el tratamiento con CONCERTA®, reevalúe el riesgo de abuso, mal uso y adicción de cada paciente y controle con frecuencia los signos y síntomas de abuso, mal uso y adicción.
No debe indicarse tratamiento con CONCERTA® cuando los síntomas están asociados con reacciones de stress agudo.

Riesgos para pacientes con enfermedades cardíacas graves
Se ha informado muerte súbita en pacientes con anomalías cardíacas estructurales u otras enfermedades cardíacas graves que fueron tratados con estimulantes del SNC en la dosis recomendada para el ADHD.

Evite el uso de CONCERTA® en pacientes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, miocardiopatía, arritmia cardíaca grave, enfermedad de las arterias coronarias u otra enfermedad cardíaca grave.

Aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca
Los estimulantes del SNC pueden provocar un aumento de la presión arterial (aumento medio de aproximadamente 2 a 4 mmHg) y de la frecuencia cardíaca (aumento medio de aproximadamente 3 a 6 lpm). Algunos pacientes pueden tener aumentos mayores.

Monitoree a todos los pacientes tratados con CONCERTA® para detectar hipertensión y taquicardia.

Reacciones adversas psiquiátricas

Exacerbación de psicosis preexistente
Los estimulantes del SNC pueden exacerbar los síntomas de alteración del comportamiento y trastorno del pensamiento en pacientes con un trastorno psicótico preexistente.

Inducción de un episodio maníaco en pacientes con trastorno bipolar
Los estimulantes del SNC pueden inducir un episodio maníaco o mixto en los pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con CONCERTA®, evalúe a los pacientes para detectar factores de riesgo de desarrollar un episodio maníaco (por ejemplo, comorbilidad o antecedentes de síntomas depresivos o antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar o depresión).

Nuevos síntomas psicóticos o maníacos
Los estimulantes del SNC, en las dosis recomendadas, pueden causar síntomas psicóticos o maníacos (por ejemplo, alucinaciones, pensamientos delirantes o manía) en pacientes sin antecedentes previos de enfermedad psicótica o manía. En un análisis conjunto de múltiples estudios controlados con placebo a corto plazo sobre estimulantes del SNC, se produjeron síntomas psicóticos o maníacos en aproximadamente el 0,1% de los pacientes tratados con estimulantes del SNC, en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. Si se presentan tales síntomas, considere suspender CONCERTA®.

Convulsiones
Existe cierta evidencia clínica de que los estimulantes pueden disminuir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con anomalías del EEG previas en ausencia de convulsiones y, muy raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin evidencia de convulsiones en el EEG. En presencia de convulsiones, el medicamento debe suspenderse.

Priapismo
Se han informado erecciones prolongadas y dolorosas, que a veces requieren intervención quirúrgica, con el uso de metilfenidato, tanto en pacientes masculinos adultos como pediátricos (ver "Reacciones adversas"). Aunque no se informó priapismo al iniciar el tratamiento con metilfenidato, se desarrolló después de algún tiempo con metilfenidato, a menudo luego de un aumento de la dosis. También se produjo priapismo durante la retirada del metilfenidato (períodos sin medicación o durante la suspensión).

Los pacientes tratados con CONCERTA® que desarrollan erecciones anormalmente sostenidas o frecuentes y dolorosas deben buscar atención médica inmediata.

Vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud
Los estimulantes del SNC, incluido CONCERTA®, utilizados para tratar el ADHD se asocian con vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud. Los signos y síntomas suelen ser intermitentes y leves; sin embargo, secuelas incluyen ulceración en los dedos y/o destrucción de tejidos blandos. Se observaron efectos de la vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud, en informes posteriores a la comercialización y a dosis terapéuticas de estimulantes del SNC en todos los grupos etarios a lo largo del curso del tratamiento. Los signos y síntomas generalmente mejoraron después de la reducción de la dosis o la suspensión del estimulante del SNC.

Es necesaria la observación cuidadosa de cambios en los dedos durante el tratamiento con CONCERTA®. Una evaluación clínica adicional (por ejemplo, derivación a reumatología) puede ser apropiada para los pacientes tratados con CONCERTA® que desarrollan signos o síntomas de vasculopatía periférica.

Supresión del crecimiento a largo plazo en pacientes pediátricos
Los estimulantes del SNC se han asociado con la pérdida de peso y la desaceleración de la tasa de crecimiento en pacientes pediátricos.
El seguimiento cuidadoso del peso y la talla en niños de 7 a 10 años que fueron aleatorizados a grupos de tratamiento con metilfenidato o sin medicación durante 14 meses, así como en subgrupos naturalistas de niños tratados recientemente con metilfenidato y tratados sin medicación durante 36 meses (a las edades de 10 a 13 años), sugiere que los pacientes pediátricos que recibieron metilfenidato durante 7 días a la semana durante todo el año presentaron una disminución temporal en la tasa de crecimiento (en promedio, un total de alrededor de 2 cm menos de crecimiento en la altura y 2,7 kg menos de crecimiento en el peso durante 3 años), sin evidencia de recuperación del

crecimiento durante este período de desarrollo. Controle de cerca el crecimiento (peso y altura) en pacientes pediátricos tratados con CONCERTA®.Puede ser necesario interrumpir el tratamiento de los pacientes pediátricos que no crezcan o ganen altura o peso como se espera.

Potencial de obstrucción gastrointestinal
Dado que el comprimido de CONCERTA® es indeformable y no cambia de forma apreciablemente en el tracto gastrointestinal, normalmente CONCERTA® no debería ser administrado a pacientes con estrechamiento gastrointestinal grave preexistente (patológico o iatrogénico, por ejemplo: trastornos de la motilidad esofágica, enfermedad inflamatoria del intestino delgado, síndrome de "intestino corto" debido a adherencias o disminución del tiempo de tránsito, antecedentes de peritonitis, fibrosis quística, pseudo-obstrucción intestinal crónica o divertículo de Meckel). Ha habido informes raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida en asociación con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación controlada no deformables. Debido al diseño de liberación controlada del comprimido, CONCERTA® solo debe utilizarse en pacientes que son capaces de tragar el comprimido entero (ver "Información de asesoramiento para el paciente").

Monitoreo hematológico
Se aconseja la realización periódica de hemogramas, recuentos diferenciales y de plaquetas durante el tratamiento prolongado.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado
Ha habido informes raros de glaucoma de ángulo cerrado asociado con el tratamiento con metilfenidato.
Aunque el mecanismo no está claro, los pacientes tratados con CONCERTA® considerados en riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado (por ejemplo, pacientes con hipermetropía significativa) deben ser evaluados por un oftalmólogo.

Aumento de la presión intraocular y glaucoma
Ha habido informes de una elevación de la presión intraocular (PIO) asociada con el tratamiento con metilfenidato (ver "Reacciones adversas").
Prescriba CONCERTA® a pacientes con glaucoma de ángulo abierto o PIO anormalmente elevada sólo si se considera que el beneficio del tratamiento supera el riesgo. Monitoree de cerca a los pacientes tratados con CONCERTA® con antecedentes de PIO anormalmente aumentada o glaucoma de ángulo abierto.

Tics motores y verbales y empeoramiento del síndrome de Tourette
Los estimulantes del SNC, incluido el metilfenidato, se han asociado con la aparición o exacerbación de tics motores y verbales (ver "Reacciones adversas"). También se ha informado de un empeoramiento del síndrome de Tourette.
Antes de iniciar CONCERTA®, evalúe los antecedentes familiares y evalúe clínicamente a los pacientes para detectar tics o síndrome de Tourette. Controle periódicamente a los pacientes

tratados con CONCERTA® para detectar la aparición o el empeoramiento de tics o síndrome de Tourette y suspenda el tratamiento si es clínicamente apropiado.

Tratamiento de Mantenimiento / Extendido
No hay un conjunto de evidencias disponible a partir de ensayos controlados para indicar cuánto tiempo debe tratarse con CONCERTA® a un paciente con ADHD. Sin embargo, en general se acepta que puede ser necesario el tratamiento farmacológico del ADHD durante períodos prolongados.
La efectividad de CONCERTA® para su uso a largo plazo, es decir, durante más de 7 semanas, no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos controlados. El médico que opta por usar CONCERTA® durante períodos prolongados en pacientes con ADHD debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para el paciente en particular con ensayos sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin la farmacoterapia. Al suspender el medicamento de manera temporal o permanente la mejoría puede ser sostenida.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores de la MAO

No debe utilizarse CONCERTA® en pacientes que están siendo tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores de la MAO (ver “Contraindicaciones”).

Agentes vasopresores

Debido a posibles aumentos en la presión arterial, CONCERTA® debe utilizarse con precaución con agentes vasopresores (ver “Advertencias y precauciones”). Puede disminuir el efecto hipotensor de guanetidina.

Anticoagulantes cumarínicos, antidepresivos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Estudios farmacológicos en seres humanos han demostrado que el metilfenidato puede inhibir el metabolismo de anticoagulantes cumarínicos, anticonvulsivos (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, primidona) y algunos antidepresivos tricíclicos (imipramina, clomipramina, desipramina), e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Puede requerirse un ajuste decreciente de la dosis de estos fármacos cuando se administran conjuntamente con metilfenidato. Puede ser necesario ajustar la dosificación y monitorear las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación), al iniciar o suspender la administración concomitante de metilfenidato.

Anestésicos halogenados

El uso concomitante de anestésicos halogenados y CONCERTA® puede aumentar el riesgo de aumento repentino de la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante la cirugía. Controle la presión arterial y evite el uso de CONCERTA® en pacientes tratados con anestésicos el día de la cirugía.

Risperidona

El uso combinado de metilfenidato con risperidona cuando hay un cambio, ya sea aumento o disminución, en la dosificación de una o ambas medicaciones, podría aumentar el riesgo de síntomas extrapiramidales (SEP). Monitorear por síntomas de SEP.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Se ha demostrado que el metilfenidato tiene efectos teratogénicos en conejos cuando se administra en dosis de 200 mg/kg/día, lo que es aproximadamente 100 veces y 40 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos en una base de mg/kg y mg/m^2, respectivamente.

Un estudio de reproducción en ratas no reveló ninguna evidencia de daño al feto a dosis orales de hasta 30 mg/kg/día, aproximadamente 15 veces y 3 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de CONCERTA® en una base de mg/kg y mg/m^2, respectivamente. La exposición plasmática aproximada a metilfenidato más su metabolito principal PPAA en ratas preñadas fue 1-2 veces superior a la observada en los ensayos en voluntarios y pacientes con la dosis máxima recomendada de CONCERTA® basado en el AUC.

Está clasificado en categoría C, según Food Drug Administration (FDA). No se ha establecido la seguridad de metilfenidato para su uso durante el embarazo humano. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. CONCERTA® debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de parto y parto

Se desconoce el efecto de CONCERTA® sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos.

Madres lactantes

Se desconoce si el metilfenidato se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución si se administra CONCERTA® a una mujer lactante.

En ratas hembra lactantes tratadas con una dosis oral única de 5 mg/kg de metilfenidato radiomarcado, se observó radioactividad (que representa a metilfenidato y/o sus metabolitos) en la leche y los niveles fueron generalmente similares a los del plasma.

Uso pediátrico

No debe utilizarse CONCERTA® en niños menores de seis años, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia en este grupo etario. Los efectos a largo plazo del metilfenidato en niños no han sido bien establecidos,, aunque no se ha establecido una relación causal, se ha reportado supresión de crecimiento con el uso de estimulantes, por lo que estos pacientes requieren un monitoreo cuidadoso de la estatura y el peso. En caso de observar disminución de crecimiento, suspender el tratamiento.
No debería usarse en niños psicóticos, ya que puede exacerbar síntomas de trastornos del pensamiento y comportamiento.

Uso en pacientes de edad avanzada

CONCERTA® no ha sido estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

Abuso

CONCERTA® tiene un alto potencial de abuso y uso indebido que puede conducir al desarrollo de un trastorno por uso de sustancias, incluida la adicción (ver “Advertencias y precauciones”). CONCERTA® puede desviarse para uso no médico hacia canales o distribución ilícitos.

El abuso es el uso intencional y no terapéutico de un medicamento, aunque sea una sola vez, para lograr un efecto psicológico o fisiológico deseado. El uso indebido es el uso intencional, con fines terapéuticos, de un medicamento por parte de un individuo de una manera distinta a la prescrita por un médico o para la que no fue recetado. La adicción a los medicamentos es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que pueden incluir un fuerte deseo de consumir el medicamento, dificultades para controlar el consumo del medicamento (por ejemplo, continuar con el consumo de medicamentos a pesar de las consecuencias perjudiciales, dar mayor prioridad al consumo de medicamentos que a otras actividades y obligaciones), y posible tolerancia o dependencia física.

El mal uso y abuso de metilfenidato puede causar aumento de la frecuencia cardíaca, respiratoria o presión arterial; transpiración; pupilas dilatadas; hiperactividad; inquietud; insomnio; disminución del apetito; pérdida de coordinación; temblores; piel enrojecida; vómitos; y/o dolor abdominal. También se han observado ansiedad, psicosis, hostilidad, agresión e ideación suicida

u homicida con el abuso y/o uso indebido de estimulantes del SNC. El uso indebido y abuso de estimulantes del SNC, incluido CONCERTA®, puede provocar una sobredosis y la muerte (ver "Sobredosis"), y este riesgo aumenta con dosis más altas o métodos de administración no aprobados, como la inhalación o la inyección.

En dos estudios de potencial de abuso en seres humanos, controlados con placebo, se compararon dosis orales únicas de CONCERTA® con dosis orales únicas de metilfenidato de liberación inmediata (MPH IR) y placebo en sujetos con antecedentes de uso de estimulantes con fines recreacionales para evaluar el potencial de abuso relativo. Para los fines de esta evaluación, la respuesta para cada una de las medidas subjetivas se definió como el efecto máximo en las primeras 8 horas después de la administración de la dosis.

En un estudio (n = 40), CONCERTA® (108 mg) y 60 mg de MPH IR en comparación con el placebo produjeron respuestas significativamente mayores desde el punto de vista estadístico en las cinco medidas subjetivas sugestivas de potencial de abuso. Sin embargo, en las comparaciones entre los dos tratamientos activos, CONCERTA® (108 mg) produjo respuestas variables en las medidas subjetivas positivas que fueron estadísticamente indistinguibles (Potencial de Abuso, Afición por la Droga, Anfetamina, y Grupo Morfina Benzedrina [Euforia]) o estadísticamente menores (Estimulación - Euforia) que las respuestas producidas por 60 mg de MPH IR.

En otro estudio (n = 49), ambas dosis de CONCERTA® (54 mg y 108 mg) y ambas dosis de MPH IR (50 mg y 90 mg) produjeron respuestas significativamente mayores desde el punto de vista estadístico en comparación con el placebo en las dos escalas primarias utilizadas en el estudio (Afición por la Droga, Euforia). Cuando las dosis de CONCERTA® (54 mg y 108 mg) se compararon con MPH IR (50 mg y 90 mg), respectivamente, CONCERTA® produjo respuestas subjetivas significativamente menores desde el punto de vista estadístico en estas dos escalas que MPH IR. CONCERTA® (108 mg) produjo respuestas que fueron estadísticamente indistinguibles de las respuestas en estas dos escalas producidas por MPH IR (50 mg). Las diferencias en las respuestas subjetivas a las dosis respectivas deben considerarse en el contexto de que solo el 22% de la cantidad total de metilfenidato en los comprimidos de CONCERTA® está disponible para la liberación inmediata a partir del sobrerrecubrimiento del fármaco (ver "Componentes y desempeño del sistema").

Si bien estos hallazgos revelan una respuesta relativamente baja de CONCERTA® en las medidas subjetivas sugestivas de potencial de abuso en comparación con MPH IR a dosis de MPH totales aproximadamente equivalentes, se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el potencial abuso de CONCERTA® en la comunidad.

Dependencia

Dependencia física

CONCERTA® puede producir dependencia física. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de una adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de medicamentos, que se manifiesta por signos y síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosis de un medicamento.
Los signos y síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una reducción de la dosis después del uso prolongado de estimulantes del SNC, incluido CONCERTA®, incluyen estado de ánimo disfórico; depresión; fatiga; sueños vívidos y desagradables; insomnio o hipersomnia; apetito incrementado; y retraso psicomotor o agitación.
No debería usarse en pacientes con depresión endógena o exógena.

Tolerancia

CONCERTA® puede producir tolerancia. La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a un fármaco después de su administración repetida (es decir, se requiere una dosis más alta de un fármaco para producir el mismo efecto que se obtuvo una vez con una dosis más baja).

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis
En un estudio de carcinogénesis durante toda la vida llevado a cabo en ratones B6C3F1, el metilfenidato causó un aumento en los adenomas hepatocelulares y, en los machos solamente, un aumento en los hepatoblastomas a una dosis diaria de aproximadamente 60 mg/kg/día. Esta dosis es aproximadamente 30 veces y 4 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de CONCERTA® en una base de mg/kg y mg/m^2, respectivamente. El hepatoblastoma es un tipo de tumor maligno relativamente raro en roedores. No hubo aumento en los tumores hepáticos malignos en total. La cepa de ratón utilizada es sensible al desarrollo de tumores hepáticos, y la importancia de estos resultados para los seres humanos es desconocida.

El metilfenidato no causó ningún incremento en los tumores en un estudio de carcinogenicidad durante toda la vida llevado a cabo en ratas F344; la dosis más alta utilizada fue de aproximadamente 45 mg/kg/día, lo que es aproximadamente 22 veces y 5 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de CONCERTA® en una base de mg/kg y mg/m^2, respectivamente.

En un estudio de carcinogenicidad de 24 semanas en la cepa de ratón transgénico p53+/-, que es sensible a los carcinógenos genotóxicos, no hubo evidencia de carcinogenicidad. Los ratones macho y hembras fueron alimentados con dietas que contenían la misma concentración de metilfenidato que en el estudio de carcinogenicidad durante toda la vida; los grupos de dosis alta se expusieron a 60 a 74 mg/kg/día de metilfenidato.

Mutagénesis

El metilfenidato no fue mutagénico en el ensayo *in vitro* de mutación inversa de Ames o en el ensayo *in vitro* de mutación directa en células de linfoma de ratón. Los intercambios de cromátidas hermanas y las aberraciones cromosómicas se incrementaron, lo que indica una respuesta clastogénica débil, en un ensayo *in vitro* en células de ovario de hámster chino cultivadas. El metilfenidato fue negativo *in vivo* en machos y hembras en el ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratón.

Deterioro de la fertilidad

El metilfenidato no redujo la fertilidad en ratones macho o hembras que fueron alimentados con dietas que contenían el fármaco en un estudio de Crianza Continua de 18 semanas. El estudio se llevó a cabo a dosis de hasta 160 mg/kg/día, aproximadamente 80 veces y 8 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de CONCERTA® en una base de mg/kg y mg/m^2, respectivamente.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con más detalle en otras secciones del prospecto:

- Abuso, mal uso y adicción (ver "Advertencia recuadrada", "Advertencias y Precauciones")
- Hipersensibilidad al metilfenidato (ver "Contraindicaciones")
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (ver "Contraindicaciones" e "Interacciones medicamentosas")
- Riesgos para pacientes con enfermedades cardíacas graves (ver "Advertencias y precauciones")
- Aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (ver "Advertencias y precauciones")
- Reacciones adversas psiquiátricas (ver "Advertencias y precauciones")
- Convulsiones (ver "Advertencias y precauciones")
- Priapismo (ver "Advertencias y precauciones")
- Vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud (ver "Advertencias y precauciones")
- Supresión del crecimiento a largo plazo en pacientes pediátricos (ver "Advertencias y precauciones")
- Potencial de obstrucción gastrointestinal (ver "Advertencias y precauciones")
- Monitoreo hematológico (ver "Advertencias y precauciones")
- Glaucoma agudo de ángulo cerrado (ver "Advertencias y precauciones")
- Aumento de la presión intraocular y glaucoma (ver "Advertencias y precauciones")
- Tics motores y verbales y empeoramiento del síndrome de Tourette (ver "Advertencias y precauciones")

La reacción adversa más común en los ensayos clínicos doble ciego (> 5%) en pacientes pediátricos (niños y adolescentes) fue dolor abdominal superior. Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos doble ciego (> 5%) en pacientes adultos fueron disminución del apetito, dolor de cabeza, sequedad bucal, náuseas, insomnio, ansiedad, mareos, pérdida de peso, irritabilidad e hiperhidrosis (ver "Reacciones adversas").

Las reacciones adversas más comunes asociados con la suspensión (≥ 1%) en los ensayos clínicos pediátricos o en adultos fueron ansiedad, irritabilidad, insomnio y aumento de la presión arterial (ver "Reacciones adversas").

El programa de desarrollo de CONCERTA® incluye exposiciones en un total de 3906 participantes en ensayos clínicos. Se evaluaron niños, adolescentes y adultos con ADHD en 6 estudios clínicos controlados y 11 estudios clínicos abiertos (ver Tabla 4). La seguridad se evaluó mediante la recopilación de eventos adversos, signos vitales, pesos y ECG, y mediante la realización de exámenes físicos y análisis de laboratorio.

Tabla 4: Exposición a CONCERTA® en estudios clínicos doble ciego y abiertos

Población de pacientes	N	Rango de dosis
Niños	2216	18 a 54 mg una vez al día
Adolescentes	502	18 a 72 mg una vez al día
Adultos	1188	18 a 108 mg una vez al día

Los eventos adversos durante la exposición se obtuvieron principalmente mediante consulta general y fueron registrados por los investigadores clínicos utilizando su propia terminología. En consecuencia, para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que experimentaron eventos adversos, los eventos se agruparon en categorías estandarizadas utilizando la terminología de MedDRA.

Las frecuencias de eventos adversos establecidas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, un evento adverso emergente del tratamiento del tipo listado. Un evento se consideró emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras se recibía terapia después de la evaluación inicial.

A lo largo de esta sección se informan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de CONCERTA® basándose en la evaluación exhaustiva de la información sobre eventos adversos disponible. A menudo no puede establecerse de forma fiable una asociación causal con CONCERTA® en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Reacciones adversas observadas comúnmente en ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo

Las reacciones adversas que figuran en las tablas de reacciones adversas de estudios doble ciego pediátricos o en adultos pueden ser relevantes para ambas poblaciones de pacientes.

Niños y adolescentes

La Tabla 5 lista las reacciones adversas informadas en el 1% o más de los sujetos niños y adolescentes tratados con CONCERTA® en cuatro ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo.

Tabla 5: Reacciones adversas informadas por ≥1% de los sujetos niños y adolescentes tratados con CONCERTA® en cuatro ensayos clínicos de CONCERTA® doble ciego, controlados con placebo

Clasificación por órganos y sistemas Reacción Adversa	**CONCERTA®** **(n = 321)** **%**	**Placebo** **(n = 318)** **%**
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal superior	6,2	3,8
Vómitos	2,8	1,6
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Pirexia	2,2	0,9
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	2,8	2,2
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	1,9	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio*	2,8	0,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	1,9	0,9
Dolor orofaríngeo	1,2	0,9

* Los términos de Insomnio Inicial (CONCERTA® = 0,6%) e Insomnio (CONCERTA® = 2,2%) se combinan en Insomnio.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Adultos

La Tabla 6 lista las reacciones adversas informadas en el 1% o más de los adultos tratados con CONCERTA® en 2 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo.

Tabla 6: Reacciones adversas informadas por ≥1% de los sujetos adultos tratados con CONCERTA® en dos ensayos clínicos doble ciego, controlado con placebo*

Clasificación por órganos y sistemas Reacción Adversa	**CONCERTA®** **(n = 415)**	**Placebo** **(n = 212)**

	%	%
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	4,8	0
Palpitaciones	3,1	0,9
Trastornos auditivos y del laberinto		
Vértigo	1,7	0
Trastornos oculares		
Visión borrosa	1,7	0,5
Trastornos gastrointestinales		
Sequedad bucal	14,0	3,8
Náuseas	12,8	3,3
Dispepsia	2,2	0,9
Vómitos	1,7	0,5
Constipación	1,4	0,9
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
Irritabilidad	5,8	1,4
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	2,2	0,9
Investigaciones		
Disminución de peso	6,5	3,3
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	25,3	6,6
Anorexia	1,7	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Tensión muscular	1,9	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	22,2	15,6
Mareos	6,7	5,2
Temblores	2,7	0,5
Parestesia	1,2	0
Sedación	1,2	0
Cefalea tensional	1,2	0,5
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	12,3	6,1
Ansiedad	8,2	2,4
Insomnio inicial	4,3	2,8
Estado de ánimo depresivo	3,9	1,4
Nerviosismo	3,1	0,5
Inquietud	3,1	0
Agitación	2,2	0,5
Agresión	1,7	0,5
Bruxismo	1,7	0,5
Depresión	1,7	0,9
Disminución de la libido	1,7	0,5
Labilidad afectiva	1,4	0,9
Estado de confusión	1,2	0,5
Tensión	1,2	0,5

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor orofaríngeo	1,7	1,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	5,1	0,9

* Incluyeron dosis de hasta 108 mg.

La mayoría de las RAMs fueron de intensidad leve a moderada.

Otras reacciones adversas observadas en ensayos clínicos con CONCERTA®

Esta sección incluye reacciones adversas informadas por sujetos tratados con CONCERTA® en ensayos doble ciego que no cumplieron con los criterios especificados para la Tabla 5 o la Tabla 6 y todas las reacciones adversas informadas por sujetos tratados con CONCERTA® que participaron en ensayos clínicos abiertos y posteriores a la comercialización.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia
Trastornos oculares: trastorno de acomodación, sequedad ocular
Trastornos vasculares: sofocos
Trastornos gastrointestinales: malestar abdominal, dolor abdominal, diarrea
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: astenia, fatiga, sensación de inquietud, sed
Infecciones e infestaciones: sinusitis
Alteraciones en pruebas de laboratorio: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de la presión arterial, soplo cardiaco, aumento de la frecuencia cardíaca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: espasmos musculares
Trastornos del sistema nervioso: letargia, hiperactividad psicomotora, somnolencia
Trastornos psiquiátricos: ira, hipervigilancia, alteración del estado de ánimo, cambios de humor, ataque de pánico, trastorno del sueño, llanto, tics
Trastornos del sistema reproductor y mamarios: disfunción eréctil
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, erupción macular
Trastornos vasculares: hipertensión

Suspensión debido a reacciones adversas

En los cuatro estudios controlados con placebo en niños y adolescentes se produjeron reacciones adversas que provocaron la suspensión en 2 pacientes tratados con CONCERTA® (0,6%) e incluyeron estado de ánimo deprimido (1, 0,3%) y dolor de cabeza e insomnio (1, 0,3%), y en 6 pacientes tratados con placebo (1,9%) e incluyeron dolor de cabeza e insomnio (1, 0,3%), irritabilidad (2, 0,6%), dolor de cabeza (1, 0,3%), hiperactividad psicomotora (1, 0,3%) y tics (1, 0,3%).

En los dos estudios controlados con placebo en adultos, 25 pacientes tratados con CONCERTA® (6,0%) y 6 pacientes tratados con placebo (2,8%) suspendieron el tratamiento debido a reacciones

adversas. Esos eventos con una incidencia > 0,5% en los pacientes tratados con CONCERTA® incluyeron ansiedad (1,7%), irritabilidad (1,4%), aumento de la presión arterial (1,0%) y nerviosismo (0,7%). En los pacientes tratados con placebo, aumento de la presión arterial y estado de ánimo deprimido tuvieron una incidencia > 0,5% (0,9%).
En los once estudios abiertos en niños, adolescentes y adultos, 266 pacientes tratados con CONCERTA® (7,0%) suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Esos eventos con una incidencia > 0,5% incluyeron insomnio (1,2%), irritabilidad (0,8%), ansiedad (0,7%), disminución del apetito (0,7%) y tics (0,6%).

Aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca

En los ensayos clínicos realizados en aulas de laboratorio en niños (Estudios 1 y 2), CONCERTA® administrado una vez al día y metilfenidato administrado tres veces al día aumentaron el pulso en reposo en un promedio de 2 a 6 lpm y produjeron aumentos promedio de la presión arterial sistólica y diastólica de aproximadamente 1 a 4 mm Hg durante el día, con relación al placebo. En el ensayo controlado con placebo en adolescentes (Estudio 4), se observaron aumentos medios desde el inicio del estudio en la frecuencia del pulso en reposo con CONCERTA® y el placebo al final de la fase doble ciego (5 y 3 latidos/minuto, respectivamente). Los aumentos medios desde el inicio del estudio en la presión arterial al final de la fase doble ciego para los pacientes tratados con CONCERTA® y placebo fueron de 0,7 y 0,7 mm Hg (presión arterial sistólica) y de 2,6 y 1,4 mm Hg (presión arterial diastólica), respectivamente. En un estudio controlado con placebo en adultos (Estudio 6), se observaron aumentos medios dependientes de la dosis de 3,9 a 9,8 lpm desde el inicio del estudio en la frecuencia del pulso en posición de pie con CONCERTA® al final del tratamiento doble ciego en comparación con un aumento de 2,7 latidos/minuto con el placebo. Los cambios medios desde el inicio del estudio en la presión arterial en posición de pie al final del tratamiento doble ciego variaron de 0,1 a 2,2 mm Hg (presión arterial sistólica) y de -0,7 a 2,2 mm Hg (presión arterial diastólica) para CONCERTA® y fueron de 1,1 mm Hg (presión arterial sistólica) y de -1,8 mm Hg (presión arterial diastólica) para el placebo. En un segundo estudio controlado con placebo en adultos (Estudio 5), se observaron cambios medios desde el inicio del estudio en la frecuencia del pulso en reposo para CONCERTA® y el placebo al final del tratamiento doble ciego (3,6 y -1,6 latidos/minuto, respectivamente). Los cambios medios desde el inicio del estudio en la presión arterial al final del tratamiento doble ciego para los pacientes tratados con CONCERTA® y el placebo fueron de -1,2 y -0,5 mm Hg (presión arterial sistólica) y de 1,1 y 0,4 mm Hg (presión arterial diastólica), respectivamente (ver “Advertencias y precauciones”).

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de CONCERTA®. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Trastornos cardíacos: angina de pecho, bradicardia, extrasístoles, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares
Trastornos oculares: diplopía, aumento de la presión intraocular, midriasis, deterioro visual
Trastornos generales: dolor torácico, malestar torácico, disminución del efecto del fármaco, hiperpirexia, disminución de la respuesta terapéutica
Trastornos hepatobiliares: lesión hepatocelular, insuficiencia hepática aguda
Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema, reacciones anafilácticas, edema auricular, trastornos ampollares, condiciones exfoliativas, urticarias, prurito no clasificado en otra parte, erupciones cutáneas, erupciones y exantemas no clasificados en otra parte
Alteraciones en pruebas de laboratorio: aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, disminución del recuento de plaquetas, recuento de leucocitos anormal
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos: artralgia, mialgia, espasmos musculares, rabdomiólisis
Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, convulsiones tonicoclónicas generalizadas, discinesia, Síndrome de serotonina en combinación con fármacos serotoninérgicos, tics motores y verbales
Trastornos psiquiátricos: desorientación, alucinaciones, alucinaciones auditivas, alucinaciones visuales, manía, logorrea, alteraciones de la libido
Trastornos del sistema reproductor y mamarios: priapismo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, eritema
Trastornos vasculares: fenómeno de Raynaud

SOBREDOSIS

Efectos clínicos de la sobredosis

La sobredosis de estimulantes del SNC se caracteriza por los siguientes efectos simpaticomiméticos:

- Efectos cardiovasculares que incluyen taquiarritmias e hipertensión o hipotensión. El vasoespasmo, el infarto de miocardio o la disección aórtica pueden precipitar la muerte cardíaca súbita. Puede desarrollarse miocardiopatía de Takotsubo.
- Efectos sobre el SNC que incluyen agitación psicomotora, confusión y alucinaciones. Puede causar síndrome serotoninérgico, convulsiones, accidentes vasculares cerebrales y coma.
- Se puede desarrollar hipertermia potencialmente mortal (temperaturas superiores a 40°C) y rabdomiólisis.

Manejo de sobredosis

Considere la posibilidad de ingestión de múltiples fármacos. Se debe considerar el perfil farmacocinético de CONCERTA® al tratar a pacientes con sobredosis. Debido a que el metilfenidato tiene un gran volumen de distribución y se metaboliza rápidamente, la diálisis no es útil.

Centros de Toxicología

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Abuso, mal uso y adicción

Eduque a los pacientes y sus familias sobre los riesgos de abuso, mal uso y adicción de CONCERTA®, que puede provocar una sobredosis y la muerte, y sobre la eliminación adecuada de cualquier medicamento no utilizado (ver "Advertencias y precauciones", "Abuso y dependencia de drogas", "Sobredosis". Aconseje a los pacientes que almacenen CONCERTA® en un lugar seguro, preferiblemente bajo llave, e indíqueles que no deben dar CONCERTA® a nadie más.

Riesgos para pacientes con enfermedades cardíacas graves

Informe a los pacientes que existen riesgos potenciales para los pacientes con enfermedades cardíacas graves, incluida la muerte súbita, con el uso de CONCERTA®. Indique a los pacientes que se comuniquen con un médico de inmediato si desarrollan síntomas como dolor en el pecho por esfuerzo, síncope inexplicable u otros síntomas que sugieran una enfermedad cardíaca (ver "Advertencias y precauciones").

Aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca

Informe a los pacientes que CONCERTA® puede provocar elevaciones de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (ver "Advertencias y precauciones").

Riesgos psiquiátricos

Informe a los pacientes que CONCERTA®, en las dosis recomendadas, puede causar síntomas psicóticos o maníacos, incluso en pacientes sin antecedentes de síntomas psicóticos o manía (ver "Advertencias y precauciones"). Pacientes con síntomas de agitación pueden reaccionar de forma adversa, si es necesario, discontinuar la terapia.

Priapismo

Advertir a los pacientes, cuidadores y familiares de la posibilidad de erecciones peneanas dolorosas o prolongadas (priapismo). ***Indicar al paciente que busque atención médica inmediata en caso de priapismo*** (ver "Advertencias y precauciones").

Problemas de circulación en los dedos de las manos y los pies [vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud]

Instruir a los pacientes que comienzan el tratamiento con CONCERTA® sobre el riesgo de vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud, y los signos y síntomas asociados: los dedos de las manos o los pies pueden sentirse entumecidos, fríos, adoloridos, y/o pueden cambiar de color de pálidos, a azules o a rojos.
Indicar a los pacientes que informen a su médico de cualquier nuevo entumecimiento, dolor, cambio del color de la piel, o sensibilidad a la temperatura en los dedos de las manos y los pies.

Indicar a los pacientes que llamen a su médico de inmediato si aparece cualquier signo de heridas inexplicables en los dedos de las manos y los pies mientras toman CONCERTA®.

En ciertos pacientes puede ser apropiada una evaluación clínica adicional (por ejemplo, derivación a reumatología).

Supresión del crecimiento
Informe a los pacientes, cuidadores y familiares que CONCERTA® puede causar una desaceleración del crecimiento y pérdida de peso (ver "Advertencias y precauciones").

Aumento de la presión intraocular (PIO) y glaucoma

Informe a los pacientes que pueden producirse PIO y glaucoma durante el tratamiento con CONCERTA® (ver "Advertencias y precauciones").

Tics motores y verbales y empeoramiento del síndrome de Tourette

Informe a los pacientes que pueden ocurrir tics motores y verbales y un empeoramiento del síndrome de Tourette durante el tratamiento con CONCERTA®. Indique a los pacientes que notifiquen a su médico si aparecen nuevos tics o empeoramiento de los tics o del síndrome de Tourette (ver "Advertencias y precauciones").

Instrucciones para la administración

Debe informarse a los pacientes que CONCERTA® debe tragarse entero con ayuda de líquidos. Los comprimidos no deben masticarse, dividirse ni aplastarse. El medicamento está contenido dentro de una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco a una velocidad controlada. El recubrimiento del comprimido, junto con los componentes insolubles del núcleo, se eliminan

del cuerpo; los pacientes no deben preocuparse si ocasionalmente observan en las heces algo parecido a un comprimido.

Conducción o utilización de maquinaria pesada
Los estimulantes pueden afectar la capacidad del paciente para operar maquinaria o vehículos potencialmente peligrosos. Debe advertirse a los pacientes en consecuencia hasta que tengan la certeza razonable de que CONCERTA® no afecta negativamente a su capacidad de participar en tales actividades.

PRESENTACIÓN

CONCERTA® se presenta en frascos que contienen 30 comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada.

CONSERVACIÓN

Almacenar a no más de 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado primariamente por: Janssen Cilag Manufacturing LLC, State Road 933, DM 0,1 Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico.

Acondicionado secundariamente por: Anderson Brecon Inc, 4545 Assembly Drive, IL, EE.UU.

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A. Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.
Reacondicionado por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2300, Quilicura, Santiago, Chile.
Distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Chile.
Venta bajo receta cheque
Registro I.S.P N°: F-19755 (18 mg); F-19763 (27 mg); F-19764 (36 mg); F-19762 (54 mg)

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@jancl.jnj.com
Por teléfono: 800-835-161
www.janssen.com

® Marca registrada

Fecha de última revisión: Basado en FDA octubre, 2023.