INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
CONCERTA®
TABLETA
Liberación prolongada

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

CONCERTA®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Clorhidrato de metilfenidato

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Consideración de uso: liberación prolongada

Cada tableta contiene:

Clorhidrato de metilfenidato……18 mg
Excipiente ……..cbp

Clorhidrato de metilfenidato……27 mg
Excipiente ……..cbp

Clorhidrato de metilfenidato……36 mg
Excipiente ……..cbp

Clorhidrato de metilfenidato……54 mg
Excipiente ……..cbp

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

CONCERTA® está indicado para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH).

CONCERTA® debe ser utilizado como parte de un programa de tratamiento integral en el que las medidas correctivas por sí solas han probado ser insuficientes. Un programa de tratamiento integral para el tratamiento de TDAH puede incluir además otras medidas (psicológicas, educativas y sociales) para pacientes con este trastorno. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios vigentes del Manual de Diagnóstico y Estadística de Desórdenes

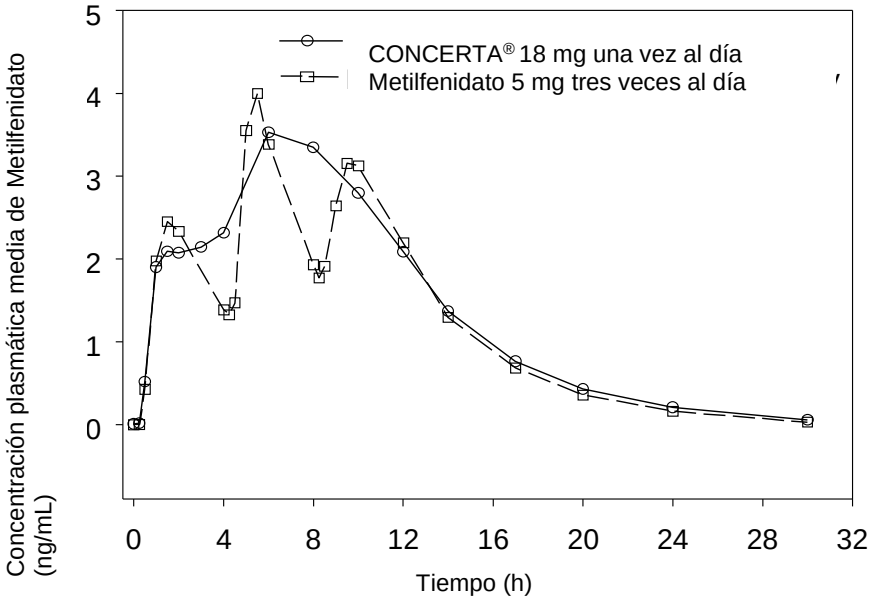
Mentales (DSM por sus siglas en inglés) o la Guía Internacional de Clasificación de Cuidado Primario (ICD por sus siglas en inglés).
El tratamiento con CONCERTA® debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad de los síntomas del paciente. Los estimulantes no están destinados para su uso en el paciente que exhibe síntomas secundarios a factores ambientales y/o en otros trastornos psiquiátricos primarios, incluyendo la psicosis. La ubicación educativa apropiada es esencial, y la intervención psicosocial a menudo es útil.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Metilfenidato se absorbe fácilmente. Tras la administración oral de CONCERTA® en adultos, las concentraciones plasmáticas de metilfenidato se incrementan con rapidez, alcanzando un máximo inicial aproximadamente en 1-2 horas, aumentando gradualmente en las siguientes horas. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan aproximadamente 6 a 8 horas después de lo cual se inicia una reducción gradual de los niveles plasmáticos de metilfenidato. CONCERTA® administrado una vez al día minimiza las fluctuaciones entre las concentraciones pico y las más bajas asociadas con metilfenidato de liberación inmediata administrado tres veces al día (ver los Perfiles de concentración plasmática media contra tiempo en la Figura 1). La biodisponibilidad relativa de CONCERTA® administrado una vez al día y 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 CONCERTA® 18 mg una vez al día y metilfenidato 5 mg de liberación inmediata tres veces al día administrado cada 4 horas.



Los parámetros farmacocinéticos promedio en 36 adultos después de la administración de CONCERTA® 18 mg una vez al día y la administración de clorhidrato de metilfenidato 5 mg 3 veces al día se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1 Parámetros farmacocinéticos medios ± DE

PARÁMETROS	CONCERTA® (18 mg una vez al día) (n=36)	Clorhidrato de metilfenidato (5 mg 3 veces al día) (n=35)
C_{max} (ng/mL)	3.7 ± 1.0	4.2 ± 1.0
T_{max} (h)	6.8 ± 1.8	6.5 ± 1.8
ABC_{inf} (ng·h/mL)	41.8 ± 13.9	38.0 ± 11.0
$t_{1/2}$ (h)	3.5 ± 0.4	3.0 ± 0.5

No se observaron diferencias en la farmacocinética de CONCERTA® luego de dosis diarias únicas y repetidas, lo cual indica que no hay una acumulación significativa del fármaco. El ABC (área bajo la curva) y t½ después de las dosis repetidas diarias son similares a las que se presentan después de la primera dosis de CONCERTA®.

Proporcionalidad de la dosis
Tras la administración de CONCERTA® en dosis únicas de 18, 36 y 54 mg/día en adultos sanos, los valores de C_{max} y ABC_{inf} de d-metilfenidato fueron proporcionales a la dosis, mientras que los valores de C_{max} y ABC_{inf} para l-metilfenidato aumentaron de manera desproporcionada con respecto a la dosis. Luego de la administración de CONCERTA®, las concentraciones plasmáticas del isómero l fueron aproximadamente 1/40 veces las concentraciones plasmáticas del isómero d.

En adultos sanos, la administración de dosis únicas y múltiples una vez al día de CONCERTA® con dosis de 54 a 144 mg/día resultaron en incrementos de C_{max} y ABC_{inf} lineales y proporcionales a la dosis tanto para metilfenidato total (MPH) como para su principal metabolito, el ácido alfa-fenil-piperidinacético (PPAA por sus siglas en inglés). Los parámetros de depuración y de vida media a dosis única y en estado estacionario (Día 4) fueron similares, lo que indica que no hubo dependencia del tiempo en la farmacocinética de metilfenidato. La proporción del metabolito (PPAA) al fármaco original (MPH) fue constante a través de dosis 54 a 144 mg/día, tanto después de una dosis única como de dosis múltiples.

En un estudio de dosis-múltiple realizado en adolescentes con TDAH de 13 a 16 años en el que se administraron 18 a 72 mg/día de CONCERTA®, la media de C_{max} y ABC durante el intervalo de dosis del isómero-d y metilfenidato total, incrementaron proporcionalmente con respecto a la dosis.

Distribución
Las concentraciones plasmáticas de metilfenidato en adultos declinan biexponencialmente después de la administración oral. La vida media de metilfenidato en adultos tras la administración oral de CONCERTA® fue de aproximadamente 3.5 h.

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

Eliminación
Luego de la administración oral de metilfenidato radiomarcado en humanos, aproximadamente el 90% de la radiactividad se recuperó en la orina. El principal metabolito urinario fue el PPAA, y correspondió aproximadamente a 80% de la dosis.

Efectos de los alimentos
En los pacientes no hubo diferencias en la farmacocinética o el desempeño farmacodinámico de CONCERTA® al administrarse después de un desayuno con alto contenido de grasa. No se tiene evidencia de disminución de la dosis en presencia o ausencia de alimentos.

Efectos del alcohol
Se realizó un estudio *in vitro* para explorar el efecto del alcohol en las características de liberación de metilfenidato de CONCERTA® en tabletas de 18 mg. Con una concentración de alcohol de hasta 40% no hubo aumento en la liberación de metilfenidato durante la primera hora. Los resultados con la tableta con la concentración de 18 mg son considerados representativos de las otras concentraciones disponibles.

Poblaciones especiales

Género

En adultos sanos, los valores medios de ABC_{inf} ajustados según la dosis para CONCERTA® fueron de 36.7 ng·h/mL en varones y 37.1 ng·h/mL en mujeres, y no se observaron diferencias entre los 2 grupos.

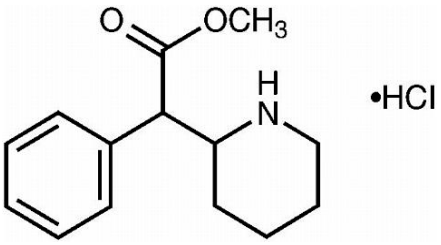
Raza
En adultos bajo tratamiento con CONCERTA®, el ABC_{inf} para dosis ajustada fue consistente entre los grupos étnicos; sin embargo, el tamaño de la muestra puede haber sido insuficiente para detectar variaciones étnicas en la farmacocinética.

Edad
La farmacocinética de CONCERTA® no ha sido estudiada 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 humanos, metilfenidato fue metabolizado extensivamente y aproximadamente el 80% de la radioactividad fue excretada en la orina en forma de PPAA. Debido a que la depuración renal no es una vía importante de depuración de metilfenidato, se espera que la insuficiencia renal tenga poco efecto en la farmacocinética de CONCERTA®.

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

Propiedades Farmacodinámicas



Grupo Farmacoterapéutico: simpaticomiméticos de acción central, código ATC: N06BA04

Mecanismo de acción
Clorhidrato de metilfenidato es un estimulante del sistema nervioso central (SNC). Se desconoce su mecanismo de acción terapéutica en TDAH. Se cree que metilfenidato bloquea la recaptura de norepinefrina y dopamina en la neurona presináptica e incrementa la liberación de estas monoaminas hacia el espacio extraneuronal. Metilfenidato es una mezcla racémica compuesta de los isómeros d y l. El isómero d tiene mayor actividad farmacológica que el isómero l.

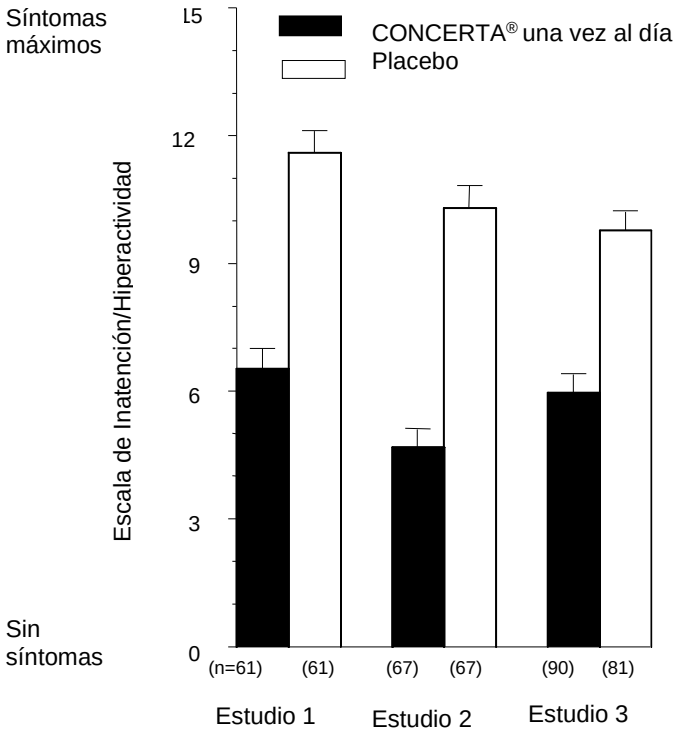
Estudios clínicos
Se ha demostrado que CONCERTA® es efectivo en el tratamiento de TDAH en 4 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en niños y adolescentes, así como en 2 estudios doble ciego, controlados con placebo, en adultos, todos los cuales cumplieron con los criterios establecidos en *Diagnostic and Statistical Manual* 4a edición (DSM IV) para TDAH.

Niños

Se llevaron realizaron tres estudios doble ciego, controlados ya fuera con placebo o con un fármaco de referencia, en 416 niños de edades entre 6 y 12 años. Los estudios controlados compararon CONCERTA® administrado una vez al día (18, 36 o 54 mg), metilfenidato administrado tres veces al día en el curso de 12 horas (dosis diaria total de 15, 30 o 45 mg), y un placebo, en dos estudios unicéntricos, cruzados, de 3 semanas (Estudios 1 y 2) y en un estudio comparativo, multicéntrico, de 4 semanas con grupos paralelos (Estudio 3). La principal comparación de interés en los tres estudios fue CONCERTA® vs placebo.

En los Estudios 1, 2 y 3, los síntomas de TDAH fueron evaluados por maestros de escuela comunitarios usando la escala Inatención/Hiperactividad con Agresión de Conners (IOWA por sus siglas en inglés). Se observó consistentemente una disminución estadísticamente significativa en la subescala de Inatención/Hiperactividad para CONCERTA® en comparación con el placebo en los tres estudios controlados. Las calificaciones correspondientes a CONCERTA® y al placebo registradas en los 3 estudios se presentan en la Figura 2.

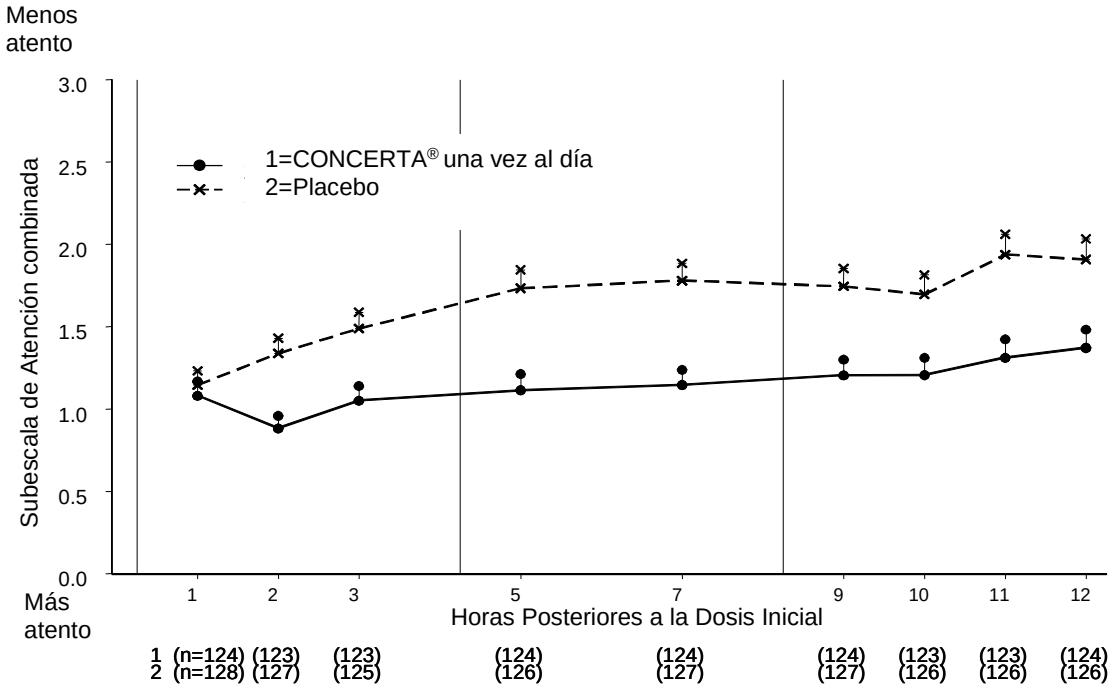
Figura 2. Calificaciones promedio de Inatención/Hiperactividad IOWA Conners, emitidas por maestros de escuela de comunitarios con CONCERTA®.



Las barras de error representan la media más el error estándar de la media
Estudio 3 – La última observación llevada a cabo en el análisis fue en la semana 4

En los Estudios 1 y 2, los síntomas de TDAH fueron evaluados por maestros de escuela de laboratorio utilizando la escala de calificación de laboratorio SKAMP (Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn y Pelham). Los resultados combinados para estos dos estudios demostraron mejorías estadísticamente significativas en la atención y la conducta en pacientes tratados con CONCERTA® en comparación con pacientes tratados con placebo, mismas que se mantuvieron en el curso de 12 horas después de la administración. La Figura 2 muestra las calificaciones SKAMP emitidas por profesores de laboratorio para CONCERTA® y placebo.

Figura 3. Calificaciones SKAMP emitidas por maestros de escuela de laboratorio: Media (error estándar de la media) de calificaciones de atención combinadas (Estudios 1 y 2)



Nota: Se muestran la media más el error estándar de la media

Adolescentes

En un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo (Estudio 4) en el que participaron 177 pacientes, CONCERTA® demostró ser efectivo en el tratamiento de TDAH en adolescentes de 13 a 18 años de edad en dosis de hasta 72 mg/día (1.4 mg/kg/día). De los 220 pacientes que fueron admitidos en una fase de titulación de dosis con producto identificado de 4 semanas, en 177 se ajustó la dosis a un nivel individualizado (máximo 72 mg/día) con base en el cumplimiento de criterios de mejoría específicos medidos con la Escala de Calificación de TDAH y la Evaluación Global de Eficacia, y con una tolerabilidad aceptable. Los pacientes que cumplieron con estos criterios fueron asignados aleatoriamente 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 calificaciones promedio emitidas por el investigador utilizando la Escala de Calificación de TDAH demostraron que CONCERTA® fue superior al placebo, con significancia estadística.

Adultos

Se realizaron dos estudios doble ciego, controlados con placebo, en 627 adultos de edades entre 18 y 65 años. En los estudios controlados se comparó CONCERTA®, administrado una vez al día, contra un placebo, en un estudio de titulación de dosis multicéntrico, con grupos paralelos,

de 7 semanas (Estudio 5) (36 a 108 mg/día) y en un estudio con dosis fija, multicéntrico, con grupos paralelos, de 5 semanas (Estudio 6) (18, 36 y 72 mg/día).

El Estudio 5 demostró la efectividad de CONCERTA® en el tratamiento de TDAH en adultos de 18 a 65 años en dosis de 36 mg/día a 108 mg/día con base en el cambio de la línea base a la visita final del estudio utilizando la Escala de Calificación del Investigación para TDAH en Adultos (AISRS, por sus siglas en inglés). De los 226 pacientes que participaron en el estudio de 7 semanas, 110 fueron asignados aleatoriamente a CONCERTA® y 116 fueron asignados aleatoriamente al placebo. El tratamiento se inició con una dosis de 36 mg/día y los pacientes continuaron con aumentos incrementales de 18 mg/día (36 a 108 mg/día) con base en el cumplimiento de criterios de mejoría específicos con una tolerabilidad aceptable. En la visita final del estudio, las calificaciones del cambio promedio (media por mínimos cuadrados, error estándar de la media) para la calificación del investigador con la escala AISRS demostraron que CONCERTA® fue superior al placebo, con significancia estadística.

El Estudio 6 fue un estudio de dosis-respuesta, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con grupos paralelos (de 5 semanas) con tres grupos tratados con dosis fijas (18, 36 y 72 mg). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir CONCERTA® administrado en 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 más efectivas que el placebo, con significancia estadística, para mejorar las calificaciones totales con la escala CAARS (Escala de Calificación de TDAH en Adultos de Conners) en el tiempo de valoración final del estudio doble ciego en sujetos adultos con TDAH.

6. CONTRAINDICACIONES

CONCERTA® está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a metilfenidato o a otros componentes del producto.
- Durante el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO's) y también durante un período mínimo de 14 días tras la interrupción de un inhibidor de la MAO (pueden producirse crisis hipertensivas).

7. PRECAUCIONES GENERALES

El tratamiento con CONCERTA® no está indicado en todos los pacientes con TDAH y la decisión de utilizar el medicamento debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad de los síntomas del paciente. Los estimulantes no están destinados para su uso en el paciente que exhibe síntomas secundarios a factores ambientales y/o en otros trastornos psiquiátricos primarios, incluyendo la psicosis. La ubicación educativa apropiada es esencial, y la intervención psicosocial a menudo es útil.

La etiología específica de este síndrome es desconocida, y no hay ninguna prueba de diagnóstico individual. El diagnóstico adecuado requiere el uso de recursos médicos, psicológicos, educativos y sociales especiales. El aprendizaje puede o no verse afectado.

Anormalidades cardiacas estructurales
Aunque no se ha establecido la relación causal, ha sido reportada muerte súbita en pacientes con anormalidades cardíacas estructurales que utilizaban medicamentos para el TDAH con efectos estimulantes. Estos tratamientos deben ser utilizados con precaución en pacientes con anormalidades cardíacas estructurales.

Pacientes menores de 6 años de edad
CONCERTA® no debe ser utilizado en pacientes menores de 6 años de edad. Aún no se dispone de datos suficientes sobre la seguridad del uso a largo plazo de metilfenidato.

Tics motores y verbales y agravamiento del Síndrome de Tourette
Los estimulantes del sistema nervioso central (SNC), incluyendo metilfenidato, han sido asociados con la aparición o exacerbación de tics motores o verbales. Se ha reportado también empeoramiento del Síndrome de Tourette. Es recomendable que se evalúe la historia familiar y que el paciente sea clínicamente evaluado para tics o síndrome de Tourette antes de iniciar con el tratamiento con metilfenidato. Se recomienda el monitoreo regular para aparición o empeoramiento de tics o síndrome de Tourette en cada ajuste de dosis y en cada visita durante el tratamiento con metilfenidato, el tratamiento se puede descontinuar en cualquier momento si se considera clínicamente apropiado.

Uso a largo plazo
Aunque no se ha establecido la relación causal, se ha reportado supresión de crecimiento (por ejemplo, en el aumento de peso y/o estatura) con el uso a largo plazo de estimulantes en niños. Por lo tanto, los pacientes que requieran terapia a largo plazo deben ser monitoreados cuidadosamente. Los pacientes que no estén creciendo o aumentando de peso según lo esperado, deben interrumpir el tratamiento.

Aumento en la presión intraocular y glaucoma
Ha habido reportes de un aumento transitorio en la presión intraocular (PIO) asociado con el tratamiento con metilfenidato. Se recomienda prescribir CONCERTA® a pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con una elevación anormal de la PIO solo si se considera que el beneficio del tratamiento rebasa el riesgo. Los pacientes con antecedentes de aumentos anormales en la PIO o glaucoma de ángulo abierto, así como los pacientes con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado agudo (por ejemplo, pacientes con hipermetropía significativa) deben ser vigilados de manera cercana.

No se recomienda la administración de CONCERTA® en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado agudo.

Administración de la dosis
CONCERTA® debe deglutirse entera con ayuda de líquidos. Las tabletas no deben masticarse, dividirse ni triturarse. El medicamento está contenido en un revestimiento no absorbible, diseñado para liberar el fármaco a velocidad controlada. El revestimiento de la tableta, junto con los componentes del núcleo insolubles, son eliminados del cuerpo, por lo que los pacientes no deberán preocuparse si ocasionalmente observan que sus heces contienen algo con apariencia de tableta.

Puesto que la tableta de CONCERTA® es indeformable y no cambia notablemente su forma en el tracto GI (gastrointestinal), CONCERTA® normalmente no debe ser administrado a pacientes con estenosis gastrointestinal grave preexistente (patológica o iatrogénica), o en pacientes con disfagia o con dificultades significativas para deglutir tabletas. Se han presentado algunos reportes de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingesta de otros medicamentos en formulaciones indeformables de liberación controlada. Debido al diseño de la tableta para liberación controlada, CONCERTA® sólo debe emplearse en pacientes que sean capaces de deglutir la tableta entera.

Uso en otras indicaciones
CONCERTA® no debe emplearse para tratar la depresión grave y/o para la prevención, o el tratamiento de estados normales de fatiga.

Síntomas psicóticos o maníacos
Se han reportado síntomas psicóticos (como alucinaciones) o maníacos en pacientes sin historia previa de enfermedades psicóticas o manías durante el tratamiento con CONCERTA® a las dosis usuales. Si estos síntomas se presentan se debe considerar como causa de su aparición el probable rol de CONCERTA®, y la suspensión del tratamiento puede ser apropiada (ver *Reacciones secundarias y adversas*).

Agresividad, ansiedad y agitación
Los pacientes con TDAH a menudo presentan conductas agresivas, ansiedad marcada o agitación, y estos trastornos han sido reportados en pacientes tratados con CONCERTA® (ver *Reacciones secundarias y adversas*). La ansiedad ha dado por resultado la suspensión del tratamiento con CONCERTA® en algunos pacientes. Se recomienda monitorear a los pacientes que han comenzado el tratamiento con CONCERTA® para observar evidencias de la aparición o el empeoramiento de conductas agresivas, ansiedad marcada o agitación.

Priapismo
Se han reportado la aparición de erecciones prolongadas y dolorosas que requieren atención médica inmediata (algunas veces incluyendo intervención quirúrgica), con el uso de productos con metilfenidato, incluido CONCERTA®, tanto en pacientes pediátricos como adultos (ver *Reacciones secundarias y adversas*). El priapismo se puede desarrollar después de algún tiempo de tratamiento con metilfenidato, frecuentemente después de un aumento de dosis. El priapismo también ha aparecido durante un periodo de descanso de metilfenidato (durante vacaciones o durante la suspensión). Los pacientes que hayan desarrollado erecciones anormalmente sostenidas o erecciones frecuentes y dolorosas, deben buscar atención médica inmediatamente.

Trastornos cerebrovasculares
Se han reportado trastornos cerebrovasculares (incluyendo vasculitis cerebral y hemorragia cerebral) con el uso de CONCERTA® (ver *Reacciones secundarias y adversas*). Considerar los trastornos cerebrovasculares como un posible diagnóstico en los pacientes que desarrollen nuevos síntomas neurológicos que sean consistentes con isquemia cerebral durante el tratamiento con CONCERTA®. Estos síntomas pueden incluir cefalea severa, debilidad unilateral o parálisis y deterioro en la coordinación, visión, habla, lenguaje o memoria. Si se sospecha de trastorno cerebrovascular durante el tratamiento, descontinuar CONCERTA® de inmediato. El diagnóstico temprano puede guiar el tratamiento posterior.

En pacientes con trastornos cerebrovasculares preexistentes (por ejemplo, aneurisma, malformaciones/anomalías vasculares), no se recomienda el tratamiento con CONCERTA®.

Condiciones que requieren precaución

CONCERTA® debe ser utilizado con precaución en las siguientes condiciones:

Pacientes psicóticos: la experiencia clínica sugiere que, en pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede exacerbar los síntomas de perturbación de la conducta y trastornos del pensamiento.

Condiciones médicas subyacentes que podrían verse comprometidas por el aumento de la presión arterial o la frecuencia cardíaca: en estudios clínicos en aulas de laboratorio en niños, tanto CONCERTA® como metilfenidato administrado tres veces al día, aumentaron el pulso en reposo en un promedio de 2 a 6 latidos por minuto (lpm) y produjeron incrementos promedio de la presión arterial sistólica y diastólica de aproximadamente 1 a 4 mmHg durante el día comparado con el placebo. En estudios controlados con placebo en adultos, se observó un aumento medio en la frecuencia del pulso en reposo de aproximadamente 4 a 6 lpm con CONCERTA® en el punto final contra un cambio promedio de aproximadamente -2 a 3 lpm con placebo. La media de los cambios en la presión sanguínea al final del estudio osciló aproximadamente entre -1 a 1 mm Hg (sistólica) y 0 a 1 mm Hg (diastólica) para CONCERTA® y de -1 a 1 mm Hg (sistólica) y -2 a 0 mm Hg (diastólica) para el placebo. Por lo tanto, se recomienda cautela al tratar a pacientes cuyas condiciones médicas subyacentes puedan estar comprometidas por incrementos de presión sanguínea o frecuencia cardíaca. La presión sanguínea (especialmente para pacientes con hipertensión) y la frecuencia cardiaca deben ser monitoreados en intervalos apropiados en pacientes a los que se les administra CONCERTA®.

Antecedentes de dependencia a drogas o alcoholismo: CONCERTA® debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de farmacodependencia o alcoholismo. El abuso crónico puede conducir a marcada tolerancia y dependencia psicológica con grados variables de comportamiento anormal. Pueden producirse francos episodios psicóticos, en particular con el abuso parenteral. Se requiere supervisión cuidadosa durante la supresión por abuso, ya que puede producir depresión grave. La supresión tras el uso terapéutico crónico puede desenmascarar síntomas del trastorno subyacente que probablemente requieran seguimiento.

Monitoreo hematológico

Se aconseja efectuar monitoreo sanguíneo periódico (recuento sanguíneo completo, diferencial y cuenta de plaquetas) durante la terapia prolongada.

Efectos sobre la habilidad para manejar o utilizar maquinarias

Los estimulantes pueden afectar la capacidad del paciente para operar maquinaria o vehículos potencialmente peligrosos. Los pacientes deben ser advertidos apropiadamente, hasta que tengan la certeza de que CONCERTA® no afecta negativamente a su capacidad de participar en dichas actividades.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Embarazo

La seguridad de metilfenidato para su uso durante el embarazo humano no ha sido establecida. No existen estudios disponibles sobre el uso de CONCERTA® en mujeres embarazadas. CONCERTA® solo debe usarse durante el embarazo cuando los beneficios potenciales justifiquen los riesgos potenciales para el feto.
Clorhidrato de metilfenidato ha demostrado tener efectos teratogénicos en conejos a dosis de 200 mg/Kg/día, lo cual es aproximadamente 100 veces la dosis máxima recomendada en humanos en una base mg/Kg.

No se observaron efectos teratogénicos en ratas a dosis de hasta 30 mg/Kg/día de clorhidrato de metilfenidato que resulta en una exposición sistémica aproximada a metilfenidato de nueve a doce veces las observadas en ensayos con voluntarios y pacientes a la dosis máxima recomendada de CONCERTA® con base en la información farmacocinética.

Lactancia
Se ha detectado metilfenidato en leche humana. Con base en el muestreo de leche materna de cinco madres, las concentraciones de metilfenidato en leche humana dieron por resultado dosis en el lactante de 0.16% a 0.7% de la dosis materna ajustada por peso, con un coeficiente entre leche y plasma materno que varía entre 1.1 y 2.7. Se debe tener precaución si CONCERTA® se administra a mujeres que están amamantando.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La eficacia de CONCERTA® en el tratamiento del TDAH se estableció en estudios controlados, en niños y adolescentes de 6 a 17 años y en adultos de 18 a 65 años que cumplieron con los criterios del DSM-IV para TDAH.

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son aquellos eventos adversos que se pudieron asociar razonablemente con el uso de clorhidrato de metilfenidato basado en una evaluación integral de la información de eventos adversos disponible. No se puede establecer una relación causal confiable con el uso de clorhidrato de metilfenidato en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, la tasa de eventos adversos observada en los estudios clínicos de un medicamento no puede ser comparada directamente con las tasas de estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de estudios clínicos

Datos de estudios doble ciego - Reacciones adversas reportadas con frecuencia ≥1%
Las reacciones adversas, enlistadas en las tablas de reacciones adversas en estudios doble ciego tanto en adultos o niños, pueden ser relevantes para ambas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos
La seguridad de CONCERTA® fue evaluada en 639 pacientes pediátricos (niños y adolescentes) con TDAH que participaron en 4 estudios clínicos doble ciego controlados con placebo. La información presentada en esta sección deriva de los datos acumulados.

Los eventos adversos reportados por ≥1% de los niños y adolescentes tratados con CONCERTA® en estos estudios se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas por ≥1% de los niños y adolescentes tratados con CONCERTA® en 4 estudios clínicos doble ciego controlados con placebo

Sistema/clase de órgano Reacción Adversa	CONCERTA® (n=321) %	Placebo (n=318) %
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	2.8	2.2
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio*	2.8	0.3
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	1.9	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	1.9	0.9
Dolor orofaríngeo	1.2	0.9
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal superior	6.2	3.8
Vómitos	2.8	1.6
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de aplicación		
Pirexia	2.2	0.9

* Los términos 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.

Pacientes adultos
La seguridad de CONCERTA® fue evaluada en 905 pacientes adultos con TDAH quienes participaron en 3 ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo. La información presentada en esta sección deriva de los datos acumulados.

Los eventos adversos reportados por ≥1% de los pacientes adultos tratados con CONCERTA® en estos estudios clínicos, se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas por ≥1% de los pacientes adultos tratados con CONCERTA® en 3 estudios clínicos doble ciego controlados con placebo

Sistema/clase de órgano Reacción adversa	CONCERTA® (n=596) %	Placebo (n=309) %
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	1.7	1.0
Sinusitis	1.3	1.0
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	24.8	6.1
Anorexia	4.2	1.3
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	13.3	7.8
Ansiedad	8.4	2.9
Insomnio inicial	5.7	2.6
Estado de ánimo depresivo	4.4	2.6
Inquietud	4.0	0
Agitación	3.2	0.6
Nerviosismo	2.3	0.6
Bruxismo	1.5	0.6
Depresión	1.5	0.6
Labilidad afectiva	1.3	0.6
Disminución de la libido*	1.5	0.6
Ataques de pánico	1.3	0.3
Tensión	1.3	0.3
Agresividad	1.2	0.6
Estado de confusión	1.0	0.3
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	24.2	18.8
Mareos	7.4	5.5
Temblores	3.4	0.6
Parestesia	1.2	0
Cefalea tensional	1.0	0.3
Trastornos oculares		
Trastorno de alojamiento	1.3	0
Visión borrosa	1.3	1.0
Trastornos del oído y del laberinto		
Vértigo	2.0	0.3
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	6.0	0
Palpitaciones	4.5	0.6
Trastornos vasculares		
Hipertensión	2.2	1.6
Sofocos	1.3	0.6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor orofaríngeo	1.5	1.3
Tos	1.2	1.0
Disnea	1.2	0.6

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas por ≥1% de los pacientes adultos tratados con CONCERTA® en 3 estudios clínicos doble ciego controlados con placebo

Sistema/clase de órgano Reacción adversa	CONCERTA® (n=596) %	Placebo (n=309) %
Trastornos gastrointestinales		
Boca seca	15.1	3.6
Náusea	14.3	4.9
Dispepsia	2.0	1.9
Vómitos	1.8	0.6
Constipación	1.5	0.6
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	5.7	1.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Tensión muscular	1.3	0
Espasmos musculares	1.0	0.3
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios		
Disfunción eréctil	1.0	0.3
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
Irritabilidad	5.2	2.9
Fatiga	4.7	4.2
Sed	1.8	0.6
Astenia	1.2	0
Investigaciones		
Pérdida de peso	8.7	3.6
Aumento de la frecuencia cardiaca	3.0	1.9
Incremento de la presión sanguínea	2.5	1.9
Incremento de la alanina-aminotransferasa	1.0	0

* La reacción reportada como disminución de la libido incluye el término preferido pérdida de la libido.

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

Datos de ensayos clínicos abiertos - reacciones adversas reportadas con frecuencia ≥1%
La seguridad de CONCERTA® fue evaluada en 3782 pacientes pediátricos y adultos con TDAH que participaron en 12 ensayos clínicos abiertos. La información que se presenta en esta sección deriva de los datos acumulados.

Las reacciones adversas reportadas por ≥1% de los pacientes tratados con CONCERTA® en estos ensayos clínicos se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas por ≥1% de los pacientes tratados con CONCERTA® en 12 ensayos clínicos abiertos

Sistema/clase de órgano Reacción adversa	CONCERTA® (n=3782) %
Trastornos psiquiátricos	
Tics	2.0
Cambios de humor	1.1
Trastornos del sistema nervioso	
Somnolencia	1.0
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	2.4
Malestar abdominal	1.3
Dolor abdominal	1.2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupciones	1.3
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	
Sensación de nerviosismo	1.4

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

Datos de estudios clínicos doble ciego y abiertos - reacciones adversas reportadas con frecuencia <1%

Las reacciones adversas adicionales que se produjeron en <1% de los pacientes pediátricos y adultos tratados con CONCERTA®, tanto en ensayos doble ciego o abiertos se presentan en conjuntos de datos clínicos en la Tabla 5.

Tabla 5. Reacciones adversas reportadas por <1% de los pacientes pediátricos y adultos tratados con CONCERTA® tanto en ensayos clínicos doble ciego o abiertos

Sistema/clase de órgano Reacción adversa
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo
Leucopenia
Trastornos psiquiátricos
Ira, trastornos del sueño, hipervigilancia, llanto, estado de ánimo alterado
Trastornos del sistema nervioso
Hiperactividad psicomotora, sedación, letargo
Trastornos oculares
Resequedad de ojos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Erupción macular
Investigaciones
Soplo cardiaco

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

Datos post-comercialización
Los eventos adversos identificados como reacciones adversas durante la experiencia post comercialización con CONCERTA® se incluyen en la Tabla 6. En esta tabla las frecuencias se presentan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	≥1/10 (≥10%)
Común	≥1/100 y <1/10 (≥1% y <10%)
Poco común	≥1/1000 y <1/100 (≥0.1% y <1%)
Raro	≥1/10000 y <1/1000 (≥0.01% y <0.1%)
Muy raro	<1/10000 (<0.01%), incluyendo los casos aislados
No conocido	No puede ser estimado a partir de los datos disponibles

Tabla 6. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con CONCERTA®

Sistema/Clase de órgano Reacción adversa	**Categoría de frecuencia estimada a partir de Ensayos Clínicos con CONCERTA®**
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Pancitopenia	No conocido
Trombocitopenia	No conocido
Púrpura trombocitopénica	No conocido
Trastornos del sistema inmune	
Reacciones de hipersensibilidad como angioedema, reacción anafiláctica, hinchazón auricular, condiciones ampollosas, condiciones exfoliativas, urticarias, prurito NEC, erupciones cutáneas, exantemas y erupciones NEC	Poco común
Trastornos psiquiátricos	
Desorientación	Raro
Alucinaciones	No conocido
Alucinaciones auditivas	Raro
Alucinaciones visuales	No conocido
Manías	Poco común
Logorrea	Poco común
Trastornos de la libido*	No conocido
Trastornos del sistema nervioso	
Convulsiones	No conocido
Convulsiones de Grand Mal	No conocido
Trastorno cerebrovascular (incluyendo vasculitis cerebral, hemorragia cerebral, arteritis cerebral, oclusión vascular cerebral)	No conocido
Discinesia	Poco común
Trastornos visuales	
Diplopía	Raro
Midriasis	Raro
Discapacidad visual	Raro

Trastornos cardíacos	
Angina de pecho	Raro
Bradicardia	No conocido
Extrasístoles	Raro
Taquicardia supraventricular	No conocido
Extrasístoles ventriculares	Raro
Trastornos vasculares	
Fenómeno de Raynaud	No conocido
Trastornos hepatobiliares	
Incremento de fosfatasa alcalina en sangre	No conocido
Incremento de bilirrubina en sangre	Poco común
Aumento de enzimas hepáticas	Poco común
Daño hepatocelular	No conocido
Insuficiencia hepática aguda	No conocido
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Alopecia	Poco común
Eritema	Raro
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Artralgia	Común
Mialgia	Común
Espasmos musculares	Poco común
Trastornos del sistema reproductivo y mamario	
Priapismo	No conocido
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	
Disminución de la respuesta terapéutica	No conocido
Dolor de pecho	Poco común
Malestar en el pecho	Poco común
Disminución del efecto del fármaco	Poco común
Hiperpirexia	No conocido
Investigaciones	
Disminución de recuento plaquetario	No conocido
Recuento anormal de glóbulos blancos	No conocido

NEC No reportados en otra parte (por sus siglas en inglés).
*La reacción adversa reportado como trastorno en la libido incluye otros términos asociados con la disminución de la libido.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

CONCERTA® no debe ser usado en pacientes bajo tratamiento (actual o dentro de las dos semanas anteriores) con inhibidores de la MAO.

Debido a los posibles efectos sobre la presión arterial, CONCERTA® debe utilizarse con precaución cuando se administra junto con agentes vasopresores.

Concerta® puede disminuir la eficacia de los medicamentos utilizados para tratar la hipertensión. Se recomienda controlar la presión arterial y ajustar la dosis del medicamento hipertensivo según

sea necesario (*consultar Precauciones generales- afecciones médicas subyacentes que pueden verse comprometidas por aumentos en la presión arterial o l frecuencia cardíaca).*

El uso concomitante de anestésicos halogenados y Concerta® puede aumentar el riesgo de aumento repentino de la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante cirugía. Se recomienda evitar el uso de Concerta® en pacientes tratados con anestésicos el día de la cirugía.

Ha habido reportes de síndrome serotoninérgico después de la administración de metilfenidato con fármacos serotoninérgicos. Si se requiere el uso concomitante de CONCERTA® con un fármaco serotoninérgico, es importante el pronto reconocimiento de los síntomas del síndrome serotoninérgico. CONCERTA® debe descontinuarse tan pronto como sea posible si se sospecha de síndrome serotoninérgico.

Debido a que una acción predominante del metilfenidato es aumentar los niveles de dopamina "extracelular", CONCERTA® puede estar asociado con interacciones farmacodinámicas cuando es administrado con algunos antipsicóticos. Se requiere precaución en pacientes que reciben CONCERTA® y un antipsicótico, dado que pueden presentarse síntomas extrapiramidales cuando estos medicamentos se administran simultáneamente o cuando se ajusta la dosis de uno o ambos medicamentos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se han reportado: disminución de recuento plaquetario, recuento anormal de glóbulos blancos, pancitopenia, soplo cardíaco, aumento de la frecuencia cardíaca, incremento de la presión sanguínea, aumento de enzimas hepáticas, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de bilirrubina en sangre e incremento de la alanina-aminotransferasa.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En un estudio de carcinogenicidad de por vida, llevado a cabo en ratones, clorhidrato de metilfenidato causó un incremento de adenomas hepatocelulares, y, en machos solamente, causó un incremento de hepatoblastomas a una dosis diaria de aproximadamente 60 mg/kg/día. Esta dosis es considerablemente superior a la dosis humana recomendada en mg/kg. El hepatoblastoma es un tipo de tumor maligno relativamente raro en roedores. No hubo incremento en el total de tumores hepáticos malignos. La cepa de ratón utilizada es sensible al desarrollo de tumores hepáticos y la significancia de estos resultados en humanos es desconocida.

Un estudio de por vida similar al anterior, realizado en ratas con dosis de hasta 45 mg/kg/día de clorhidrato de metilfenidato no mostró evidencia de carcinogenicidad.

En un estudio de 24 semanas en un modelo de ratones transgénicos cepa p53+/-, no se presentó evidencia de carcinogenicidad con clorhidrato de metilfenidato a dosis de hasta 74 mg/kg/día.

No se observaron efectos tóxicos en 2 estudios separados de 30 días con dosis orales en perros con CONCERTA® a dosis de hasta 72 mg/día (hasta 8.6 mg/kg/día) y 144 mg/día (hasta 22 mg/kg/día), respectivamente.

Metilfenidato no fue mutagénico en la prueba *in vitro* de Ames de mutación reversa o en el ensayo de mutación directa *in vitro* de células de linfoma de ratón. El intercambio de cromátidas hermanas y aberraciones cromosómicas aumentaron en una prueba *in vitro* en un cultivo de células ováricas de hámster chino. Metilfenidato fue negativo en la prueba *in vivo* en micronúcleos de células de médula ósea de ratones.

Todos los otros datos de seguridad relevantes para la prescripción fueron incluidos en las secciones correspondientes.

Fertilidad
Metilfenidato no afectó la fertilidad en ratones que recibieron dosis de clorhidrato de metilfenidato de hasta 160 mg/kg/día en un estudio de reproducción continua de 18 semanas.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis – Adultos

Pacientes nuevos a metilfenidato
La dosis inicial recomendada de CONCERTA® para pacientes que no se encuentran actualmente tomando metilfenidato o estimulantes distintos a metilfenidato, es de 18 mg una vez al día para niños y adolescentes y de 18 o 36 mg una vez al día para adultos.

Pacientes que utilizan actualmente metilfenidato
La dosis recomendada de CONCERTA® para pacientes que toman actualmente metilfenidato dos o tres veces al día a dosis de 10 a 60 mg/día se presenta en la siguiente Tabla:

Conversión de dosis recomendada de regímenes de metilfenidato a CONCERTA®

Dosis diaria previa de Metilfenidato	Dosis inicial recomendada de CONCERTA®
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

Se debe utilizar el criterio clínico para seleccionar la dosis para los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con metilfenidato en otros regímenes.

Titulado de la dosis
La dosis debe individualizarse según las necesidades y respuestas del paciente. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 18 mg con intervalos semanales. Dosis diarias superiores a 54 mg en niños, 72 mg en adolescentes y de 108 mg en adultos no han sido estudiadas y no se recomiendan.

Mantenimiento / tratamiento prolongado

El uso prolongado de metilfenidato, no ha sido evaluado sistemáticamente en estudios clínicos controlados. El médico que decida emplear CONCERTA® por períodos prolongados en pacientes con TDAH debe reevaluar periódicamente la utilidad del medicamento a largo plazo para el paciente de manera individual, con estudios sin medicación, para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia.

Cambio de un producto de metilfenidato de liberación prolongada a otro
El perfil de eficacia y tolerabilidad de CONCERTA® a través del periodo de dosificación se determina mediante el perfil de liberación específico del producto. Otras formulaciones de metilfenidato de liberación prolongada con diferentes perfiles de liberación pueden presentar diferentes perfiles de eficacia y tolerabilidad. Si se cambia de un producto de metilfenidato de liberación prolongada a otro, se recomienda que esto se lleve a cabo solamente con supervisión médica adicional.

Reducción de dosis e interrupción
En caso de agravación paradójica de síntomas o la presencia de otros eventos adversos, se debe reducir la dosis o, si es necesario, interrumpirse la administración del fármaco.

Poblaciones especiales

Niños (menores de 6 años de edad)
El uso de CONCERTA® en pacientes menores de seis años de edad no ha sido estudiado en estudios clínicos controlados. CONCERTA® no debe ser utilizado en pacientes menores de 6 años de edad.

Adultos mayores (más de 65 años de edad)
El uso de CONCERTA® en adultos mayores de 65 años de edad no ha sido evaluado en estudios clínicos controlados.

Insuficiencia renal
No hay experiencia con el uso de CONCERTA® en pacientes con insuficiencia renal (ver *Farmacocinética y farmacodinamia – Poblaciones especiales: Insuficiencia renal*).

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

Administración
CONCERTA® se administra por vía oral una vez al día. Ya que se ha observado que los efectos están presentes 12 horas después de la administración, el producto debe tomarse una vez al día por la mañana.

CONCERTA® debe deglutirse entera con ayuda de líquidos, y no debe masticarse, dividirse o triturarse (ver *Precauciones generales – Administración de la dosis*).

CONCERTA® puede administrarse con o sin alimentos (ver *Farmacocinética y farmacodinamia - Efectos de los alimentos*).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Signos y síntomas
Los signos y síntomas de sobredosis de CONCERTA®, resultando principalmente de la sobreestimulación del SNC y de efectos simpatomiméticos excesivos, pueden incluir los siguientes: vómito, agitación, espasmos musculares, convulsiones, convulsiones de gran mal, estado de confusión, alucinaciones (auditivas y/o visuales), hiperhidrosis, cefalea, pirexia, taquicardia, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca, arritmia sinusal, hipertensión, midriasis y boca seca.

Tratamiento
El tratamiento consta de medidas de apoyo adecuadas. El paciente debe ser protegido contra autolesiones y contra estímulos externos que puedan agravar la sobre-estimulación ya presente. No se ha establecido la eficacia del carbón activado. Debe suministrarse cuidado intensivo para mantener la circulación adecuada y buen intercambio respiratorio; en ocasiones se requerirán procedimientos de enfriamiento externo para la pirexia.

No se ha establecido la eficacia de la diálisis peritoneal o hemodiálisis extracorporal para la sobredosis de CONCERTA®.
Debe tomarse en cuenta la liberación prolongada del metilfenidato de CONCERTA® al tratar a pacientes con sobredosis.

15. PRESENTACIONES

Frasco con 30 tabletas de 18 mg, 27 mg, 36 mg o 54 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30° C.
Consérvese el frasco bien cerrado.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.
No se mastique ni fraccione la tableta.
Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.
No se use en el embarazo y la lactancia, ni en menores de 6 años o por periodos prolongados.
Su uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y atencionaclientes@its.jnj.com.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Janssen-Cilag, S.A. de C.V.
Carretera Federal México-Puebla Km. 81.5,
San Mateo Capultitlán, C.P. 74160
Huejotzingo, Puebla, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 136M2002 SSA II
Logo
®Marca Registrada