

BULA (CCDS0512)

CONCERTA*

Comprimidos de liberação prolongada

cloridrato de metilfenidato

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de liberação prolongada em embalagem com 30 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (em crianças acima de 6 anos de idade)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

CONCERTA* 18 mg

cloridrato de metilfenidato 18 mg

CONCERTA* 36 mg

cloridrato de metilfenidato 36 mg

CONCERTA* 54 mg

cloridrato de metilfenidato 54 mg

Excipientes: acetato de celulose, ácido esteárico, ácido fosfórico, ácido succínico, cera de carnaúba, cloreto de sódio, dióxido de titânio, butilidroxitolueno, hipromelose, lactose monohidratada, óxidos de ferro sintéticos, poloxâmer, macrogol, povidona, triacetina e tinta preta.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: **CONCERTA*** é um medicamento de uso em dose única diária para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Seu princípio ativo é o metilfenidato, um estimulante do sistema nervoso central, que aumenta a atenção e reduz a impulsividade e hiperatividade em pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Parte do comprimido de **CONCERTA*** dissolve-se logo após a ingestão, pela manhã, proporcionando uma dose inicial do medicamento; o restante é liberado lentamente durante o dia, para manter o efeito do medicamento.

Cuidados de armazenamento: **CONCERTA*** deve ser conservado em temperatura entre 15°C e 30°C. Proteger da umidade.

Prazo de validade: Verifique na embalagem externa se o produto obedece ao prazo de validade. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial à saúde.

Gravidez e lactação: A segurança de **CONCERTA*** durante a gravidez não está estabelecida. Antes de tomar **CONCERTA***, informe a seu médico se você está grávida ou se pretende engravidar. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Como o metilfenidato pode passar para o leite materno, informe ao médico se estiver amamentando.

Cuidados de administração: Os comprimidos de **CONCERTA*** devem ser deglutidos inteiros, pela manhã, com água, leite ou suco, antes ou após a refeição e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

O comprimido de **CONCERTA*** não se dissolve completamente após a liberação completa do princípio ativo e, algumas vezes, pode ser observado nas fezes.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Informe a seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. As reações adversas mais comuns são dor de cabeça, dor de estômago, insônia e redução do apetite. Outras reações adversas que podem ocorrer são: náusea, vômito, tontura, nervosismo, tiques, reações alérgicas, aumento da pressão arterial e psicose (pensamentos anormais ou alucinações) e fala excessiva.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe seu médico todos os medicamentos que você estiver tomando, inclusive fitoterápicos (“remédios naturais” ou à base de ervas) e remédios de venda livre (sem prescrição médica). Poderá ser necessário ajustar a dose de alguns medicamentos que você estiver tomando, especialmente alguns usados no tratamento da depressão (antidepressivos), para prevenir convulsões

(anticonvulsivantes) ou a formação de coágulos sanguíneos (anticoagulantes). Não tome **CONCERTA*** juntamente com inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

Contraindicações: Você não deve tomar **CONCERTA*** se for alérgico ao cloridrato de metilfenidato ou a outros componentes da fórmula; se tiver ansiedade, tensão e ou agitação significativas; se tiver glaucoma (uma doença dos olhos); se tiver tiques ou Síndrome de Tourette ou história familiar desta síndrome.

Precauções: Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Antes de iniciar o tratamento, informe seu médico se você:

- estiver recebendo tratamento para depressão ou tiver sintomas de depressão (tristeza, falta de esperança, perda de interesse ou prazer),
- tiver tiques motores ou verbais ou se alguém de sua família tiver tiques ou Síndrome de Tourette,
- tiver pensamentos ou visões anormais, ouvir sons anormais ou tiver diagnóstico de psicose,
- tiver convulsões (epilepsia) ou apresentar alguma alteração do eletroencefalograma,
- tiver hipertensão arterial (pressão alta),
- apresentar estenose (estreitamento) ou obstrução do trato gastrointestinal (esôfago, estômago ou intestino).

Contate seu médico imediatamente se, durante o tratamento, você tiver qualquer destes sintomas ou condições.

O uso abusivo de **CONCERTA*** pode levar à dependência. Informe seu médico se você for dependente de drogas ou de bebidas alcoólicas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: **CONCERTA*** pode causar tontura. Portanto, você deve ter cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

Farmacodinâmica

O cloridrato de metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central. O mecanismo de ação terapêutica no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) não é

conhecido. Acredita-se que o metilfenidato bloqueie a recaptação de norepinefrina e dopamina no neurônio pré-sináptico e aumente a liberação destas monoaminas no espaço extraneuronal. O metilfenidato é uma mistura racêmica composta por isômeros *d* e *l*. O isômero *d* tem atividade farmacológica maior que o isômero *l*.

Farmacocinética

Absorção

O metilfenidato é rapidamente absorvido. Após a administração oral de **CONCERTA*** a adultos, a concentração plasmática de metilfenidato aumenta rapidamente, atingindo um pico inicial em cerca de 1-2 horas, e continua a aumentar, gradualmente, nas horas subsequentes. A concentração plasmática máxima é atingida em cerca de 6 a 8 horas, após o que se inicia uma redução gradual do nível plasmático de metilfenidato. A administração de **CONCERTA*** em dose única diária minimiza as flutuações entre as concentrações plasmáticas de pico e vale associadas com o metilfenidato de liberação imediata administrado 3 vezes ao dia. A biodisponibilidade relativa de **CONCERTA*** em dose única diária é comparável à do metilfenidato administrado 3 vezes ao dia, em adultos.

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

Tabela 1 - Parâmetros Farmacocinéticos (Média ± DP)

Parâmetros	CONCERTA* (18 mg uma vez/dia) (n=36)	cloridrato de metilfenidato (5 mg três vezes/dia) (n=35)
C _{máx} (ng/mL)	3,7 ± 1,0	4,2 ± 1,0
t _{máx} (h)	6,8 ± 1,8	6,5 ± 1,8
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

Não foram observadas diferenças na farmacocinética de **CONCERTA*** após administração única ou repetida da dose única diária, indicando não haver acúmulo significativo do fármaco. A área sob a curva de concentração plasmática (AUC) e a meia-vida de eliminação (t_{1/2}) após administração repetida da dose única diária são semelhantes às observadas após a primeira dose de **CONCERTA*** 18 mg.

Proporcionalidade à dose

Após a administração de **CONCERTA*** em dose única de 18, 36 e 54 mg/dia a adultos, a C_{max} e a $AUC_{(0-inf)}$ do *d*-metilfenidato foram proporcionais à dose, enquanto a C_{max} e a $AUC_{(0-inf)}$ do *l*-metilfenidato aumentaram desproporcionalmente em relação à dose. Após a administração de **CONCERTA***, as concentrações plasmáticas do isômero *l* foram aproximadamente 1/40 das concentrações plasmáticas do isômero *d*.

Em um estudo de dose múltiplas em pacientes adolescentes com TDAH com idade entre 13 e 16 anos tomando de 18 a 72 mg/dia de **CONCERTA***, C_{max} médio e AUC_{tau} (área sob a curva da concentração plasmática para um intervalo de dose) de metilfenidato *d*- e total, a dose da droga aumentou proporcionalmente a respectiva dose.

Distribuição: Em adultos, as concentrações plasmáticas de metilfenidato declinam biexponencialmente após a administração oral. A meia-vida do metilfenidato em adultos, após administração oral de **CONCERTA*** é de aproximadamente 3,5 horas.

Metabolismo

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

Eliminação

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

Efeito de alimentos

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

Populações especiais

Sexo: em adultos normais, a média dos valores da área sob a curva [AUC_(0-inf)] de **CONCERTA*** ajustados pela dose foram de 36,7 ng.h/mL em homens e de 37,1 ng.h/mL em mulheres, sem diferença detectável entre os dois grupos.

Raça: em adultos em uso de **CONCERTA***, a área sob a curva [AUC_(0-inf)] ajustada pela dose foi consistente entre grupos étnicos; entretanto, o tamanho da amostra pode ter sido insuficiente para detectar variações étnicas na farmacocinética.

Idade: a farmacocinética de **CONCERTA*** não foi estudada em crianças com idade inferior a 6 anos.

Insuficiência renal: Não há experiência com o uso de **CONCERTA*** em pacientes com insuficiência renal. Após a administração oral de metilfenidato marcado com radioligantes, o metilfenidato foi extensamente metabolizado e cerca de 80% da radioatividade foi excretada na urina na forma de PPA. Como a depuração renal não é uma via importante de depuração plasmática do metilfenidato, estima-se que a insuficiência renal tenha pouco efeito na farmacocinética de **CONCERTA***.

Insuficiência hepática: Não há experiência com o uso de **CONCERTA*** em pacientes com insuficiência hepática.

INDICAÇÕES

CONCERTA* é indicado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). A eficácia de **CONCERTA*** no tratamento do TDAH foi estabelecida em ensaios clínicos controlados de crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos que preenchiam os critérios do DSM IV para TDAH.

CONTRAINDICAÇÕES

CONCERTA* é contraindicado:

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

- Em pacientes com diagnóstico ou história familiar de Síndrome de Tourette.
- Durante tratamento com inibidores da monoaminoxidase (MAO) e, também, durante um período mínimo de 14 dias após a descontinuação do inibidor da MAO (pode ocorrer crise hipertensiva).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Estimulantes do sistema nervoso central, incluindo o metilfenidato, têm sido associados com início ou exacerbação de tiques motores e verbais. Portanto, avaliação clínica do paciente em relação a tiques deve preceder o uso de medicação estimulante. A história familiar deve ser verificada.

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

CONCERTA* deve ser deglutido inteiro, com auxílio de líquidos. Os comprimidos não devem ser mastigados, partidos ou esmagados. Em razão do mecanismo de liberação controlada do medicamento, **CONCERTA*** só deve ser utilizado em pacientes capazes de deglutir o comprimido inteiro. O medicamento é contido em um invólucro não absorvível, desenhado para liberar o fármaco de maneira controlada. O invólucro do comprimido, juntamente com componentes insolúveis de seu núcleo, é eliminado do organismo; os pacientes não devem se preocupar, se ocasionalmente notarem nas fezes algo que se assemelhe a um comprimido.

Como o comprimido de **CONCERTA*** não sofre alteração significativa de sua forma no trato gastrointestinal, **CONCERTA*** não deve ser administrado a pacientes com estenose gastrointestinal grave pré-existente (patológica ou iatrogênica) ou em pacientes com disfagia ou dificuldade de deglutição significativa. Têm ocorrido relatos raros de sintomas obstrutivos

relacionados à ingestão de fármacos em formulações não-deformáveis de liberação controlada, em pacientes com estenose conhecida.

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

Sintomas psicóticos (alucinações) ou maníacos foram relatados em pacientes sem histórico de psicose ou mania durante o tratamento com **CONCERTA*** nas doses usuais. Se tais sintomas ocorrerem, **CONCERTA*** deve ser considerado em uma possível relação causal e a descontinuação do produto pode ser apropriada.

Pacientes iniciando o tratamento com **CONCERTA*** devem ser monitorados para o aparecimento ou agravamento de comportamentos agressivos. Agressão é frequentemente associada a TDAH; entretanto, emergência ou piora da agressão foram relatadas durante o tratamento com **CONCERTA***.

CONCERTA* deve ser administrado com cautela nas seguintes condições:

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

uso terapêutico crônico pode precipitar sintomas do transtorno subjacente, que podem necessitar acompanhamento.

- *Convulsões*: há evidência clínica de que o metilfenidato pode reduzir o limiar convulsivo em pacientes com história de convulsões, em pacientes sem convulsões, mas com alterações anteriores no EEG e, muito raramente, em pacientes sem história de convulsões ou alterações eletroencefalográficas anteriores. Na ocorrência de convulsões, o tratamento deve ser descontinuado.

Sintomas de distúrbios visuais têm sido observados em casos raros. Dificuldade de acomodação e turvação visual tem sido relatada.

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

Gravidez e lactação

A segurança do metilfenidato para uso durante a gestação não está estabelecida. Não há estudos disponíveis sobre o uso de **CONCERTA*** em mulheres grávidas. Portanto, **CONCERTA*** só deve ser usado durante a gravidez, se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

O cloridrato de metilfenidato apresentou efeitos teratogênicos em coelhos quando administrado na dose de 200 mg/kg/dia, equivalente a aproximadamente 100 vezes a dose máxima recomendada em humanos com base em mg/kg.

Não foram observados efeitos teratogênicos em ratos em doses de até 30 mg/kg/dia de cloridrato de metilfenidato, resultando em uma exposição sistêmica ao metilfenidato equivalente à aproximadamente 9 a 12 vezes a observada em estudos em voluntários e pacientes com a dose máxima recomendada de **CONCERTA***, determinada com base em dados farmacocinéticos.

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

Não se sabe se o metilfenidato é excretado no leite humano. Uma vez que vários fármacos são excretados no leite humano, recomenda-se cautela ao se prescrever **CONCERTA*** para uma lactante.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Estimulantes podem diminuir a habilidade dos pacientes em operar máquinas potencialmente perigosas ou veículos. Recomenda-se que os pacientes sejam orientados sobre estes efeitos até que se certifique que **CONCERTA* não afeta**

negativamente sua capacidade de dirigir ou operar máquinas. CONCERTA* pode causar tontura. É, portanto, recomendável cautela ao dirigir, operar máquinas ou realizar tarefas que necessitem atenção.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

CONCERTA* não deve ser usado em pacientes em tratamento (corrente ou nas 2 semanas anteriores ao início do tratamento) com inibidores da MAO.

Em razão de possíveis aumentos na pressão arterial, **CONCERTA*** deve ser usado com cautela em associação com agentes vasopressores.

Estudos farmacológicos em humanos demonstraram que o metilfenidato pode inibir a metabolização de anticoagulantes cumarínicos, anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, primidona) e alguns antidepressivos (tricíclicos e inibidores seletivos de recaptção de serotonina). A redução da dose desses fármacos pode ser necessária se eles forem administrados em associação com metilfenidato. Ao se iniciar ou descontinuar o metilfenidato, pode ser necessário ajustar a dose e monitorar as concentrações plasmáticas (no caso de cumarínicos, o tempo de coagulação) do fármaco associado.

Eventos adversos graves foram relatados durante o uso concomitante com clonidina, embora não tenha sido estabelecida uma causalidade para a combinação. A segurança do uso de metilfenidato em associação com clonidina ou outro agente alfa-2 agonista de ação central não foi avaliada de forma sistemática.

REAÇÕES ADVERSAS

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

Dados de estudos clínicos

Dados de estudos duplo-cegos- relatos de reações adversas com frequência $\geq 1\%$.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) relevantes para população pediátrica e adulta estão mencionadas nas tabelas de reações adversas.

Pacientes pediátricos

A segurança de **CONCERTA*** foi avaliada em 639 indivíduos (crianças e adolescentes) com TDAH que participaram de 4 estudos duplo-cegos placebo controlado. As informações presentes nesta seção são provenientes dos dados desta pesquisa.

Reações adversas a drogas relatadas por $\geq 1\%$ das crianças e indivíduos adolescentes tratados com **CONCERTA*** nestes estudos estão na tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas ao fármaco relatadas por $\geq 1\%$ das crianças e adolescentes tratados com CONCERTA* - em 4 estudos duplo-cegos placebo controlados		
Sistemas/Órgãos Reação Adversa	CONCERTA* (n=321) %	Placebo (n=318) %
Infecções e Infestações		
Nasofaringite	2,8	2,2
Distúrbios Psiquiátricos		
Insônia*	2,8	0,3
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Tontura	1,9	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino.		
Tosse	1,9	0,9
Dor orofaríngea	1,2	0,9
Distúrbio Gastrointestinal		
Dor abdominal superior	6,2	3,8
Vômito	2,8	1,6
Distúrbios Gerais e Condições no local da aplicação		
Pirexia	2,2	0,9

* Os termos “insônia inicial” (**CONCERTA*** = 0,6%) e “insônia” (**CONCERTA*** = 2,2%) estão combinados como “insônia”.

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

Pacientes Adultos

A segurança de **CONCERTA*** foi avaliada em 905 indivíduos adultos com TDAH que participaram de 3 estudos duplo-cegos placebo controlado. As informações presentes nesta seção são provenientes da análise conjunta destes estudos.

Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos adultos tratados com **CONCERTA*** nestes estudos estão na tabela 3.

Tabela 3. Reações Adversas ao fármaco relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos adultos tratados com **CONCERTA*** em 3 estudos duplo-cegos controlados com placebo

Sistemas/ Órgão Reação Adversa	CONCERTA* (n=596) %	Placebo (n=309) %
Infecções e Infestações		
Infecção do trato respiratório superior	1,7	1,0
Sinusite	1,3	1,0
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Diminuição do apetite	24,8	6,1
Anorexia	4,2	1,3
Distúrbios Psiquiátricos		
Insônia	13,3	7,8
Ansiedade	8,4	2,9
Insônia inicial	5,7	2,6
Humor depressivo	4,4	2,6
Inquietação	4,0	0
Agitação	3,2	0,6
Nervosismo	2,3	0,6
Bruxismo	1,5	0,6
Depressão	1,5	0,6
Labilidade do afeto	1,3	0,6
Diminuição da libido	1,3	0,6
Ataque de pânico	1,3	0,3
Tensão	1,3	0,3
Agressividade	1,2	0,6
Estado confusional	1,0	0,3
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Dor de cabeça	24,2	18,8
Tontura	7,4	5,5
Tremor	3,4	0,6
Parestesia	1,2	0
Cefaleia tensional	1,0	0,3
Distúrbios Oftalmológicos		
Distúrbios da acomodação visual	1,3	0
Visão embaçada	1,3	1,0
Distúrbios do labirinto e da audição		
Vertigem	2,0	0,3
Distúrbios Cardíacos		
Taquicardia	6,0	0
Palpitação	4,5	0,6
Distúrbios vasculares		
Hipertensão	2,2	1,6
Ondas de calor	1,3	0,6
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino		
Dor orofaríngea	1,5	1,3
Tosse	1,2	1,0
Dispneia	1,2	0,6
Distúrbios Gastrointestinais		
Boca seca	15,1	3,6
Náusea	14,3	4,9
Dispepsia	2,0	1,9
Vômito	1,8	0,6
Constipação	1,5	0,6
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo		
Hiperidrose	5,7	1,3
Distúrbios Musculoesquelético e do Tecido Conectivo		

Rigidez muscular	1,3	0
Espasmo muscular	1,0	0,3
Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas		
Disfunção erétil	1,0	0,3
Distúrbios Gerais e Condições no local da aplicação		
Irritabilidade	5,2	2,9
Fadiga	4,7	4,2
Sede	1,8	0,6
Astenia	1,2	0
Investigações		
Perda de peso	8,7	3,6
Aumento da frequência cardíaca	3,0	1,9
Aumento da pressão sanguínea	2,5	1,9
Aumento da alanina aminotransferase	1,0	0

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

Estudos abertos- relatos de reações adversas com frequência $\geq 1\%$.

A segurança de **CONCERTA*** foi avaliada em 3782 pacientes pediátricos e adultos com TDAH que participaram de 12 estudos abertos. As informações presentes nesta seção são provenientes dos dados desta pesquisa.

Reações adversas à droga relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **CONCERTA*** não listados na tabela 2 e 3 estão listados na tabela 4.

Tabela 4. Reações Adversas Relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com CONCERTA* em 12 estudos clínicos abertos.	
Sistemas/ Órgãos Reação Adversa	CONCERTA* (n=3782) %
Distúrbios Psiquiátricos	
Tique	2,0
Oscilação de humor	1,1
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Sonolência	1,0
Distúrbios Gastrointestinais	
Diarreia	2,4
Desconforto abdominal	1,3
Dor abdominal	1,2
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	
Erupção cutânea	1,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Aplicação	
Tensão emocional	1,4

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

Dados de estudo duplo-cego e aberto - relatos de reações adversas com frequência $< 1\%$.

Reações adversas ao fármaco que ocorreram em <1% dos pacientes pediátricos e adultos tratados com **CONCERTA*** em estudos duplo-cegos e aberto. Os dados foram listados na tabela 5.

<p>Tabela 5. Reações Adversas Relatadas por <1% dos indivíduos pediátricos e adultos tratados com CONCERTA* tanto nos estudos clínicos duplo-cegos quanto nos abertos.</p>
<p>Sistema/ Classe de Órgão Reação Adversa ao Medicamento</p> <p>Distúrbios do sangue e sistema linfático Leucopenia</p> <p>Distúrbios Psiquiátricos Raiva, distúrbios do sono, hipervigilância, pranto, humor alterado</p> <p>Distúrbios do Sistema Nervoso Hiperatividade psicomotora, sedação, letargia</p> <p>Distúrbios oftalmológicos Olho seco</p> <p>Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo Erupção cutânea macular</p> <p>Investigações Murmúrio cardíaco</p>

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

Dados de pós-comercialização

Os eventos adversos inicialmente identificados como reações adversas durante a experiência de pós-comercialização com **CONCERTA*** foram incluídos nas Tabela 6.

Na tabela, as frequências foram inseridas segundo a convenção a seguir:

Muito comum $\geq 1/10$

Comum $\geq 1/100$ a $<1/10$

Incomum $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raro $\geq 1/10000$ a $<1/1000$

Muito raro $<1/10000$, incluindo relatos isolados

Na tabela 6 as reações adversas estão apresentadas por frequência da categoria baseada nas taxas de relatos espontâneos

Tabela 6. Reações Adversas ao Fármaco identificadas durante o período de pós-comercialização com CONCERTA* por frequência da categoria estimada a partir das taxas de relatos espontâneos	
Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático	
<i>Muito raro</i>	Pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica
Distúrbios do Sistema Imune	
<i>Raro</i>	Reações de hipersensibilidade como angioedema, reações anafiláticas, edema auricular, condições bolhosas, condições esfoliativas, urticária, prurido não classificado em outra parte, erupção cutânea, erupções e exantemas não classificados em outra parte
Distúrbios Psiquiátricos	
<i>Muito raro</i>	Desorientação, alucinação, alucinação auditiva, alucinação visual, mania, logorreia.
Distúrbios do Sistema Nervoso	
<i>Muito raro</i>	Convulsão, convulsão do tipo Grande Mal, discinesia
Distúrbios oculares	
<i>Muito raro</i>	Diplopia, midríase, insuficiência visual
Distúrbios Cardíacos	
<i>Muito raro</i>	<i>Angina Pectoris</i> , bradicardia, extra sístole taquicardia supraventricular, extra sístole ventricular
Distúrbios Vasculares	
<i>Muito raro</i>	Fenômeno Raynaud
Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos	
<i>Muito raro</i>	Alopecia, eritema
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo	
<i>Muito raro</i>	Artralgia, mialgia, contrações musculares
Distúrbios Gerais e Condições no local da Administração	
<i>Raro</i>	Diminuição da resposta terapêutica
<i>Muito raro</i>	Dor no peito, desconforto peitoral, diminuição da resposta ao fármaco, hiperpirexia
Investigações	
<i>Muito raro</i>	Aumento da fosfatase alcalina sérica, aumento da bilirrubina sanguínea, aumento das enzimas hepáticas, diminuição da contagem de plaquetas, contagem anormal das células brancas

POSOLOGIA

O uso de **CONCERTA*** em crianças com menos de 6 anos de idade não foi avaliado em estudos clínicos controlados. **CONCERTA*** não deve ser usado em crianças menores de 6 anos.

CONCERTA* deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia. Como o efeito é observado até 12 horas após a administração, o medicamento deve ser tomado pela manhã.

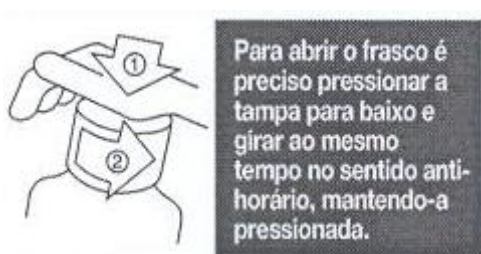
O comprimido deve ser deglutido inteiro com um pouco de líquido, e não deve ser mastigado, partido ou esmagado.

CONCERTA* pode ser administrado com ou sem alimentos.

A dose deve ser individualizada de acordo com a necessidade e a resposta do paciente.

A posologia deve ser ajustada em incrementos de 18 mg até o máximo de 54 mg/dia, em dose única diária, pela manhã para crianças com idade ente 6-12 anos e para 72 mg/dia para adolescentes com idade entre 13-18 anos e adultos. Em geral, o aumento da dose pode ser realizado em intervalos de aproximadamente 1 semana.

INSTRUÇÕES PARA ABRIR O FRASCO:



Pacientes que não estejam em uso de metilfenidato

A dose inicial de **CONCERTA*** recomendada para pacientes que não estejam em tratamento com metilfenidato ou para pacientes em uso de outros estimulantes é de 18 mg uma vez ao dia.

Pacientes em tratamento com metilfenidato

A dose diária de **CONCERTA*** recomendada para pacientes que já estejam em uso de 5 mg de cloridrato de metilfenidato duas ou três vezes ao dia é de 18 mg. A dose diária de **CONCERTA*** recomendada para pacientes que estejam em uso de 10 mg de cloridrato de metilfenidato duas ou três vezes ao dia é de 36 mg. Em alguns casos, 54 mg pode ser uma dose apropriada. As recomendações posológicas são baseadas na dose em uso e no julgamento clínico.

O julgamento clínico deve ser usado para selecionar a dose para pacientes que já estejam em tratamento com metilfenidato em outros regimes posológicos.

Não se recomenda dose diária superior a 54 mg para crianças com idade ente 6-12 anos e 72 mg para adolescentes com idade entre 13-18 anos e adultos.

Tratamento Prolongado/de Manutenção

O uso prolongado do metilfenidato (mais de 4 semanas) não foi sistematicamente avaliado em estudos controlados. O médico que decidir utilizar **CONCERTA*** por período prolongado em pacientes com TDAH deve periodicamente reavaliar a utilidade do uso prolongado de **CONCERTA*** para cada paciente em estudos sem a medicação para avaliar a função do paciente sem a farmacoterapia.

Redução ou descontinuação da dose

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

SUPERDOSE

Sinais e sintomas

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

Tratamento

O tratamento consiste em medidas adequadas de suporte. O paciente deve ser protegido contra auto-mutilação e de estímulos externos que possam agravar a hiperestimulação já existente. O conteúdo gástrico deve ser eliminado por lavagem gástrica, se houver indicação. Antes de proceder à lavagem gástrica, controlar a agitação e convulsões, se houver, protegendo as vias aéreas. Outras medidas de desintoxicação incluem a administração de carvão ativado e de um catártico. Monitoração em terapia intensiva deve ser adotada para manter a circulação e respiração adequadas; procedimentos de resfriamento externo podem ser necessários para controlar a hipertermia.

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

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

Pacientes idosos

O uso de **CONCERTA*** em idosos não foi avaliado em ensaios clínicos controlados.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

MS 1.1236.3357

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira CRF-SP nº 12.304

(DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE: ALZA CORPORATION / EMBALADOR PRIMÁRIO:
ORTHO-MCNEIL-JANSSEN PHARMACEUTICALS)

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Alza Corporation, Vacaville, CA

Estados Unidos

Embalado (emb. primária) por:

Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Raritan, NJ, EUA

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

Indústria Brasileira

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

* Marca de Indústria e Comércio

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

(DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE: ALZA CORPORATION / EMBALADOR PRIMÁRIO:
ANDERSON PACKAGING)

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Alza Corporation, Vacaville, CA

Estados Unidos

Embalado (emb. primária) por:

Anderson Packaging, Inc.

Rockford, Illinois - EUA

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

Indústria Brasileira

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

* Marca de Indústria e Comércio

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

(DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE: JANSSEN CILAG MANUFACTURING LLC /
EMBALADOR PRIMÁRIO: ORTHO-MCNEIL-JANSSEN PHARMACEUTICALS)

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Cilag Manufacturing LLC, Gurabo

Porto Rico

Embalado (emb. primária) por:

Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Raritan, NJ, EUA

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

Indústria Brasileira

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

* Marca de Indústria e Comércio

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

(DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE: JANSSEN CILAG MANUFACTURING LLC /
EMBALADOR PRIMÁRIO: ANDERSON PACKAGING)

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Cilag Manufacturing LLC, Gurabo

Porto Rico

Embalado (emb. primária) por:

Anderson Packaging, Inc.

Rockford, Illinois - EUA

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

Indústria Brasileira

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

* Marca de Indústria e Comércio

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE: JANSSEN CILAG MANUFACTURING LLC /
EMBALADOR: ANDERSON PACKAGING)

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Cilag Manufacturing LLC, Gurabo

Porto Rico

Embalado por:

Anderson Packaging, Inc.

Rockford, Illinois - EUA

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

* Marca de Indústria e Comércio

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE: ALZA CORPORATION / EMBALADOR: ANDERSON PACKAGING)

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Alza Corporation, Vacaville, CA

Estados Unidos

Embalado por:

Anderson Packaging, Inc.

Rockford, Illinois - EUA

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

* Marca de Indústria e Comércio

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br