

## **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CONCERTA 27 mg comprimidos de liberación prolongada.

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un comprimido de liberación prolongada contiene 27 mg de metilfenidato hidrocloreuro.

Excipientes: contiene 4,94 mg de lactosa

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimido gris con forma de cápsula, con "alza 27" impreso por un lado con tinta negra.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

CONCERTA está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños (mayores de 6 años) y adolescentes cuando otras medidas, por sí mismas, son insuficientes. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios DMS-IV o las directrices de la ICD-10 y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Para su diagnóstico es necesario recurrir a la psicología médica y especial, y a los recursos sociales y educativos. El aprendizaje podría o no deteriorarse con la evolución de la enfermedad. Es posible que el tratamiento farmacológico no sea necesario para todos los niños con este síndrome. Por tanto, el tratamiento con CONCERTA no está indicado en todos los niños con TDAH y la decisión de usar el medicamento debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas en relación con la edad de los niños.

CONCERTA estará especialmente indicado en aquellos niños en los que se precise administrar el fármaco sólo por la mañana y se requiere un efecto duradero a lo largo de la tarde. Un programa de tratamiento completo del TDAH debería incluir otras medidas (psicológicas, educativas y sociales). Los estimulantes no están destinados a utilizarse en un paciente que muestre síntomas derivados de factores ambientales y/o de otros trastornos psiquiátricos primarios, como la psicosis. Una ubicación educativa apropiada es esencial y la intervención psicosocial suele resultar útil.

## 4.2. Posología y forma de administración

*Adultos:* No aplicable.

*Ancianos:* No aplicable.

*Niños (menores de 6 años):* No se ha establecido la seguridad y eficacia de CONCERTA en niños menores de 6 años. Por lo tanto, CONCERTA no debe utilizarse en niños menores de 6 años.

*Niños (mayores de 6 años) y Adolescentes:* CONCERTA se administra por vía oral una vez al día por la mañana.

CONCERTA debe tragarse entero con la ayuda de líquidos y no se debe masticar, partir o triturar (ver sección 4.4).

CONCERTA se puede administrar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista con experiencia en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes.

La posología debe individualizarse de acuerdo con las necesidades y la respuesta del paciente.

La dosis se puede ajustar en incrementos de 18 mg hasta un máximo de 54 mg/día tomados una vez al día por la mañana. Hay disponible una dosis de 27 mg, para aquellos que quieran prescribir dosis entre 18 mg. y 36 mg. En general, el ajuste de dosis puede realizarse aproximadamente en intervalos semanales.

*Pacientes que no han utilizado metilfenidato:* La experiencia clínica con CONCERTA en estos pacientes es limitada (ver sección 5.1.). CONCERTA puede no estar indicado en todos los niños con TDAH. Para algunos pacientes que no han sido tratados previamente con metilfenidato, se pueden considerar suficientes dosis más bajas de formulaciones de metilfenidato de acción corta. Es necesario que el médico realice un ajuste de dosis cuidadoso, con el fin de evitar dosis altas de metilfenidato innecesarias. La dosis inicial recomendada de CONCERTA para los pacientes que no toman actualmente metilfenidato o para los que toman estimulantes distintos de metilfenidato es de 18 mg una vez al día.

*Pacientes que utilizan actualmente metilfenidato:* La dosis recomendada de CONCERTA para los pacientes que toman actualmente metilfenidato tres veces al día, dosis de 15 a 45 mg/día, se indica en la Tabla 1. Las recomendaciones posológicas se basan en el régimen de dosis actual y en el criterio clínico.

**TABLA 1.**  
**Recomendaciones para la conversión de dosis desde regímenes con metilfenidato hidrocloreuro de liberación inmediata, donde estén disponibles, a CONCERTA**

<b>Dosis diaria previa de metilfenidato hidrocloreuro de liberación inmediata</b>	<b>Dosis recomendada de CONCERTA</b>
5 mg de Metilfenidato tres veces al día	18 mg una vez al día
10 mg de Metilfenidato tres veces al día	36 mg una vez al día
15 mg de Metilfenidato tres veces al día	54 mg una vez al día

No se recomienda utilizar dosis diarias superiores a 54 mg.

Si no se observa una mejoría después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el uso del medicamento.

*Tratamiento de mantenimiento o prolongado:* El uso prolongado del metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El médico que decida utilizar CONCERTA durante períodos prolongados en pacientes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del medicamento a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación, para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Es posible que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el medicamento.

*Reducción de la dosis e interrupción del tratamiento:* Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros acontecimientos adversos, se debe reducir la dosis o, si es necesario, suspender la administración del medicamento. El tratamiento farmacológico se suspende habitualmente durante o después de la pubertad.

*Insuficiencia renal o hepática:* No existe experiencia sobre el uso de CONCERTA en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2.)

#### **4.3. Contraindicaciones**

CONCERTA está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes;
- en pacientes con ansiedad y tensión marcadas, ya que el principio activo puede empeorar estos síntomas;
- en pacientes con glaucoma;
- en pacientes con antecedentes familiares o diagnóstico de síndrome de Tourette;
- en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO), o en los 14 días posteriores a haber suspendido el tratamiento con un inhibidor irreversible no selectivo de la monoaminoxidasa (se pueden producir crisis de hipertensión) (ver sección 4.5.);
- en pacientes con hipertiroidismo;
- en pacientes con angina de pecho grave;
- en pacientes con arritmias cardíacas;
- en pacientes con hipertensión grave;
- en pacientes que manifiestan en la actualidad depresión grave, anorexia nerviosa, síntomas psicóticos o tendencia suicida, ya que el principio activo podría empeorar estos trastornos;
- en pacientes con antecedentes de drogodependencia o alcoholismo;
- en pacientes embarazadas (ver secciones 4.6. y 5.3).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### ***Anomalías cardíacas estructurales preexistentes***

Se ha notificado muerte súbita en niños con anomalías cardíacas estructurales y que fueron tratados con estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales. Aunque

algunas anomalías cardíacas estructurales por sí mismas pueden dar lugar a un aumento del riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en niños o adolescentes con anomalías cardíacas estructurales conocidas.

### ***Hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares***

Se debe utilizar con precaución en pacientes con hipertensión. Debe monitorizarse a intervalos apropiados la presión arterial en los pacientes tratados con CONCERTA, y especialmente aquellos que tienen hipertensión. En estudios clínicos en aulas-laboratorio, tanto CONCERTA como metilfenidato de liberación inmediata (tres veces al día) aumentaron el pulso en reposo en 2 a 6 lpm como media, y produjeron un aumento medio de la presión arterial sistólica y diastólica de aproximadamente 1 a 4 mm Hg durante el día, en comparación con placebo. Por tanto, se recomienda precaución al tratar a pacientes cuyo estado médico subyacente se pueda ver afectado por el aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca.

### ***Uso en niños menores de 6 años***

CONCERTA no debe utilizarse en niños menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de CONCERTA en este grupo de edad.

### ***Potencial para causar obstrucción gastrointestinal***

Debido a que el comprimido de CONCERTA es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el aparato gastrointestinal (GI), no debe administrarse habitualmente a pacientes con estrechamiento GI grave preexistente (patológico o yatrogénico), ni a pacientes con disfagia o dificultad importante para tragar los comprimidos. Se han comunicado en raras ocasiones síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados a la ingestión de medicamentos en formulaciones indeformables de liberación prolongada.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, CONCERTA sólo debe utilizarse en pacientes que puedan tragarlo entero. Se debe informar a los pacientes de que CONCERTA debe tragarse entero con ayuda de líquidos. Los comprimidos no se deben masticar, partir o triturar. La medicación está contenida en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el principio activo a una velocidad controlada. La cubierta del comprimido se elimina del organismo; los pacientes no deben preocuparse si ocasionalmente observan en las heces algo parecido a un comprimido.

### ***Elección de la formulación de metilfenidato***

La elección entre el tratamiento con CONCERTA o con una formulación de metilfenidato de liberación inmediata debe establecerla el médico en función del paciente y de la duración deseada del efecto.

### ***Tics***

Los estimulantes del SNC, como el metilfenidato, se han asociado a la aparición o exacerbación de tics motores y verbales. Por tanto, debe hacerse una evaluación clínica de los tics en los niños previamente al uso de medicamentos estimulantes. Se deben evaluar los antecedentes familiares.

### ***Fatiga***

No debe utilizarse para la prevención o el tratamiento de los estados de fatiga normales.

### ***Psicosis/Manía***

La experiencia clínica sugiere que, en pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede exacerbar los síntomas de los trastornos de comportamiento y del pensamiento.

Se han descrito síntomas psicóticos (por ejemplo alucinaciones) o maniáticos en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía durante el tratamiento con CONCERTA a las dosis habituales. Si se dan estos síntomas, se debe considerar una posible relación causal con CONCERTA y puede ser adecuado suspender el tratamiento (ver sección 4.8).

### ***Drogodependencia***

CONCERTA debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de drogodependencia o alcoholismo. El uso crónico abusivo puede producir una tolerancia importante y dependencia psicológica, con distintos grados de conducta anormal. Se pueden producir episodios claramente psicóticos, especialmente con el abuso de drogas por vía parenteral. Es precisa la supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo, ya que puede aparecer una depresión grave. La suspensión del fármaco después de un uso terapéutico crónico puede desenmascarar síntomas del trastorno subyacente que requieran un seguimiento.

### ***Convulsiones***

Existen pruebas clínicas de que el metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y, muy raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin alteraciones evidentes en el EEG. En presencia de convulsiones, el medicamento debe suspenderse.

### ***Agresión***

Los pacientes que comienzan el tratamiento con CONCERTA deben ser monitorizados por la aparición o el empeoramiento de comportamiento agresivo. La agresión se asocia con frecuencia al TDAH; sin embargo, durante el tratamiento con CONCERTA se ha notificado aparición o empeoramiento de la agresividad (ver sección 4.8).

### ***Controles hematológicos***

Se recomienda realizar hemogramas completos, recuentos diferenciales y recuentos de plaquetas durante el tratamiento prolongado.

### ***Alteraciones visuales***

Se han observado síntomas de alteraciones visuales en casos raros.

Se han descrito problemas de acomodación visual y visión borrosa.

### ***Retraso del crecimiento con el uso prolongado***

No se dispone aún de datos suficientes sobre la seguridad del uso prolongado del metilfenidato en niños. A pesar de que no se ha establecido una relación causal, se ha descrito un retraso del crecimiento (del aumento de peso corporal y/o del aumento de talla) con el uso prolongado de estimulantes en niños. Por tanto, los pacientes que necesiten un tratamiento a largo plazo deben vigilarse cuidadosamente. Se debe interrumpir temporalmente el tratamiento en aquellos que no crezcan o aumenten de peso.

### ***Uso en deportistas***

Deporte: Este medicamento contiene metilfenidato que da positivo durante el análisis toxicológico.

### ***Uso de anticonceptivos***

Las mujeres en edad fértil (después de la menarquia) deben utilizar una contracepción efectiva.

### ***Intolerancia a galactosa***

Este medicamento contiene lactosa: los pacientes con intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa ó galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

CONCERTA no debe utilizarse en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles, no selectivos de la MAO (ver sección 4.3).

Debido a los posibles aumentos de la presión arterial, CONCERTA debe utilizarse con cuidado con agentes vasopresores (ver sección 4.4).

No se han realizado estudios específicos sobre las interacciones farmacológicas de CONCERTA. Por lo tanto, el potencial de interacción no está totalmente aclarado. Se desconoce la influencia del metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se administran concomitantemente. Se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros medicamentos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho. Se han comunicado casos que indican que el metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivantes (como el fenobarbital, la fenitoína o la primidona) y algunos antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario reducir la dosis de estos medicamentos si se administran conjuntamente con metilfenidato. Puede ser necesario ajustar la dosis y vigilar las concentraciones plasmáticas del principio activo (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

Anestésicos halogenados: Hay un riesgo de aumento repentino de presión arterial durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento con metilfenidato no debería usarse en el día de la cirugía.

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los medicamentos psicoactivos, como CONCERTA. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

No existen datos suficientes sobre la utilización de metilfenidato en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (efectos teratogénicos) del metilfenidato (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

A partir de observaciones en humanos se han encontrado indicios de que las anfetaminas podrían ser perjudiciales para el feto.

CONCERTA está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3.).

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo (después de la menarquia) tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces.

##### **Lactancia**

Se desconoce si el metilfenidato o sus metabolitos pasan a la leche materna, pero por motivos de seguridad las madres no deben utilizar CONCERTA durante la lactancia.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de CONCERTA sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas. Sin embargo, CONCERTA puede causar mareos. Por tanto, se recomienda tener cuidado al conducir, utilizar máquinas o realizar cualquier otra actividad potencialmente peligrosa.

#### 4.8. Reacciones adversas

La reacción adversa notificada con más frecuencia es la cefalea, que apareció aproximadamente en un 13% de los pacientes.

Estimación de frecuencias: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10000$ ), desconocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tipo de órgano	Reacción adversa				
	Frecuencia				
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Desconocida
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis			
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo					Pancitopenia, Púrpura trombocitopénica Trombocitopenia, Leucopenia
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Anorexia Disminución del apetito		

Tipo de órgano	Reacción adversa				
	Frecuencia				
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Desconocida
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Agresión, Ansiedad, Labilidad Emocional, Tics, Insomnio	Psicosis inducida por fármacos (Ej: alucinaciones), Ideación suicida <sup>1</sup> , Depresión, Hipervigilancia, Agitación, Enojo, Cambios de humor, Humor alterado, Intranquilidad, Nerviosismo, Trastornos del sueño, Tristeza	Manía, Desorientación	Intento de suicidio <sup>1</sup> , Estado de confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareos	Somnolencia, Sedación, Temblor, Hiperactividad psicomotora		Convulsiones del Gran Mal, Convulsiones
<b>Trastornos de la visión</b>			Diplopía, Visión borrosa	Alteración visual, Midriasis	
<b>Trastornos cardíacos</b>			Taquicardia Palpitaciones		Angina de pecho, Extrasístole ventricular, Taquicardia supraventricular, Bradicardia, Extrasístole
<b>Trastornos vasculares</b>			Hipertensión		Fenómeno de Raynaud

<sup>1</sup> Se han recibido notificaciones de pensamientos suicidas y/o intento de suicidio en pacientes tratados con CONCERTA. El papel de CONCERTA en estos casos es dudoso.

Tipo de órgano	Reacción adversa				
	Frecuencia				
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Desconocida
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		Tos Dolor faringolaringeal	Disnea		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Dolor abdominal, Malestar gástrico, Diarrea Vómito, nausea	Estreñimiento		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Alopecia, Erupción	Eritema, Hiperhidrosis, Erupción macular	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>			Artralgia, Mialgia Tensión muscular		
<b>Trastornos del Sistema Inmunológico</b>			Hipersensibilidad y reacciones tales como Reacciones anafilácticas, Enfermedad exfoliativa, Angioedema, Enfermedad bullar, Inflamación auricular, Erupciones, Picores, Prurito, Urticaria		
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>		Irritabilidad Pirexia	Dolor de pecho, Fatiga		Malestar torácico Hiperpirexia
<b>Investigaciones</b>		Disminución de peso	Aumento de la presión sanguínea, Soplo cardíaco, Aumento de las enzimas hepáticas		Aumento de bilirrubina en sangre, Disminución del recuento plaquetario, Recuento de glóbulos blancos anormal, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

#### Reacciones adversas observadas con otras formulaciones de metilfenidato:

Además de las reacciones anteriores observadas con CONCERTA, se han observado las siguientes reacciones adversas con el uso de otros productos que contienen metilfenidato:

*Trastornos del sistema nervioso:* Movimientos coreo-ateroides, y síndrome de Tourette, síndrome neuroléptico maligno poco documentado (SNM).

*Trastornos hepatobiliares:* Coma hepático.

*Trastornos vasculares:* Arteritis cerebral, y/o oclusión.

*Misceláneo:* Retraso en el crecimiento durante el uso prolongado en niños.

#### **4.9. Sobredosis**

La liberación prolongada de metilfenidato de CONCERTA se debe tener en cuenta al tratar a pacientes con sobredosis.

Signos y síntomas: En caso de sobredosis aguda de metilfenidato, pueden producirse los siguientes signos y síntomas debidos principalmente a la sobreestimulación del SNC y a los efectos simpaticomiméticos excesivos: vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, calambres, convulsiones (pueden ir seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudoración, rubor, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las mucosas.

*Tratamiento recomendado:* El tratamiento consiste en proporcionar las medidas de apoyo apropiadas. Se debe proteger al paciente para evitar que se autolesione y de los estímulos externos que pudieran agravar la sobreestimulación ya presente. El contenido del estómago debe evacuarse por lavado gástrico según las indicaciones. Antes de realizar el lavado gástrico, se deben controlar la agitación y las convulsiones, si las hay, y proteger la vía aérea. Otras medidas de destoxificación del intestino comprenden la administración de carbón activado y de un catártico. Se deben proporcionar cuidados intensivos para mantener una circulación y un intercambio respiratorio adecuados; en casos de hiperpirexia, puede ser necesario utilizar procedimientos externos para bajar la temperatura.

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes simpaticomiméticos de acción central: Código ATC: N06BA04.

El hidrocloreuro de metilfenidato es un estimulante suave del sistema nervioso central (SNC). El mecanismo de acción terapéutico en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) se desconoce. Se piensa que el metilfenidato bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica y aumenta la liberación de estas monoaminas al espacio extraneuronal. El metilfenidato es una mezcla racémica compuesta de los isómeros D y L. El isómero D tiene una actividad farmacológica mayor que el isómero L.

En los estudios clínicos principales, se analizó CONCERTA en 321 pacientes ya estabilizados con preparaciones de liberación inmediata (IR) de metilfenidato y en 95 pacientes no tratados previamente con preparaciones de IR de metilfenidato.

Los estudios clínicos muestran que los efectos de CONCERTA se mantienen hasta 12 horas después de la administración cuando se toma el producto una vez al día por la mañana.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

*Absorción:* El metilfenidato se absorbe rápidamente. Tras la administración oral de CONCERTA a adultos, se disuelve la sobrecubierta de fármaco, obteniéndose una concentración inicial máxima de principio activo en aproximadamente 1 a 2 horas. El metilfenidato contenido en las dos capas internas del fármaco se libera gradualmente durante las siguientes horas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6-8 horas, posteriormente y de forma gradual disminuyen los niveles plasmáticos.

CONCERTA administrado una vez al día reduce al mínimo las fluctuaciones entre las concentraciones máximas y mínimas asociadas a la administración del metilfenidato de liberación inmediata tres veces al día. El grado de absorción de CONCERTA una vez al día es, en general, similar al de las preparaciones convencionales de liberación inmediata.

Tras la administración de CONCERTA 18 mg una vez al día a 36 adultos, los parámetros farmacocinéticos medios fueron:  $C_{\max}$ ,  $3,7 \pm 1,0$  (ng/ml),  $T_{\max}$ ,  $6,8 \pm 1,8$  (h),  $AUC_{\text{inf}}$   $41,8 \pm 13,9$  (ng.h/ml) y  $t_{1/2}$ ,  $3,5 \pm 0,4$  (h).

No se observaron diferencias en la farmacocinética de CONCERTA tras la administración única y reiterada una vez al día, lo que indica que no se produce una acumulación significativa del principio activo. El AUC y el  $t_{1/2}$  después de la administración reiterada una vez al día son similares a los que se observan después de la primera dosis de CONCERTA 18 mg.

Tras la administración de CONCERTA en dosis única de 18, 36 y 54 mg/día a adultos, los valores de  $C_{\max}$  y  $AUC_{(0-\text{inf})}$  del metilfenidato fueron proporcionales a la dosis.

*Distribución:* La concentración plasmática de metilfenidato en adultos disminuye de forma biexponencial después de la administración oral. La semivida del metilfenidato en adultos después de la administración oral de CONCERTA fue de aproximadamente 3,5 horas. El porcentaje de unión a proteínas de metilfenidato y de sus metabolitos es de un 15%. El volumen aparente de distribución de metilfenidato es aproximadamente de 13 litros/kg.

*Metabolismo:* En el hombre, el metilfenidato se metaboliza principalmente por desesterificación a ácido alfa-fenil-piperidinacético (PPA, aproximadamente 50 veces el nivel de la sustancia sin modificar), que tiene poca o ninguna actividad farmacológica. En adultos, el metabolismo de CONCERTA administrado una vez al día, cuando se evalúa teniendo en consideración el metabolismo a PPA, es similar al del metilfenidato administrado tres veces al día. El metabolismo con la administración única y reiterada una vez al día de CONCERTA es similar.

*Excreción:* La vida media de eliminación del metilfenidato en adultos que están tomando CONCERTA fue aproximadamente de 3,5 horas. Después de la administración oral, se excreta por orina un 90% de la dosis y de 1-3% en heces como metabolitos, a las 48-96 horas. En orina aparecen cantidades pequeñas de metilfenidato sin modificar (menos del 1%). El principal metabolito que aparece en orina es ácido alfa-fenil-piperidinacético (60-90%).

Después de la administración oral de metilfenidato marcado radiactivamente en el hombre, se recuperó aproximadamente el 90% de la radiactividad en la orina. El principal metabolito urinario fue el PPA, que representó aproximadamente el 80% de la dosis.

*Efecto de los alimentos:* En pacientes, no se observaron diferencias en la farmacocinética ni en el rendimiento farmacodinámico de CONCERTA cuando se administró después de un desayuno rico en grasas o con el estómago vacío.

*Poblaciones especiales:*

*Sexo:* En adultos sanos, los valores del  $AUC_{(0-inf)}$  ajustados por la dosis media de CONCERTA fueron de 36,7 ng.h/ml en los varones y de 37,1 ng.h/ml en las mujeres, sin que se observaran diferencias entre los dos grupos.

*Raza:* En adultos sanos tratados con CONCERTA, el  $AUC_{(0-inf)}$  ajustada por la dosis fue uniforme en los distintos grupos étnicos; sin embargo, es posible que el tamaño de la muestra fuera insuficiente para detectar variaciones étnicas en la farmacocinética.

*Edad:* La farmacocinética de CONCERTA no se ha estudiado en niños menores de 6 años. En niños de 7-12 años, tras la administración de CONCERTA 18, 36 y 54 mg, los parámetros farmacocinéticos medios fueron (media $\pm$ SD):  $C_{max}$ ,  $6,0 \pm 1,3$ ,  $11,3 \pm 2,6$  y  $15,0 \pm 3,8$  ng/ml, respectivamente,  $T_{max}$ ,  $9,4 \pm 0,02$ ,  $8,1 \pm 1,1$ ,  $9,1 \pm 2,5$  h, respectivamente y  $AUC_{0-11,5}$   $50,4 \pm 7,8$ ,  $87,7 \pm 18,2$ ,  $121,5 \pm 37,3$  ng.h/ml, respectivamente.

*Insuficiencia renal:* No existe experiencia con el uso de CONCERTA en pacientes con insuficiencia renal. En el hombre, después de la administración oral de metilfenidato marcado radiactivamente, el metilfenidato se metabolizó extensamente y aproximadamente el 80% de la radiactividad se excretó en la orina en forma de PPA. Como el aclaramiento renal no es una vía importante de eliminación del metilfenidato, es de esperar que la insuficiencia renal tenga poco efecto sobre la farmacocinética de CONCERTA.

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Existen pruebas de que el metilfenidato puede ser teratógeno en dos especies. Se han descrito casos de espina bífida y malformaciones de las extremidades en conejos, mientras que en la rata existen indicios poco claros de inducción de malformaciones vertebrales.

El metilfenidato no afectó al rendimiento reproductor ni a la fertilidad en múltiples bajos (2-5 veces) de la dosis terapéutica en humanos.

No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratas. En ratones, el metilfenidato causó un aumento de adenomas hepatocelulares en animales de ambos sexos y hepatoblastomas solo en machos. En ausencia de datos de exposición, no se conoce la trascendencia de estos hallazgos en humanos.

El peso de la evidencia de los estudios de genotoxicidad no muestran ningún riesgo especial para el hombre.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Butilhidroxitolueno (E321)

Acetato de celulosa

Hipromelosa (E464)

Ácido fosfórico concentrado

Poloxámero 188  
Óxidos de polietileno 200K y 7000K  
Povidona K29-32  
Cloruro de sodio  
Ácido esteárico  
Ácido succínico  
Óxido de hierro negro (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

**Cubierta-film:**

Óxido de hierro negro (E172)  
Hipromelosa (E464)  
Lactosa monohidrato  
Dióxido de titanio (E171)  
Triacetina.

**Cubierta transparente:**

Cera carnauba  
Hipromelosa (E464)  
Macrogol 400.

**Tinta de impresión:**

Óxido de hierro negro (E172)  
Hipromelosa (E464)  
Propilenglicol

**6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

**6.3. Período de validez**

2 años.

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

Mantener el bote perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre a prueba de niños de polipropileno y que incluye una o dos bolsas desecantes de silica gel.

28 ó 30 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Precios: PVPIVA: 65,94

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

**7. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**

Con receta Médica. Aportación Normal.

**8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag, S.A.  
Pº de Las Doce Estrellas 5-7  
Campo de las Naciones  
28042-Madrid

**9. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

69.988

**10. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Julio 2008

Fecha de revalidación:

**11. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio de 2008