

CONCERTA*
(cloridrato de metilfenidato)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos de Liberação
Prolongada

18 mg/ 36 mg / 54 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Concerta*

cloridrato de metilfenidato

comprimidos revestidos de liberação prolongada

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 18 mg, 36 mg e 54 mg em embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Concerta* 18 mg

Cada comprimido contém 18 mg de cloridrato de metilfenidato.

Excipientes: acetato de celulose, ácido esteárico, ácido fosfórico, ácido succínico, cera de carnaúba, cloreto de sódio, dióxido de titânio, butil-hidroxitolueno, hipromelose, lactose monoidratada, óxido de polietileno, macrogol, poloxâmer, povidona, propilenoglicol, óxidos de ferro e triacetina.

Concerta* 36 mg

Cada comprimido contém 36 mg de cloridrato de metilfenidato.

Excipientes: acetato de celulose, ácido esteárico, ácido fosfórico, ácido succínico, cera de carnaúba, cloreto de sódio, dióxido de titânio, butil-hidroxitolueno, hipromelose, lactose monoidratada, óxidos de ferro sintéticos, óxido de polietileno, polietilenoglicol, poloxâmer, povidona, propilenoglicol e triacetato de glicerol.

Concerta* 54 mg

Cada comprimido contém 54 mg de cloridrato de metilfenidato.

Excipientes: acetato de celulose, ácido esteárico, ácido fosfórico, ácido succínico, cera de carnaúba, cloreto de sódio, dióxido de titânio, butil-hidroxitolueno, hipromelose, lactose monoidratada, óxidos de ferro sintéticos, óxido de polietileno, poloxâmer, polietilenoglicol, povidona, propilenoglicol e triacetato de glicerol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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 e adultos com idade entre 18 e 65 anos que preenchiam os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística, 4ª edição (DSM-IV) para TDAH.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Concerta* mostrou-se eficaz no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em seis estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo em crianças, adolescentes e adultos que preencheram os critérios para TDAH do DSM-IV.

Crianças

Três estudos duplo-cegos, controlados com placebo e com ativo foram conduzidos em 416 crianças com idade entre 6 e 12 anos. Os estudos controlados compararam **Concerta*** administrado uma vez ao dia (18, 36 ou 54 mg), cloridrato de metilfenidato administrado três vezes ao dia ao longo de 12 horas (15, 30 ou 45 mg – dose total diária) e placebo em dois estudos unicêntricos, cruzados, de três semanas e em um estudo multicêntrico de 4 semanas e comparados com grupo paralelo. A comparação primária de interesse em todos os três estudos foi **Concerta*** versus placebo.

Os sintomas de TDAH foram avaliados pelos professores das escolas da comunidade usando a escala de Conners para falta de atenção/hiperatividade com agressão (IOWA). Foi demonstrada redução significativa na subescala de falta de atenção/hiperatividade no grupo de tratamento versus placebo entre os três estudos controlados para **Concerta*** uma vez ao dia e cloridrato de metilfenidato três vezes ao dia ($p < 0,001$).

Nos dois estudos cruzados e controlados por placebo, os sintomas de TDAH foram avaliados pelos professores da escola de laboratório, usando a escala da escola de laboratório SKAMP (Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham). Foram observadas nos dois estudos melhoras significativas na atenção e no comportamento versus o placebo ($p < 0,005$). A eficácia foi mantida durante as 12 horas após a administração e efeitos benéficos mantidos da terapia de **Concerta*** uma vez ao dia, observados durante o dia de aula em laboratório, foram comparáveis em duração àqueles com cloridrato de metilfenidato três vezes ao dia.

Adolescentes

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

TDAH para **Concerta*** foram significativamente melhores em comparação ao placebo (**Concerta*** -14,93; Placebo -9,58; $p=0,001$). As pontuações médias para **Concerta*** e placebo no final da fase duplo-cega foram de 16,62 e 21,40, respectivamente, comparado a 31,55 e 30,99 na condição de base.

Adultos

Dois estudos duplo-cegos, controlados por placebo foram conduzidos em 627 adultos com idade entre 18 e 65 anos. Os estudos controlados compararam **Concerta*** administrado uma vez ao dia e placebo em um estudo de titulação da dose, multicêntrico, de grupo paralelo, de 7 semanas (36 a 108 mg/dia) e em um estudo de dose fixa, multicêntrico, de grupo paralelo, de 5 semanas (18, 36 e 72 mg/dia).

O estudo de titulação da dose demonstrou a eficácia de **Concerta*** no tratamento de TDAH em adultos de 18 a 65 anos de idade, nas doses de 36 mg/dia a 108 mg/dia, com base na variação na Escala de Avaliação de TDAH (AISRS) pelo investigador, da condição de base para a visita final do estudo. Dos 226 pacientes que entraram no estudo de 7 semanas, 110 foram randomizados para **Concerta*** e 116 foram randomizado para placebo. O tratamento foi iniciado com 36 mg/dia e os pacientes continuaram com aumentos de 18 mg/dia (36 a 108 mg/dia) com base no alcance de critérios de melhora específicos com tolerabilidade aceitável. Na visita final do estudo, a variação média das pontuações (método dos mínimos quadrados, erro padrão da média) para a avaliação do investigador na AISRS demonstrou que **Concerta*** apresentou superioridade estatisticamente significante em relação ao placebo.

Um estudo de dose-resposta, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, de 5 semanas de duração foi conduzido em 401 adultos com TDAH com idade entre 18 e 65 anos usando doses fixas de **Concerta*** uma vez ao dia de 18 mg, 36 mg e 72 mg. A eficácia foi avaliada pela diferença média entre a pontuação total da Escala de Avaliação de Connor para TDAH em Adultos (CAARS) do investigador entre a condição de base e o desfecho duplo-cego. Todas as doses de **Concerta*** (18, 36 e 72 mg/dia) tiveram superioridade estatisticamente significativa ao placebo na melhora das pontuações totais de CAARS no desfecho duplo-cego comparados à condição de base [diferença média de -7,6 para o placebo, -10,6 ($p=0,0146$) para **Concerta*** 18 mg, -11,5 ($p=0,0131$) para **Concerta*** 36 mg e -13,7 ($p<0,0001$) para **Concerta*** 72 mg]. Diferenças comparadas ao placebo estatisticamente significativas foram primeiramente observadas na semana 1. Os desfechos secundários incluíram as escalas Impressões Globais Clínicas - Gravidade (CGI-S) do investigador e a escala CAARS atribuída pelo paciente (CAARS-S:S). Os resultados dos desfechos secundários foram consistentes com os desfechos primários.

Referências bibliográficas:

1. James Swanson, Suneel Gupta, Andrew Lam, Ira Shoulson, Marc Lerner, Nishit Modi, Elizabeth Lindemulder, Sharon Wigal. Development of a New Once-a-Day Formulation of Methylphenidate for the Treatment of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. Proof-of-Concept and Proof-of-Product Studies. ARCH. GEN. PSYCHIATRY, 2003; 60:204-211.
2. Mark L. Wolraich, Laurence L. Greenhill, William Pelham, James Swanson, Timothy Wilens, Donna Palumbo, Marc Atkins, Keith McBurnett, Oscar Bukstein, and Gerald August, on behalf of the Concerta Study Group. Randomized, Controlled Trial of OROS Methylphenidate Once a Day in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. PEDIATRICS Vol. 108 No. 4 October 2001. Pgs 883-892.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

O efeito é observado até 12 horas após a administração.

Farmacocinética

- Absorção

O metilfenidato é rapidamente absorvido. Após a administração oral de **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***.

- Proporcionalidade à dose

Após a administração de **Concerta*** em dose única de 18, 36 e 54 mg/dia a adultos saudáveis, a C_{máx} e a AUC_(0-inf) do *d*-metilfenidato foram proporcionais à dose, enquanto a C_{máx} 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 adultos saudáveis, a administração única e múltipla da dose única diária de **Concerta*** variando de 54 a 144 mg/dia resultou em aumentos na C_{máx} e na AUC_{inf} lineares e proporcionais à dose para o metilfenidato total e seu principal metabólito, o ácido alfa-fenil-piperidino acético (PPAA). A dose única, a depuração no estado de equilíbrio (dia 4) e os parâmetros de meia-vida foram semelhantes, indicando que não houve dependência do tempo na farmacocinética do metilfenidato. A relação de metabólito (PPAA) para o fármaco de origem (metilfenidato) foi constante ao longo das doses de 54 a 144 mg/dia, tanto após uma dose única e com doses múltiplas.

Em um estudo de doses múltiplas em pacientes adolescentes com TDAH com idade entre 13 e 16 anos tomando de 18 a 72 mg/dia de **Concerta***, C_{máx} média e AUC_{tau} (área sob a curva da concentração plasmática para um intervalo de dose) de *d*-metilfenidato e de metilfenidato total aumentaram proporcionalmente em relação à dose.

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

- Metabolismo

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

- Eliminação

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

- Efeito de alimentos

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

- Efeito do álcool

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

- Populações especiais

Sexo: em adultos normais, a média dos valores da área sob a curva [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 radioisótopos em humanos, o metilfenidato foi extensamente metabolizado e cerca de 80% da radioatividade foi excretada na urina na forma de PPAA. Como a depuração renal não é uma via importante de depuração plasmática do metilfenidato, espera-se que a insuficiência renal tenha pouco efeito na farmacocinética de **Concerta***.

- Insuficiência hepática

Não há experiência com o uso de **Concerta*** em pacientes com insuficiência hepática.

Estudos pré-clínicos

Em um estudo de carcinogenicidade por toda a vida, conduzido em camundongos, o cloridrato de metilfenidato provocou um aumento em adenomas hepatocelulares, e apenas em machos, um aumento em hepatoblastomas na

dose diária de aproximadamente 60 mg/kg/dia. Esta dose é consideravelmente mais alta que a dose recomendada para humanos em mg/kg. Hepatoblastoma é um tipo de tumor maligno relativamente raro em roedores. Não houve aumento no total de tumores hepáticos malignos. A linhagem de camundongo usada é sensível ao desenvolvimento de tumores hepáticos e a significância destes resultados para seres humanos é desconhecida.

Um estudo similar por toda a vida, conduzido em ratos, na dose de cloridrato de metilfenidato de até 45 mg/kg/dia não mostrou evidência de carcinogenicidade.

Em um estudo de 24 semanas na linhagem p53+/- de camundongo transgênico não houve evidência de carcinogenicidade nas doses de cloridrato de metilfenidato de até 74 mg/kg/dia.

Não foram observados eventos adversos toxicológicos em dois estudos separados de 30 dias em cães com administração oral de **Concerta*** em doses de até 72 mg/dia (até 8,6 mg/kg/dia) e 144 mg/dia (até 22 mg/kg/dia), respectivamente.

O metilfenidato não foi mutagênico no teste de Ames “in vitro” de mutações reversas ou no teste de mutação antecipada de célula de linfoma de camundongo “in vitro”. Trocas de cromátides irmãs e aberrações cromossômicas estavam aumentadas em um teste “in vitro” em cultivo de células ovarianas de camundongo chinês (Chinese Hamster). O metilfenidato foi negativo “in vivo” no teste de micronúcleo de medula óssea de camundongo.

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 monoaminooxidase (MAO) e, também, durante um período mínimo de 14 dias após a descontinuação do inibidor da MAO (pode ocorrer crise hipertensiva).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anormalidades cardíacas estruturais

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

Pacientes menores de 6 anos de idade

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 de longo prazo do metilfenidato.

Tiques motores e verbais

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.

Uso prolongado

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

Administração da dose

Concerta* deve ser deglutido inteiro, com auxílio de líquidos. Os comprimidos não devem ser mastigados, partidos ou esmagados. O medicamento é contido em um invólucro não absorvível, projetado para liberar o fármaco de maneira controlada. O invólucro do comprimido, juntamente aos 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. Em razão do mecanismo de liberação controlada do medicamento, **Concerta*** só deve ser utilizado em pacientes capazes de deglutir o comprimido inteiro.

Uso em outras indicações

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

Sintomas psicóticos ou maníacos

Sintomas psicóticos (alucinações) ou maníacos foram relatados em pacientes sem histórico de psicose ou mania durante o tratamento com **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.

Comportamento agressivo

Pacientes iniciando o tratamento com **Concerta*** devem ser monitorados para o aparecimento ou agravamento de comportamentos agressivos. Agressão é frequentemente associada ao TDAH; entretanto, surgimento ou piora da agressão foram relatados durante o tratamento com **Concerta***.

Priapismo

Ereções dolorosas e prolongadas requisitando atenção médica imediata (às vezes, incluindo intervenção cirúrgica) têm sido relatadas com produtos com metilfenidato, incluindo **Concerta***, tanto em pacientes adultos como nos pediátricos. O priapismo pode se desenvolver após certo tempo com uso de metilfenidato, frequentemente após

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

Condições que necessitam cautela

Concerta* deve ser administrado com cautela nas seguintes condições:

- Pacientes psicóticos: a experiência clínica sugere que a administração de metilfenidato a pacientes psicóticos pode exacerbar sintomas de alteração do comportamento e distúrbio do pensamento.
- Condições médicas subjacentes que podem estar comprometidas com aumentos na pressão sanguínea ou na frequência cardíaca: em 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 1 mm 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.
- Histórico de dependência de drogas ou alcoolismo: 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 à tolerância acentuada e dependência psicológica, com graus variáveis de alteração do comportamento. Episódios psicóticos francos podem ocorrer, especialmente com abuso por via parenteral. Supervisão cuidadosa é necessária durante a retirada do uso abusivo, pois pode ocorrer depressão grave. A interrupção do medicamento após uso terapêutico crônico pode precipitar sintomas do transtorno subjacente, que podem necessitar acompanhamento.
- Histórico de convulsões ou anormalidades anteriores no eletroencefalograma (EEG): 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.

Distúrbios visuais

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

Monitoração hematológica

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Estimulantes podem diminuir a habilidade dos pacientes em operar máquinas potencialmente perigosas ou veículos. 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.

Gravidez (Categoria C) e lactação

Gravidez

A segurança do metilfenidato para uso durante a gestação não está estabelecida. Não há estudos disponíveis sobre o uso de **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.

Lactação

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.

Fertilidade

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

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

Este medicamento pode causar doping.

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 o metabolismo 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.

Interação com 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.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **Concerta*** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade.

Não remover os sachês de dessecante.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto Físico

Concerta* 18 mg: comprimidos em formato de cápsula, de coloração amarela.

Concerta* 36 mg: comprimido em formato de cápsula, de coloração branca.

Concerta* 54 mg: comprimido em formato de cápsula, de coloração vermelha-amarronzada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Concerta* é formulado para liberar 100% do seu princípio ativo, o cloridrato de metilfenidato, de uma maneira controlada, por um período de 10 horas. Na primeira hora, 22% do cloridrato de metilfenidato é liberado, seguido por uma taxa de liberação ascendente até que 100% do cloridrato de metilfenidato seja liberado após 10 horas.

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 entre 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 para crianças e adolescentes e 18 ou 36 mg, uma vez ao dia, para adultos.

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 entre 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.

Uso em crianças (menor que 6 anos de idade)

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.

Uso em idosos (acima de 65 anos de idade)

O uso de **Concerta*** em idosos acima de 65 anos de idade não foi avaliado em ensaios clínicos controlados.

Insuficiência renal

Não há experiência com o uso de **Concerta*** em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Não há experiência com o uso de **Concerta*** em pacientes com insuficiência hepática.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

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

Dados de estudos clínicos

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

As reações adversas 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 controlados com placebo. As informações presentes nesta seção são provenientes dos dados desta pesquisa.

As reações adversas ao medicamento relatadas por $\geq 1\%$ das crianças e pacientes tratados com **Concerta*** nestes estudos estão na Tabela 2.

Tabela 2: Reações adversas 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 ^a	2,8	0,3
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Tontura	1,9	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Tosse	1,9	0,9
Dor orofaríngea	1,2	0,9
Distúrbio 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

^a 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 pacientes adultos com TDAH que participaram de 3 estudos duplo-cegos controlados com placebo. As informações presentes nesta seção são provenientes da análise agrupada destes estudos.

As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes adultos tratados com **Concerta*** nestes estudos estão na Tabela 3.

Tabela 3: Reações Adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes 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 ^a	1,5	0,6
Ataque de pânico	1,3	0,3
Tensão	1,3	0,3
Agressividade	1,2	0,6
Estado confusional	1,0	0,3
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Cefaleia	24,2	18,8
Tontura	7,4	5,5
Tremor	3,4	0,6
Parestesia	1,2	0
Cefaleia tensional	1,0	0,3
Distúrbios 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
Naúsea	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		
Iritabilidade	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 A reação adversa “Diminuição da libido” inclui o termo preferencial “Perda da libido”.

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

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

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 agrupados destas pesquisas.

As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com **Concerta*** não listadas nas Tabelas 2 e 3 estão listadas na Tabela 4.

Tabela 4: Reações Adversas Relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes 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 adicionais que ocorreram em $< 1\%$ dos pacientes pediátricos e adultos tratados com **Concerta*** em estudos duplo-cegos e abertos; os dados foram listados na Tabela 5.

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

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

Dados de pós-comercialização

As reações adversas inicialmente identificadas como reações adversas durante a experiência de pós-comercialização com **Concerta*** estão descritas a seguir (as reações adversas estão apresentadas por frequência da categoria baseada nas taxas de relatos espontâneos).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):

Distúrbios do Sistema Imune: 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 Gerais e Condições no local da Administração: diminuição da resposta terapêutica.

Reação muito rara ($< 1/10.000$, incluindo relatos isolados):

Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático: pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica.

Distúrbios Psiquiátricos: desorientação, alucinação, alucinação auditiva, alucinação visual, mania, logorreia, distúrbios da libido^a.

Distúrbios do Sistema Nervoso: convulsão, convulsão do tipo Grande Mal, discinesia.

Distúrbios oculares: diplopia, midríase, insuficiência visual.

Distúrbios Cardíacos: *Angina Pectoris*, bradicardia, extrassístole taquicardia supraventricular, extrassístole ventricular.

Distúrbios Vasculares: fenômeno de Raynaud.

Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos: alopecia, eritema.

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo: artralgia, mialgia, contrações musculares.

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas: priapismo.

Distúrbios Gerais e Condições no local da Administração: dor no peito, desconforto peitoral, diminuição da resposta ao fármaco, hiperpirexia.

Investigações: aumento da fosfatase alcalina sérica, aumento da bilirrubina sanguínea, aumento das enzimas hepáticas, diminuição da contagem de plaquetas, contagem anormal dos glóbulos brancos.

^a A reação adversa “distúrbios da libido” inclui termos além daqueles associados à diminuição da libido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Sinais e sintomas

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

Tratamento

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

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

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

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



(DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE: ALZA CORPORATION / EMBALADOR PRIMÁRIO:
ANDERSON-BRECON INC)

DIZERES LEGAIS

MS. 1.1236.3357

Farm. Resp: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Alza Corporation

Vacaville, CA, EUA

Embalado (emb. primária) por:

Anderson-Brecon, Inc.

Rockford, Illinois, EUA

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

* Marca de Indústria e Comércio

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA



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

DIZERES LEGAIS

MS. 1.1236.3357

Farm. Resp: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

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-Brecon, Inc.

Rockford, Illinois, EUA

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

* Marca de Indústria e Comércio

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA





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

DIZERES LEGAIS

MS. 1.1236.3357

Farm. Resp: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

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-Brecon, 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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA





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

DIZERES LEGAIS

MS. 1.1236.3357

Farm. Resp: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Alza Corporation

Vacaville, CA, EUA

Embalado por:

Anderson-Brecon, 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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/03/2014	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	“ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” “REAÇÕES ADVERSAS” “SUPERDOSE” “DIZERES LEGAIS”	VPS	18 mg com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada 36 mg com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada 54 mg com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada