

## **FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

### **NOMBRE DEL PRODUCTO:**

#### **CONCERTA**

#### **Metilfenidato clorhidrato**

Comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada 18, 27, 36 ó 54 mg

### **COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de liberación osmótica prolongada contiene metilfenidato clorhidrato: 18, 27, 36 ó 54 mg.

Ver lista de excipientes bajo la sección “Datos Farmacéuticos”

### **FORMA FARMACEUTICA**

Comprimidos recubiertos de liberación osmótica prolongada para uso oral:

- 18 mg: Comprimido de color amarillo con forma de cápsula con “alza 18” impreso con tinta negra en uno de los lados.
- 27 mg: Comprimido de color gris con forma de cápsula con “alza 27” impreso con tinta negra en uno de los lados.
- 36 mg: Comprimido de color blanco con forma de cápsula con “alza 36” impreso con tinta negra en uno de los lados.
- 54 mg: Comprimido de color café rojizo con forma de cápsula con “alza 54” impreso con tinta negra en uno de los lados.

### **Acción terapéutica:**

Psicoestimulante.

### **DATOS CLINICOS**

#### **Indicaciones terapéuticas**

Indicado como parte de un programa integral de tratamiento de trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD). Este programa incluye otras medidas además de las farmacoterapéuticas: sociales, psicológicas y educativas.

La eficacia de CONCERTA en el tratamiento de ADHD se estableció en niños-a partir de de los 6 años, adolescentes y adultos hasta los 65 años de edad.

### **POSOLOGIA Y METODO DE ADMINISTRACION**

CONCERTA se administra por vía oral una vez al día. Debido a que se mostró que el efecto se encuentra presente 12 horas después de la dosificación, se debe tomar el producto por la mañana.

Los comprimidos de CONCERTA deben ser tragados enteros con ayuda de líquidos y no deben ser masticados, divididos ni molidos (ver Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso).

CONCERTA puede administrarse con o sin alimentos (ver Propiedades Farmacocinéticas).

La dosis deberá ser individualizada de acuerdo a las necesidades y respuestas del paciente.

En general, el ajuste de la dosis puede realizarse con intervalos semanales.

### **Pacientes que son Nuevos al Tratamiento con Metilfenidato:**

La dosis inicial recomendada de CONCERTA para pacientes que actualmente no están tomando metilfenidato, o estimulantes diferentes a metilfenidato, es de 18 mg una vez al día para niños y adolescentes y 18 ó 36 mg una vez al día para adultos.

### **Pacientes que Actualmente Usan Metilfenidato:**

La dosis recomendada de CONCERTA para pacientes que actualmente están tomando metilfenidato dos veces por día o tres veces por día, a dosis de 10 a 60 mg/día, se proporciona en la siguiente tabla:

**Conversión de dosis recomendada de regimenes de metilfenidato a CONCERTA**

<b>Dosis diaria previa de Metilfenidato</b>	<b>Dosis inicial de CONCERTA recomendada</b>
5 mg de metilfenidato dos veces por día o tres veces por día	18 mg cada mañana
10 mg de metilfenidato dos veces por día o tres veces por día	36 mg cada mañana
15 mg de metilfenidato dos veces por día o tres veces por día	54 mg cada mañana
20 mg de metilfenidato dos veces por día o tres veces por día	72 mg cada mañana

Se debe utilizar el criterio clínico cuando se seleccione la dosis para pacientes que se encuentran tomando actualmente metilfenidato en otros regímenes.

### **Titulación de la dosis:**

La dosis debe ser individualizada de acuerdo a las necesidades y respuestas del paciente. Las dosis pueden ser aumentadas en incrementos de 18 mg a intervalos semanales. Las dosis diarias de más de 54 mg en niños, 72 mg en adolescentes no han sido estudiadas y no se recomiendan, dosis diarias sobre 72 mg en adultos no se recomiendan.

### **Tratamiento de Mantenimiento/ Prolongado:**

El uso a largo plazo de metilfenidato por ejemplo por más de 7 semanas no ha sido sistemáticamente evaluado en ensayos controlados. El médico que elige usar CONCERTA durante periodos prolongados en pacientes con ADHD deberá re-evaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la droga para cada paciente individual con ensayos sin medicamento a fin de evaluar el comportamiento del paciente sin farmacoterapia. La mejoría puede mantenerse cuando la droga se discontinúe ya sea de manera temporal o permanente.

### **Reducción y Discontinuación de la Dosis:**

Si se produce un empeoramiento paradójico de los síntomas u otros eventos adversos, la dosis deberá reducirse, o si fuera necesario, debe discontinuarse la droga. Se deberá discontinuar el fármaco si no se observa un mejoramiento luego de un mes después de un ajuste de dosificación prolongado. El tratamiento farmacológico se suspende habitualmente durante o después de la pubertad.

### **NIÑOS:**

CONCERTA no debe usarse en pacientes menores a los 6 años de edad.

### **ANCIANOS:**

El uso de CONCERTA en ancianos de más de 65 años de edad no ha sido estudiado en ensayos controlados.

### **CONTRAINDICACIONES**

CONCERTA está contraindicado:

- en pacientes con marcada ansiedad, tensión y agitación, debido a que la droga puede agravar estos síntomas;
- en pacientes con hipersensibilidad conocida al metilfenidato u otros componentes del producto;
- en pacientes con glaucoma;
- en pacientes con tics motores o con historia familiar o diagnóstico del síndrome de Tourette
- durante el tratamiento con inhibidores de la monoaminaoxidasa (MAO), y también dentro de un mínimo de 14 días después de la discontinuación de un inhibidor de la MAO (pueden aparecer crisis hipertensivas)
- en pacientes con hipertiroidismo, angina de pecho grave, arritmias cardíacas o hipertensión grave
- en pacientes que manifiestan en la actualidad depresión grave, anorexia nerviosa, síntomas psicóticos, o tendencia suicida, ya que el fármaco puede empeorar estos trastornos.
- En pacientes con antecedentes de dependencia a drogas o alcoholismo

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO**

Aunque no ha sido establecida una relación causal, han sido reportadas muertes súbitas en pacientes con anomalías cardíacas estructurales tratados con drogas con efectos estimulantes utilizadas en el ADHD. Estos tratamientos deberían ser usados con precaución en pacientes con anomalías cardíacas estructurales.

CONCERTA no debe usarse en pacientes menores a los seis años de edad. Todavía no se dispone de datos suficientes sobre la seguridad del uso prolongado del metilfenidato.

Los estimulantes del SNC, incluyendo metilfenidato, han estado asociados con el inicio o exacerbación de los tics motores y verbales. Por lo tanto, la evaluación clínica para los tics en pacientes debe preceder el uso de la medicación estimulante. Se debe evaluar la historia familiar.

Si bien no se ha establecido una relación causal, la supresión del crecimiento (es decir, aumento de peso y/ o altura) ha sido informada con el uso prolongado de estimulantes en niños. Por lo tanto, los pacientes que requieren terapia prolongada deben ser cuidadosamente controlados. Los pacientes que no crecen o no aumentan de peso como se espera deben interrumpir su tratamiento.

CONCERTA deberá ser tragado entero con ayuda de líquidos. Los comprimidos no deberán ser masticados, divididos ni molidos. El medicamento está contenido dentro de una cubierta no absorbible diseñada para liberar la droga a un ritmo controlado. La cubierta del comprimido, junto con componentes insolubles del núcleo, es eliminada del cuerpo; los pacientes no deberán preocuparse si ocasionalmente notan en sus heces algo que se parece a un comprimido.

Debido a que el comprimido de CONCERTA es indeformable y no cambia de manera considerable en lo que respecta a la forma en el tracto gastrointestinal, CONCERTA no debe administrarse habitualmente a pacientes con severo estrechamiento gastrointestinal preexistente (patológico o iatrogénico) o en pacientes con disfagia o dificultad significativa para tragar comprimidos. Ha habido raros informes de síntomas obstructivos en pacientes con conocidas contracciones en asociación con la ingestión de otras drogas en formulaciones de liberación controlada no deformable. Debido al diseño de liberación controlada del comprimido, CONCERTA sólo debe usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero.

CONCERTA no deberá utilizarse para tratar la depresión severa y/o para la prevención o tratamiento de los estados normales de fatiga.

Se han informado síntomas psicóticos (por ejemplo alucinaciones) o maníacos en pacientes sin una historia anterior de enfermedad psicótica o manía durante el tratamiento con CONCERTA con dosis habituales. Si tales síntomas ocurren, se debe considerar una posible función casual de CONCERTA y una discontinuación del tratamiento puede ser apropiado (ver Sección Efectos Indeseables ).

Los pacientes que comiencen el tratamiento con CONCERTA deben ser monitoreados por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo. La agresión está frecuentemente asociada con ADHD; sin embargo, la emergencia o empeoramiento de la agresión se ha informado durante el tratamiento con CONCERTA (ver Sección Efectos Indeseables).

CONCERTA deberá administrarse con precaución en las siguientes condiciones:

- La experiencia clínica sugiere que en los pacientes con psicosis, la administración del metilfenidato puede exacerbar los síntomas de alteraciones del comportamiento y desorden del pensamiento.
- En los ensayos clínicos de salas de clases de laboratorio, tanto CONCERTA como el metilfenidato tres veces al día aumentaron el pulso en reposo en un promedio de 2 a 6 bpm y produjeron aumentos promedio de presión sanguínea sistólica y diastólica de

aproximadamente 1 a 4 mm Hg durante el día en relación al placebo. Por lo tanto, se indica precaución al tratar pacientes cuyas condiciones médicas subyacentes pueden estar comprometidas por aumentos de la presión sanguínea o frecuencia cardíaca. La presión sanguínea (especialmente para pacientes con hipertensión) y frecuencia cardíaca deben monitorearse en intervalos adecuados en pacientes que toman CONCERTA

- CONCERTA deberá emplearse con cuidado en pacientes con historia de dependencia a fármacos o alcoholismo ya que estos pacientes pueden aumentar la dosis por iniciativa propia. El uso abusivo crónico de este medicamento puede conducir a una marcada tolerancia y a la dependencia psicológica con grados variantes de comportamiento anormal. Pueden presentarse francos episodios psicóticos, en especial con abuso parenteral. Se requiere una supervisión cuidadosa durante la abstinencia del uso abusivo debido a que puede producirse depresión severa, así como dejar en evidencia efectos de hiperactividad crónica. De igual manera debe efectuarse una estrecha vigilancia de los pacientes con trastornos básicos de personalidad. La abstinencia después del uso terapéutico crónico puede desenmascarar síntomas del trastorno subyacente que puede requerir un seguimiento.
- Se dispone de evidencia clínica que indica que el metilfenidato puede disminuir el umbral de las convulsiones con historia anterior de ataques, en pacientes con anomalías EEG anteriores en ausencia de convulsiones y, muy raramente, en ausencia de historia de ataques y sin evidencia EEG previa de convulsiones. En presencia de convulsiones, la droga deberá ser discontinuada.
- No debería usarse en niños psicóticos, ya que puede exacerbar síntomas de trastornos del pensamiento y comportamiento.
- No debería usarse en pacientes con depresión endógena o exógena.
- Pacientes con síntomas de agitación pueden reaccionar de forma adversa, si es necesario discontinuar el tratamiento.

Se han encontrado síntomas de disturbios visuales en casos poco frecuentes. Se han informado dificultades con la acomodación visual y visión borrosa.

Se aconseja realizar controles hematológicos periódicos (recuentos sanguíneos completos, diferenciales y plaquetarios) durante la terapia prolongada.

Todos los pacientes con este síndrome no necesitan tratamiento farmacológico, se debe considerar la gravedad de los síntomas, la edad del niño, la cronicidad de la enfermedad y una evaluación completa de la historia médica del niño. No debe indicarse tratamiento con metilfenidato cuando los síntomas están asociados con reacciones de stress agudo.

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

CONCERTA no debe utilizarse en pacientes que están siendo tratados (actualmente o dentro de las 2 semanas anteriores) con inhibidores MAO (ver Contraindicaciones).

El metilfenidato puede disminuir el efecto hipotensor de Guanetidina. Debido a posibles aumentos en la presión arterial, CONCERTA debe utilizarse cuidadosamente con agentes vasopresores.

Los estudios farmacológicos humanos han mostrado que el metilfenidato puede inhibir el metabolismo de anticoagulantes cumarínicos, anticonvulsivantes (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, primidona), y algunos antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Imipramina, clomipramina, desipramina). Puede requerirse la disminución de las dosis de estas drogas cuando se administran conjuntamente con metilfenidato. Puede ser necesario ajustar la dosis y monitorear las concentraciones plasmáticas de la droga (o, en caso de la cumarina, tiempos de coagulación), al iniciar o discontinuar el metilfenidato concomitante.

Se han informado eventos adversos serios en el uso concomitante con clonidina, aunque no se ha establecido la causalidad de la combinación. La seguridad del uso del metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa-2 que actúan centralmente no ha sido sistemáticamente evaluada.

### **Embarazo y lactancia**

#### **Uso durante el embarazo:**

La seguridad de metilfenidato para su uso durante el embarazo en humanos no se ha establecido. No se disponen de estudios sobre el uso de CONCERTA en mujeres embarazadas. CONCERTA debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Se ha demostrado que el metilfenidato clorhidrato tiene efectos teratogénicos en conejos al administrarlo en dosis de 200 mg/kg/día, lo cual constituye aproximadamente 100 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/kg.

Los efectos teratogénicos no se observaron en ratas con dosis de metilfenidato clorhidrato de hasta 30 mg/kg/día, causando una exposición sistémica aproximada al metilfenidato de nueve a doce veces la observada en ensayos en voluntarios y pacientes con la dosis máxima recomendada de CONCERTA, en base a datos farmacocinéticos.

El metilfenidato no deterioró la fertilidad en los ratones que recibieron hasta 160 mg/kg/día de metilfenidato clorhidrato en un estudio de Alimentación Continua de 18 semanas.

#### **Uso durante la lactancia:**

Se desconoce si el metilfenidato se excreta en la leche materna. Debido a que varias drogas se excretan en la leche materna, se debe tener precaución si CONCERTA se administra durante el período de lactancia.

### **Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Utilizar Maquinarias**

CONCERTA puede causar mareos. Por lo tanto, se aconseja tener precaución al conducir, operar maquinarias o realizar otras actividades potencialmente peligrosas.

### **EFFECTOS INDESEABLES:**

#### **Datos de Ensayo Clínico**

*Datos a Doble Ciego – Reacciones Adversas a la Droga Informadas en  $\geq 1\%$  de Frecuencia*

Las Reacciones Adversas a la Droga (ADRs) ya sea en las tablas de reacciones adversas de pediatría o de adultos a doble ciego pueden ser relevantes para ambas poblaciones de pacientes.

### **Pacientes pediátricos**

La seguridad de CONCERTA se evaluó en 639 pacientes pediátricos (niños y adolescentes) con ADHD que participaron en 4 ensayos clínicos a doble ciego con control de placebo. La información presentada en esta sección fue extraída de datos conjuntos.

Las Reacciones Adversas a la Droga (ADRs) informadas en  $\geq 1\%$  de los niños y adolescentes tratados con CONCERTA y más frecuentemente que con placebo en estos ensayos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones Adversas a la Droga informadas en $\geq 1\%$ de los niños y adolescentes tratados con CONCERTA en 4 Ensayos Clínicos a Doble Ciego con Control de Placebo		
<b>Sistema/ Clase Orgánica</b> Reacciones Adversas a la Droga	<b>CONCERTA</b> <b>(n=321)</b> %	<b>Placebo</b> <b>(n=318)</b> %
<b>Infecciones e Infestaciones</b> Nasofaringitis	2.8	2.2
<b>Trastornos Psiquiátricos</b> Insomnio	2.8	0.3
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b> Mareos	1.9	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b> Tos Dolor Faringolaríngeo	1.9 1.2	0.3 0.9
<b>Trastornos Gastrointestinales</b> Dolor Abdominal superior Vómitos	5.9 2.8	3.8 1.6
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> Pirexia	2.2	0.9

La mayoría de las ADRs fueron leves a moderadas en severidad.

Datos de ensayos clínicos abiertos- Reacciones Adversas a la Droga Informadas en  $\geq 1\%$  de Frecuencia

### **Pacientes adultos**

La seguridad de CONCERTA fue evaluada en 627 pacientes adultos con ADHD que participaron en 2 ensayos clínicos a doble ciego, con control de placebo. La información presentada en esta sección fue derivada de datos combinados.

Las reacciones adversas a la droga informadas por  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con CONCERTA en estos ensayos se muestran en la Tabla 2.

<b>Tabla 2.</b> Reacciones Adversas a la Droga informadas por $\geq 1\%$ de pacientes adultos tratados con CONCERTA en 2 ensayos clínicos a doble ciego, con control de placebo		
<b>Sistema/Clase orgánica</b> Reacción adversa a la droga	<b>CONCERTA</b> (n=415) %	<b>Placebo</b> (n=212) %
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Infección del tracto respiratorio superior	2.2	0.9
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>		
Disminución del apetito	25.3	6.6
Anorexia	1.7	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	12.3	6.1
Ansiedad	8.2	2.4
Insomnio inicial	4.3	2.8
Estado de ánimo deprimido	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
Afecta la labilidad	1.4	0.9
Estado de confusión	1.2	0.5
Tensión	1.2	0.5
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
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
Dolor de cabeza por tensión	1.2	0.5
<b>Trastornos oculares</b>		
Visión borrosa	1.7	0.5
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>		
Vértigo	1.7	0
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Taquicardia	4.8	0
Palpitaciones	3.1	0.9
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>		
Dolor faringolaríngeo	1.7	1.4
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Boca seca	14.0	3.8
Naúseas	12.8	3.3
Dispepsia	2.2	0.9
Vómitos	1.7	0.5
Constipación	1.4	0.9
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Hiperhidrosis	5.1	0.9
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Tensión muscular	1.9	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>		
Irritabilidad	5.8	1.4
<b>Investigaciones</b>		
Disminución de peso	6.5	3.3

La mayoría de las ADRs fueron leves a moderadas en severidad.

***Datos de ensayos clínicos abiertos – Reacciones Adversas a la Droga Informadas en  $\geq 1\%$  de Frecuencia***

La seguridad de CONCERTA se evaluó en 3590 pacientes pediátricos y adultos con ADHD que participaron en 11 ensayos clínicos abiertos. La información presentada en esta sección se extrajo de datos conjuntos.

Las Reacciones Adversas a la Droga (ADRs) informadas por  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con CONCERTA en estos ensayos y no enumerados en las-Tablas 1 y 2 se muestran en la Tabla.3

<b>Tabla 3.</b> Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de los Pacientes Tratados con CONCERTA en 11 Ensayos Clínicos Abiertos	
<b>Sistema/ Clase Orgánica</b> Reacciones Adversa a la Droga	<b>CONCERTA</b> <b>(n=3590)</b> <b>%</b>
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	
Diarrea	1.8
Dolor abdominal	1.1
Malestar Estomacal	1.0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Rash	1.3
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>	
Irritabilidad	2.5
Fatiga	2.0
Agitación	1.0
<b>Investigaciones</b>	
Aumento de la presión arterial	1.8
Aumento de la frecuencia cardíaca	1.4

La mayoría de las ADRs son leves a moderadas en severidad.

***Datos a Doble Ciego y Abiertos – Reacciones Adversas a la Droga Informadas con  $< 1\%$  de Frecuencia***

Las ADRs adicionales que ocurrieron en  $< 1\%$  de los pacientes pediátricos y adultos tratados con CONCERTA en los grupos de datos clínicos a doble ciego y con diseño abierto se enumeran en la Tabla 4

<b>Tabla 4.</b> Reacciones Adversas a la Droga Informadas por <1% de Pacientes Pediátricos y Adultos Tratados con CONCERTA en Ensayos Clínicos a Doble Ciego o Abiertos
<p><b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b> Leucopenia</p> <p><b>Trastornos Psiquiátricos</b> Enojo, Hipervigilancia, Alteración del Estado de Ánimo, Cambios del Estado de Ánimo, Trastorno del Sueño, Llanto, Tics</p> <p><b>Trastornos del Sistema Nervioso</b> Letargo, Somnolencia, Hiperactividad Psicomotora.</p> <p><b>Trastornos Vasculares</b> Hipertensión</p> <p><b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b> Disnea</p> <p><b>Trastornos Gastrointestinales</b> Constipación, dolor abdominal, diarrea, malestar estomacal.</p> <p><b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b> Rash Macular</p> <p><b>Trastornos del sistema reproductivo y mamas</b> Disfunción eréctil</p> <p><b>Trastornos Generales</b> Fatiga</p> <p><b>Investigaciones</b> Aumento de la Presión Arterial, Soplo Cardíaco</p>

La mayoría de las ADRs fueron leves a moderadas en severidad.

### ***Datos Posteriores a la Comercialización***

Los eventos adversos primero identificados como ADRs durante la experiencia posterior a la comercialización con CONCERTA se incluyen en la Tabla 5.

Como estas reacciones son notificaciones voluntarias a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia con fiabilidad

<b>Tabla 5.</b> Reacciones Adversas a la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con CONCERTA
<p><b>Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático</b> Pancitopenia, Trombocitopenia, Púrpura trombocitopénica</p> <p><b>Trastornos del Sistema Inmune</b> Reacciones de hipersensibilidad tales como Angioedema, Reacciones anafilácticas, hinchazón auricular, Condiciones Bullosas, Condiciones Exfoliativas, Urticarias, Prurito NEC, Rashs, Erupciones y Exantemas NEC</p>

**Trastornos Psiquiátricos**

-Estado de confusión, Desorientación, Alucinaciones, Alucinaciones Auditivas, Alucinaciones Visuales, manía.

**Trastornos del Sistema Nervioso**

Convulsiones, Convulsiones Grand Mal

**Trastornos Oculares**

Diplopía, Midriasis, Molestia Visual.

**Trastornos Cardíacos**

Angina de Pecho, Bradicardia, Extrasístole, Taquicardia Supraventricular, Extrasístole Ventricular

**Trastornos Vasculares**

Fenómeno de Raynaud

**Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo**

Alopecia, Eritema

**Trastornos Musculoesqueléticos, del Tejido Conectivo y Óseo**

Artralgia, Mialgia, Espasmo muscular

**Trastornos Generales**

Disminución de la Respuesta Terapéutica

Dolor de pecho, Malestar en el Pecho, Disminución del Efecto de la Droga. Hiperpirexia

**Investigaciones**

Aumento de la Fosfatasa Alcalina en Sangre, Aumento de la Bilirrubina en Sangre, Aumento de la Enzima Hepática, Disminución del Recuento de Plaquetas, Recuento Anormal de Glóbulos Blancos.

## **SOBREDOSIS**

### **Signos y Síntomas**

Los signos y síntomas de una sobredosis aguda con CONCERTA, resultante principalmente de la sobre estimulación del sistema nervioso central y de excesivos efectos simpatomiméticos, pueden incluir los siguientes: vómitos, agitación, contracción muscular, convulsiones, convulsión grand-mal, estado de confusión, alucinaciones (auditivas y/o visuales), hiperhidrosis, rubor, dolor de cabeza, pirexia, taquicardia, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca, arritmias sinusales, hipertensión, midriasis y boca seca

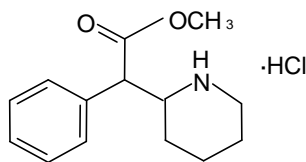
### **Tratamiento Recomendado**

El tratamiento consiste en medidas de soporte apropiadas. El paciente deberá ser protegido contra la autodestrucción y contra estímulos externos que puedan agravar la sobre estimulación ya presente. Los contenidos gástricos podrán ser evacuados por lavado gástrico según se indique. Antes de realizar el lavado gástrico, controlar la agitación y las convulsiones si se presentan y proteger las vías aéreas. Otras medidas para desintoxicar el intestino incluyen la administración de carbón activado y un catártico. Deberá proporcionarse al paciente un cuidado intensivo para mantener una circulación e intercambio respiratorio adecuados; pueden ser necesarios procedimientos de enfriamiento externos en caso de hiperpirexia.

No se ha establecido la eficacia de la diálisis peritoneal o de la hemodiálisis extracorpórea para la sobredosis con CONCERTA.

La liberación prolongada del metilfenidato de CONCERTA deberá considerarse cuando se trata a pacientes con sobredosis.

## **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**



### **Propiedades Farmacodinámicas**

El metilfenidato clorhidrato es un estimulante del sistema nervioso central. No se conoce el modo de acción terapéutica en el ADHD. Se piensa que el metilfenidato bloquea la recaptación de la norepinefrina y la dopamina en la neurona presináptica y aumenta la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneuronal. El metilfenidato es una mezcla racémica compuesta por isómeros d y l. El isómero d es más farmacológicamente activo que el isómero l.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

#### **Absorción**

El metilfenidato es rápidamente absorbido. Después de la administración oral de CONCERTA en adultos, las concentraciones plasmáticas de metilfenidato aumentan rápidamente alcanzando

un máximo inicial de alrededor de 1 a 2 horas, luego aumentan gradualmente durante las horas siguientes. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en alrededor de 6 a 8 horas, después de las cuales comienza un descenso gradual en los niveles plasmáticos de metilfenidato. La administración de CONCERTA una vez al día minimiza las fluctuaciones entre las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas asociadas con las formulaciones de metilfenidato de liberación inmediata tres veces al día. La biodisponibilidad relativa de CONCERTA administrado una vez al día y metilfenidato de liberación inmediata tres veces al día en adultos es comparable.

Los parámetros farmacocinéticos medios en 36 adultos después de la administración de CONCERTA 18 mg una vez al día y de metilfenidato de liberación inmediata 5 mg tres veces al día se resumen en la Tabla 1.

<b>TABLA 1</b>		
<b>Parámetros Farmacocinéticos Medios ± DS</b>		
<b>Parámetros</b>	<b>CONCERTA (18 mg una vez al día) (n=36)</b>	<b>Metilfenidato (5 mg tres veces al día) (n=35)</b>
$C_{\max}$ (ng/mL)	3,7 ± 1,0	4,2 ± 1,0
$T_{\max}$ (h)	6,8 ± 1,8	6.5 ± 1,8
$AUC_{\text{inf}}$ (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 después de una dosis única y de dosis repetidas una vez al día, lo que indica que no existe acumulación significativa de la droga. El área bajo la curva (AUC) y la vida media ( $t_{1/2}$ ) después de dosis repetidas una vez al día son similares a las observadas después de la primera dosis de CONCERTA.

### **Proporcionalidad de la dosis**

Después de la administración de CONCERTA en dosis únicas de 18, 36, y 54 mg/día en adultos, 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. Después de la administración de CONCERTA, las concentraciones plasmáticas del l-isómero fueron aproximadamente de 1/40 de las del d-isómero.

### **Distribución**

Las concentraciones plasmáticas de metilfenidato en adultos disminuyen de manera bioexponencial después de la administración oral. La vida media del metilfenidato en adultos después de la administración oral de CONCERTA fue de aproximadamente 3,5 h.

### **Metabolismo y Excreción**

En los seres humanos, el metilfenidato es metabolizado principalmente por de-esterificación a ácido  $\alpha$ -fenil piperidin acético (PPAA) que tiene poca o ninguna actividad farmacológica. En adultos, el metabolismo de CONCERTA una vez al día, evaluado como metabolismo a PPAA, es similar al de metilfenidato tres veces al día. El metabolismo de dosis únicas y dosis repetidas de CONCERTA es similar.

Después de una dosis oral de metilfenidato radio-marcado en humanos, alrededor del 90 % de la radioactividad fue recuperada en la orina. El principal metabolito urinario fue PPAA, llegando a aproximadamente el 80 % de la dosis.

### **Efectos de los Alimentos**

No hubo diferencias en el comportamiento farmacocinético o farmacodinámico cuando se administró CONCERTA a pacientes después de un desayuno rico en grasas. No existe evidencia de pérdida de la dosis en presencia o ausencia de alimentos.

### **Poblaciones Especiales:**

*Género:* En adultos sanos, los valores medios del  $AUC_{(0-inf)}$  con ajuste de dosis para CONCERTA fueron de 36,7 ng/h/ mL en hombres y 37,1 ng/h/ mL en mujeres, sin observarse diferencia alguna entre los dos grupos.

*Raza:* En adultos que recibieron CONCERTA, el  $AUC_{(0-inf)}$  con ajuste de dosis 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 se ha estudiado en niños menores a 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 fue ampliamente metabolizado y aproximadamente el 80% de la radioactividad se excretó en la orina en forma de PPAA. Debido a que el *clearance* renal no constituye una vía importante de eliminación de metilfenidato, se espera que la insuficiencia renal tenga poco efecto en la farmacocinética de CONCERTA.

*Insuficiencia hepática:* No existe experiencia con el uso de CONCERTA en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Datos de Seguridad Pre-Clínica**

En un estudio de carcinogenicidad durante el período de vida llevado a cabo en ratones, el metilfenidato causó un aumento en los adenomas hepatocelulares y, sólo en los machos, un aumento en hepatoblastomas con una dosis diaria de aproximadamente 60 mg/kg/día. Esto es considerablemente mayor a la dosis humana recomendada en una base de mg/kg. El hepatoblastoma es un tipo de tumor maligno de roedores relativamente raro. No existió aumento en los tumores hepáticos malignos totales. La cepa de ratón utilizada es sensible al desarrollo de tumores hepáticos y se desconoce la importancia de estos resultados en seres humanos.

Un estudio similar durante el período de vida en la rata con una dosis de metilfenidato clorhidrato de hasta 45 mg/kg/día no mostró evidencia de carcinogenicidad.

En un estudio de 24 semanas de duración en la cepa del ratón transgénico p53+/-, no hubo evidencia de carcinogenicidad con dosis de metilfenidato clorhidrato de hasta 74 mg/kg/día.

No se observó toxicidad sistémica o gastrointestinal en un estudio de dosificación oral de 30 días de duración en perros con dosis de hasta 72 mg/día (hasta 8,6 mg/kg/día) El metilfenidato no fue mutagénico en el ensayo *in vitro* de mutación reversa de Ames o en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón-mutación precoz de las células. Los intercambios de cromátidas hermanas y las aberraciones cromosómicas aumentaron en un ensayo *in vitro* en células cultivadas de Ovarios de Hamsters Chinos. El metilfenidato fue negativo *in vitro* en el ensayo del micronúcleo de la médula ósea del ratón.

Todos los otros datos de seguridad relevantes para el médico se han incluido en la sección adecuada.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Lista de Excipientes**

Los excipientes son: óxido de polietileno 200 k, óxido de polietileno 7000 k, polividona, ácido succínico, ácido esteárico, butilhidroxitolueno, cloruro de sodio, acetato de celulosa, poloxámero 188, hipromelosa, ácido fosfórico, cera carnauba, lactosa, dióxido de titanio, glicerol triacetato, macrogol 400, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro verde, óxido de hierro negro. Los comprimidos de 27 y 54 mg contienen además óxido de hierro rojo.

### **Incompatibilidades**

Se desconocen.

### **Vida útil**

Observar fecha de vencimiento impresa en el envase externo

### **Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar a no más de 25°C

Mantener el envase herméticamente cerrado. Proteger de la humedad. Mantener fuera del alcance de los niños.

### **Instrucciones de Uso y Manipulación**

Sin requisitos especiales.

## **BIBLIOGRAFIA**

### **Información Científica**

Alza Corporation USA

**Fecha de aprobación ISP: 24 de Noviembre de 2008**