

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. Nombre del medicamento

CONCERTA 18 mg comprimidos de liberación prolongada.

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Un comprimido contiene 18 mg de metilfenidato hidrocloreuro.

Excipientes: contiene 6,49 mg de lactosa.

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

3. Forma farmacéutica

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimido amarillo con forma de cápsula, con "alza 18" 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 educacionales. 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 fármaco 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 debería usarse 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

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. 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. Propiedades farmacodinámicas). CONCERTA podría 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 de liberación inmediata, donde estén disponibles, a CONCERTA

Dosis diaria previa de metilfenidato de liberación inmediata	Dosis recomendada de CONCERTA
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 fármaco.

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 fármaco 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 fármaco.

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

Insuficiencia hepática/renal

No hay experiencia con el uso de CONCERTA en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

4.3. Contraindicaciones

CONCERTA está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo (metilfenidato hidrocloreuro) o a cualquiera de los excipientes;
- en pacientes con ansiedad y tensión marcadas, ya que el fármaco puede empeorar estos síntomas;
- en pacientes con glaucoma;
- en pacientes con antecedentes familiares o diagnóstico de síndrome de Tourette;
- en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO; irreversibles no selectivos) o en los 14 días posteriores a haber suspendido el tratamiento con estos fármacos (se pueden producir crisis de hipertensión) (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción);
- 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 fármaco podría empeorar estos trastornos;
- en pacientes con antecedentes de drogodependencia o alcoholismo;
- durante el embarazo (ver secciones 4.6. Embarazo y lactancia y 5.3 Datos preclínicos de seguridad).

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 fármacos 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 deben tragar el comprimido entero con ayuda de líquidos. No se deben masticar, partir o triturar. La medicación está contenida en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco 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 fármaco 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 puede dar positivo durante el análisis toxicológico.

Uso de anticonceptivos

Las mujeres en edad fértil (después de la menarquia) deben utilizar una contracepción efectiva (ver sección 4.6 Embarazo y lactancia).

Intolerancia a galactosa

Este medicamento contiene lactosa: los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-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 IMAO, irreversibles, no selectivos (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

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

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 fármacos que se administran concomitantemente. Se recomienda precaución cuando se combine con otros fármacos, 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 fármacos si se administran conjuntamente con metilfenidato. Puede ser necesario ajustar la dosis y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o bien, 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 fármacos psicoactivos, como CONCERTA. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento.

4.6. Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil (después de la menarquia) deben usar un método anticonceptivo eficaz.

Embarazo

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

No existen datos adecuados sobre el uso de metilfenidato en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales muestran toxicidad reproductiva (efectos teratogénicos) del metilfenidato (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

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

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 sobre los efectos de CONCERTA sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. 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).

<u>Tipo de órgano</u>	<u>Reacción adversa</u>				
	<u>Frecuencia</u>				
	<u>Muy frecuente</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Poco frecuente</u>	<u>Rara</u>	<u>Desconocida</u>
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis			
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo					Leucopenia Pancitopenia Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica

Trastornos del metabolismo y la nutrición			Anorexia Disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Tics Agresividad Ansiedad Labilidad Emocional	Depresión Trastornos del sueño Humor alterado Cambios de humor Enojo Agitación Hipervigilancia Tristeza Psicosis inducida por fármacos (Ej: Alucinaciones) Intranquilidad Nerviosismo Ideación Suicida ¹	Desorientación Manía	Estado de confusión, Intento de suicidio ¹
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Somnolencia Hiperactividad psicomotora Temblor Sedación		Convulsiones Convulsiones del Gran Mal
Trastornos de la visión			Visión borrosa Diplopía	Midriasis Alteración visual	
Trastornos cardíacos			Taquicardia Palpitaciones		Angina de pecho Bradicardia Extrasístole supraventricular Extrasístole ventricular
Trastornos vasculares			Hipertensión		Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos Dolor faringolaringeal	Disnea		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Vómito, náusea Diarrea Malestar gástrico	Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Alopecia Rash	Eritema Hiperhidrosis Erupción macular	
Trastornos musculoesqueléticos			Mialgia Artralgia Tensión muscular		

¹ 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.

cos, del tejido conectivo y de los huesos					
Trastornos del Sistema Inmunológico			Hipersensibilidad y reacciones tales como Angioedema, Reacciones Anafilácticas, Inflamación Auricular Enfermedad bullar, Enfermedad exfoliativa, Urticaria, Prurito, Picores y Erupciones		
Trastornos generales y en el lugar de la administración		Irritabilidad Pirexia	Fatiga Dolor de pecho		Malestar torácico Hiperpirexia
Investigaciones		Disminución de peso	Aumento de la presión sanguínea, Soplo cardíaco Aumento de las enzimas hepáticas		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de bilirrubina en sangre Disminución del recuento plaquetario Recuento de glóbulos blancos anormal

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: Psicoanalépticos, psicoestimulantes y nootrópicos, 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 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_{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 fármaco. 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 d-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 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 $AUC_{(0-\text{inf})}$ 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 $AUC_{(0-\text{inf})}$ 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 riñón no es una vía importante de aclaramiento 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 398-10

Hipromelosa 3cp

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 amarillo (E172).

Cubierta-film:

Oxido de hierro amarillo (E172)

Hipromelosa 15cp

Lactosa monohidrato

Ácido esteárico

Dióxido de titanio (E171)

Triacetina.

Cubierta transparente:

Cera carnauba

Hipromelosa 6 cp

Macrogol 400.

Tinta de impresión:

Oxido de hierro negro (E172)

Hipromelosa 6cp

Alcohol isopropil

Propilenglicol

Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener el bote perfectamente cerrado. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

CONCERTA Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre a prueba de niños de polipropileno y que incluye uno o dos desecantes.

28 ó 30 comprimidos.

No todos los envases están comercializados.

Precios

Concerta 30 comprimidos de 18 mg. : PVP IVA: 55,86 €

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

65.148

10. Fecha de la primera autorización/renovación de la autorización

Fecha de la primera autorización: 17 de enero de 2003

Fecha de revalidación: 19 febrero 2007

11. Fecha de la revisión del texto

Mayo 2007