# RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Concerta 18 mg comprimidos de liberación prolongada.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido de liberación prolongada contiene 18 mg de metilfenidato hidrocloruro.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 6,5 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

Trastorno por Déficit de Atención/ Hiperactividad (TDAH)

Concerta está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del Trastorno por Déficit de Atención - Hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años y adultos cuando otras medidas, por sí mismas, han demostrado ser insuficientes.
**El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en el tratamiento del TDAH, como un pediatra experto, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra de adultos.**

Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en niños

El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con los criterios DSM actuales o las directrices de la CIE y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. Es conveniente la confirmación por parte de un tercero y no se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas.

Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Para un diagnóstico adecuado es necesario recurrir a la psicología clínica y especializada, y a los recursos sociales y educativos.

Un programa de tratamiento integral generalmente incluye tanto medidas psicológicas, educativas y sociales como farmacoterapia y pretende estabilizar a los niños que padecen un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir historia crónica de dificultad para prestar atención, fácilmente distraíbles, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad de moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. La capacidad de aprendizaje puede o no deteriorarse.

El tratamiento con metilfenidato no está indicado para todos los niños con TDAH y la decisión de usar el fármaco debe estar basada en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad.

Una ubicación educativa apropiada es esencial, y suele ser necesaria la intervención psicosocial. Cuando otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes, la decisión de prescribir un

estimulante debe estar basada en una rigurosa evaluación de la gravedad de los síntomas del niño. La utilización de metilfenidato siempre se debe hacer de esta manera de acuerdo a la indicación autorizada y de acuerdo a las directrices de prescripción y diagnóstico.

Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en adultos

El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con los criterios DSM actuales o las directrices de la CIE 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. Los adultos con TDAH presentan patrones sintomáticos que se caracterizan por inquietud, impaciencia y falta de atención. Los síntomas como la hiperactividad tienden a disminuir con la edad, posiblemente debido a la adaptación, desarrollo neurológico y automedicación. Los síntomas de falta de atención son más notables y tienen mayor impacto en los adultos con TDAH. El diagnóstico en adultos debe incluir una entrevista estructurada con el paciente para determinar los síntomas actuales. Se requiere la existencia previa de TDAH en la infancia y se debe determinar de forma retrospectiva (mediante la historia clínica del paciente o, si no está disponible, mediante instrumentos/entrevistas adecuados y estructurados). Es conveniente la confirmación por parte de un tercero y no se debe iniciar el tratamiento si no hay certeza de la existencia de síntomas de TDAH en la infancia. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas. La decisión de usar un estimulante en adultos se debe basar en una evaluación muy completa y el diagnóstico debe incluir un deterioro funcional moderado o grave en al menos 2 ámbitos (por ejemplo, el ámbito social, académico y/u ocupacional), que afecte a varios aspectos de la vida de la persona.

## 4.2 Posología y forma de administración

**El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en el tratamiento del TDAH, como un pediatra experto, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra de adultos.**

Screening Pre-tratamiento
En los adultos que comiencen a tomar Concerta, y si lo requiere la práctica nacional, se recomienda la necesidad de comprobar con un cardiólogo la ausencia de contraindicaciones cardiovasculares antes de iniciar el tratamiento.
Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardiaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas co-mórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca/inexplicada y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento (ver secciones 4.3 y 4.4), deben estar documentados en la historia completa.

Control continuo

Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección 4.4).

- El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses;
- La altura, el peso y el apetito de los niños se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento;
- El peso de los adultos se debe registrar con regularidad;
- La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos pre-existentes se debe controlar en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Se debe controlar a los pacientes por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato.

Ajuste de dosis

Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato. El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible. Hay disponible una dosis de 27 mg, para aquellos que quieran prescribir dosis entre 18 mg y 36 mg.

Puede que estén disponibles otras concentraciones de este medicamento u otros medicamentos cuyo principio activo sea metilfenidato.

La dosis se puede ajustar en incrementos de 18 mg. En general, el ajuste de dosis se puede realizar aproximadamente en intervalos semanales.

La dosis máxima diaria de Concerta es 54 mg en niños.
La dosis máxima diaria de Concerta es 72 mg en adultos.

Posología

Niños
*Niños que no han utilizado Metilfenidato:* Concerta puede no estar indicado en todos los niños con TDAH. Para tratar a niños 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 niños que no toman actualmente metilfenidato, o para los que toman estimulantes distintos de metilfenidato, es de 18 mg una vez al día.

Adultos
*Adultos que no han utilizado Metilfenidato:* Concerta puede no estar indicado en todos los adultos con TDAH. Para tratar a adultos 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 adultos 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 60 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 hidrocloruro de liberación inmediata, donde estén disponibles, a Concerta comprimidos de liberación prolongada**

| **Dosis Diaria previa de Metilfenidato Hidrocloruro de liberación inmediata** | **Dosis Recomendada de Concerta comprimidos de liberación prolongada** |
|---|---|
| 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 |
| 20 mg de Metilfenidato tres veces al día | 72 mg una vez al día |

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.

*Utilización a largo plazo (más de 12 meses)*

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) 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. Se recomienda que metilfenidato se suspenda temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en el caso de los niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el medicamento.

*Reducción de la dosis e interrupción del tratamiento*

Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o suspender la administración.

*Poblaciones especiales*

*Pacientes de edad avanzada*

Metilfenidato no se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Concerta no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

*Insuficiencia hepática*

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

*Insuficiencia renal*

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

*Niños menores de 6 años*

Metilfenidato no se debe utilizar en niños menores de 6 años de edad. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Forma de administración

Concerta se administra por vía oral una vez al día por la mañana.
Concerta se puede administrar con o sin alimentos (ver sección 5.2).
Concerta se debe tragar entero con la ayuda de líquidos y no se debe masticar, partir o triturar (ver sección 4.4).

## 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al metilfenidato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Glaucoma
- Feocromocitoma
- Durante el tratamiento con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminooxidasa (MAO) o como mínimo en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos, por el riesgo de una crisis hipertensiva (ver sección 4.5)
- Hipertiroidismo o Tirotoxicosis

- Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, anorexia nerviosa/trastornos de anorexia, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de humor graves, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/borderline

- Diagnóstico o antecedentes de Trastorno bipolar (afectivo) grave y episódico (Tipo I) (que no está bien controlado)

- Trastornos cardiovasculares pre-existentes incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardiaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la disfunción de los canales iónicos)

- Trastornos cerebrovasculares pre-existentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares incluyendo vasculitis o apoplejía

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los pacientes con TDAH y la decisión de usar el fármaco se debe basar en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del paciente. Cuando se considera el tratamiento de los niños, la evaluación de la gravedad y la cronicidad de los síntomas del niño debe estar relacionada con su edad (6-18 años).

Uso a largo plazo (más de 12 meses)

La seguridad y eficacia de la utilización de metilfenidato a largo plazo no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento (niños), peso, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia.

El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) 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. Se recomienda que metilfenidato se suspenda al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en el caso de los niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el fármaco.

Uso en pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Concerta no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

Uso en niños menores de 6 años

Metilfenidato no se debe utilizar en niños menores de 6 años. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Estado cardiovascular

Los pacientes a los que se está considerando administrar un tratamiento con estimulantes deben tener una historia detallada (incluyendo una evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca o inexplicada o arritmia maligna) y un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardiacos y se deben someter a evaluaciones cardiacas especializadas posteriores si los hallazgos iniciales sugieren estos antecedentes o trastornos. Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor opresivo en el pecho, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran un trastorno cardiaco durante el tratamiento con metilfenidato se deben someter a una evaluación cardiaca especializada inmediata.

El análisis de los datos de ensayos clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma frecuente cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mmHg respecto a los del grupo control. También se observaron aumentos en los valores de la presión arterial diastólica y sistólica en los datos de ensayos clínicos de pacientes adultos con TDAH. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes. Por los efectos observados en los datos de ensayos clínicos, no se puede descartar la posibilidad de complicaciones clínicas especialmente cuando el tratamiento en la infancia/adolescencia se continúa en la edad adulta. **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 cardiaca.** Ver sección 4.3 para ver en qué condiciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato.

**Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. La presión sanguínea y el pulso se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y, después, al menos cada 6 meses. Se debe interrumpir metilfenidato en pacientes en tratamiento con un cuadro reiterado de taquicardia, arritmia o aumento de la presión arterial sistólica (> percentil 95), y se debe considerar derivarlos a un cardiólogo.**

La utilización de metilfenidato está contraindicada en ciertos trastornos cardiovasculares pre-existentes, **a menos que se disponga de una recomendación de un especialista cardiaco (ver sección 4.3).**

*Muerte súbita y anomalías cardiacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardiacos graves*

Se ha notificado muerte súbita en pacientes, algunos de los cuales tenían anomalías cardiacas estructurales u otros problemas cardiacos graves asociados al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales. Aunque algunos problemas cardiacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en pacientes con anomalías cardiacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardiaco u otros problemas cardiacos graves que puedan suponer un aumento de la vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante.

Adultos
Se ha notificado muerte súbita, apoplejía e infarto de miocardio en adultos que toman medicamentos estimulantes a la dosis habitual para TDAH. Aunque se desconoce el papel de los estimulantes en estos casos en adultos, estos tiene una mayor probabilidad que los niños de presentar anomalías cardiacas estructurales graves, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, enfermedad de las arterias coronarias u otros problemas cardiacos graves. Generalmente, no se debe tratar a adultos con dichas anomalías con medicamentos estimulantes.

*Mal uso y acontecimientos cardiovasculares*

El mal uso de los estimulantes del sistema nervioso central puede estar asociado con muerte súbita y otros efectos adversos cardiovasculares graves.

Trastornos cerebrovasculares

Ver sección 4.3 para los estados cerebrovasculares en los que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe evaluar en cada visita los signos y síntomas neurológicos de los pacientes con

otros factores de riesgo (tales como antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicamentos concomitantes que aumenten la presión sanguínea) después de empezar el tratamiento con metilfenidato.

La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y el resultado inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada del metilfenidato y un rápido inicio de tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar este diagnóstico en cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas neurológicos que encajen con un cuadro de isquemia cerebral durante el tratamiento con metilfenidato. Estos síntomas, pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria.

El tratamiento con metilfenidato no está contraindicado en pacientes con hemiplejia cerebral.

Trastornos psiquiátricos

La co-morbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. Antes del inicio del tratamiento con metilfenidato, se debe examinar al paciente para detectar cualquier trastorno psiquiátrico existente y se deben obtener los antecedentes familiares con respecto a los trastornos psiquiátricos (ver sección 4.2). En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos pre-existentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente.

**El desarrollo o el empeoramiento de los trastornos psiquiátricos se debe controlar en todos los ajustes de dosis y después, al menos cada 6 meses y en todas las visitas; puede ser adecuado interrumpir el tratamiento.**

*Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniáticos pre-existentes*

En pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede empeorar los síntomas de los trastornos de comportamiento y del pensamiento.

*Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maniacos*

La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/táctiles/auditivas y delirios) o maniacos en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía se pueden deber al uso de metilfenidato a las dosis habituales (ver sección 4.8). Si aparecen síntomas maniacos o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con metilfenidato y puede ser adecuado suspender el tratamiento.

*Comportamiento agresivo u hostil*

El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se ha notificado agresividad en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección 4.8). Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta posológica en los pacientes que presenten cambios de comportamiento teniendo en cuenta que un ajuste de dosis superior o inferior puede ser adecuado. Se puede considerar una interrupción del tratamiento.

*Tendencia suicida*

Los pacientes en los que aparezca una ideación o comportamiento suicida durante el tratamiento para el TDAH deben ser evaluados inmediatamente por su médico. Se debe tener en consideración el empeoramiento de un problema psiquiátrico subyacente y una posible relación causal con el

tratamiento con metilfenidato. Puede ser necesario tratar un problema psiquiátrico subyacente y se debe valorar una posible interrupción de metilfenidato.

*Tics*

Metilfenidato está asociado a la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se ha notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette (ver sección 4.8). Se deben evaluar los antecedentes familiares y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette debe preceder al uso de metilfenidato. Se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con metilfenidato. **El control se debe hacer en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

*Ansiedad, agitación o tensión*

Se han notificado ansiedad, agitación y tensión en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección 4.8). Metilfenidato también está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión pre-existentes. La ansiedad ha llevado a la interrupción de metilfenidato en algunos pacientes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se debe hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe **controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

*Formas de trastorno bipolar*

Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. **Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba "Trastornos Psiquiátricos" y sección 4.2). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.**

<u>Crecimiento</u>

Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños. Se ha notificado una disminución de peso con el tratamiento con metilfenidato en adultos (ver sección 4.8).

Actualmente no se conocen y se están estudiando los efectos de metilfenidato sobre la altura y peso finales.

**Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato: altura, peso y apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento.** Puede ser necesario interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no crezcan o ganen altura o peso como se espera. El peso se debe controlar con regularidad en los adultos.

<u>Convulsiones</u>

Metilfenidato se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia. Metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin alteraciones en el EEG. Si aumenta la frecuencia de las convulsiones o aparecen convulsiones por primera vez, metilfenidato se debe suspender.

Priapismo

Se han notificado erecciones prolongadas y dolorosas asociadas al uso de medicamentos con metilfenidato, relacionadas de forma principal con un cambio en la pauta de tratamiento con metilfenidato. Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir al médico de forma inmediata.

Uso con medicamentos serotoninérgicos

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Se debe interrumpir el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

Abuso, mal uso y tráfico

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por el riesgo de abuso, mal uso o tráfico de metilfenidato.

Metilfenidato se debe utilizar con precaución en pacientes con dependencia conocida a drogas o alcohol por un riesgo potencial de abuso, mal uso o tráfico.

El abuso crónico de metilfenidato puede producir una tolerancia importante y dependencia psicológica, con distintos grados de conducta anormal. Se pueden producir episodios claramente psicóticos, especialmente con el abuso por vía parenteral.

Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta de oposicionista-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar co-mórbidos), antes o durante el abuso de sustancias cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes se pueden aumentar la dosis por su propia iniciativa.

Para algunos pacientes con alto riesgo de abuso de sustancias, metilfenidato u otros estimulantes pueden no ser adecuados y habrá que valorar un tratamiento con medicamentos no estimulantes.

Retirada

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, ya que esto puede desenmascarar una depresión así como hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar seguimiento a largo plazo.

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo ya que puede aparecer una depresión grave.

Fatiga

Metilfenidato no se debe utilizar para la prevención o el tratamiento de los estados de fatiga normales.

Excipientes de Concerta

Este medicamento contiene lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Elección de la formulación de metilfenidato

La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato, debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto.

Dopaje

Este medicamento contiene metilfenidato que puede inducir un falso positivo por anfetaminas en las pruebas de laboratorio, especialmente en el test de inmunoensayo. Los deportistas deben ser conscientes de que este medicamento puede dar un resultado positivo en los controles "antidopaje".

Insuficiencia renal o hepática

Se carece de experiencia en el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Efectos hematológicos

La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. En caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluyendo aquellas que indiquen trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Potencial para causar obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de Concerta es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no se debe administrar 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 notificado 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 se debe utilizar en pacientes que puedan tragar el comprimido entero. Se debe informar a los pacientes de que deben tragar el comprimido de Concerta 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 fármaco a una velocidad controlada. La cubierta del comprimido se elimina del organismo; los pacientes no se deben preocupar si ocasionalmente observan en las heces algo parecido a un comprimido.

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

Interacción farmacocinética

Se desconoce la influencia de metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se administran concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros fármacos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho.

Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros D- y L- de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Sin embargo, se han notificado casos que indican que metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivantes (por ejemplo, el fenobarbital, la fenitoína o la primidona) y algunos antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

Interacciones farmacodinámicas

*Fármacos antihipertensivos*

Metilfenidato puede disminuir la eficacia de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión.

*Uso con fármacos que aumentan la presión sanguínea*

Se recomienda precaución al tratar con metilfenidato a pacientes que utilizan cualquier medicamento que también aumente la presión sanguínea (ver también los apartados de estados cardiovascular y cerebrovascular de la sección 4.4).

Metilfenidato está contraindicado en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO (ver sección 4.3), por el riesgo de una crisis hipertensiva.

*Uso con alcohol*

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los medicamentos psicoactivos, como metilfenidato. Los datos *in vitro* indican que las concentraciones de alcohol superiores al 10 % aumentan la liberación acumulada de metilfenidato hidrocloruro de los comprimidos de Concerta. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo sobre la exposición al metilfenidato hidrocloruro tras la ingestión oral de Concerta junto con alcohol. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento.

*Uso con medicamentos serotoninérgicos*

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico (ver sección 4.4). Se debe interrumpir el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

*Uso con anestésicos halogenados*

Hay un riesgo de aumento repentino de presión sanguínea y frecuencia cardiaca durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento con metilfenidato no se debería usar en el día de la cirugía.

*Uso con agonistas alfa$_2$ de acción central (por ejemplo, clonidina)*

Se han notificado acontecimientos adversos graves, incluida la muerte súbita, con el uso concomitante de metilfenidato y clonidina. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad a largo plazo del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa$_2$ de acción central.

*Uso con fármacos dopaminérgicos*

Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con fármacos dopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos. Dado que una de las principales acciones de metilfenidato es aumentar los niveles extracelulares de dopamina, metilfenidato se puede asociar con interacciones farmacodinámicas cuando se administra concomitantemente con agonistas dopaminérgicos directos e indirectos

(incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas dopaminérgicos incluyendo antipsicóticos.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos de un estudio de cohorte, con un total aproximado de 3 400 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas totales. Se observó un pequeño aumento en la aparición de malformaciones cardiacas (riesgo relativo ajustado combinado, 1,3; IC del 95 %, 1,0-1,6), correspondiente a 3 lactantes más nacidos con malformaciones cardiacas congénitas por cada 1 000 mujeres que reciben metilfenidato durante el primer trimestre del embarazo, comparado con embarazos no expuestos.

Se han notificado casos de toxicidad cardiorrespiratoria neonatal, específicamente taquicardia fetal y distrés respiratorio a través de notificaciones espontáneas.

Los estudios en animales solo mostraron evidencias de toxicidad reproductiva a dosis tóxicas maternas (ver sección 5.3).

No se recomienda la utilización de metilfenidato durante el embarazo a menos que se haya tomado una decisión clínica que suponga que retrasar el tratamiento puede suponer un riesgo mayor para el embarazo.

Lactancia

El metilfenidato es excretado en la leche materna. En base a los informes de las muestras de leche materna de cinco madres, las concentraciones de metilfenidato que se encuentran en la leche materna resultaron en dosis infantiles de 0,16% a 0,7% respecto a la dosis materna ajustada por peso, y de la leche al plasma materno se encuentra una proporción de entre 1,1 y 2,7.

Hay una notificación de un niño que sufrió una disminución de peso inespecífica durante el periodo de exposición pero se recuperó y ganó peso después de que su madre dejara el tratamiento con metilfenidato. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

Se debe decidir, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer, si interrumpir la lactancia o interrumpir/ abstenerse del tratamiento con metilfenidato.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de metilfenidato en la fertilidad en humanos. No se observaron efectos relevantes en los estudios pre-clínicos.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Metilfenidato puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales incluyendo dificultades de acomodación, diplopía y visión borrosa. Puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y se les debe aconsejar que si se ven afectados por ellos, deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en niños, adolescentes y adultos y notificaciones espontáneas post-comercialización de Concerta y los que se han notificado con otras formulaciones de hidrocloruro de metilfenidato. Si las frecuencias de las

reacciones adversas de Concerta y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos.

Estimación de frecuencias:

| | |
|---|---|
| muy frecuente | (≥ 1/10) |
| frecuente | (≥ 1/100 a < 1/10) |
| poco frecuente | (≥ 1/1 000 a < 1/100) |
| rara | (≥ 1/10 000 a < 1/1 000) |
| muy rara | (< 1/10 000) |
| no conocida | (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). |

| Sistema de Clasificación de Órganos | Reacción adversa | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Frecuencia | | | | | |
| | **Muy frecuente** | **Frecuente** | **Poco frecuente** | **Rara** | **Muy rara** | **No conocida** |
| **Infecciones e infestaciones** | | Nasofarin-gitis, Infección de la parte alta del tracto respiratorio[#], Sinusitis[#] | | | | |
| **Trastornos del sistema linfático y sanguíneo** | | | | | Anemia[†], Leucopenia[†], Trombocito-penia, Púrpura trombocito-pénica | Pancitopenia |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | | | Reacciones de hipersensi-bilidad tales como angioede-ma, Reacciones anafilácti-cas, Inflamación auricular, Enfermedad bullar, Enfermedad exfoliativa, Urticaria, Prurito, Picores y Erupciones | | | |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición*** | | Anorexia, Disminución del apetito[†], Reducción moderada en el aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños* | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos psiquiátricos*** | Insomnio, Nerviosismo | Labilidad emocional, Agresividad*, Agitación*, Ansiedad*†, Depresión*#, Irritabilidad, Comportamiento anormal, Cambios de humor, Tics*, Insomnio inicial#, Comportamiento depresivo#, Disminución de la libido#, Tensión#, Bruxismo^, Ataque de pánico# | Trastornos Psicóticos*, Alucinación auditiva, visual y táctil*, Enfado, Ideación suicida*, Humor alterado, Intranquilidad†, Tristeza, Empeoramiento de tics preexistentes del Síndrome de Tourette*, Logorrea, Hipervigilancia, Trastornos del sueño | Manía*† Desorientación, Trastornos de la libido, Estado de confusión† | Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado)*†, Humor depresivo transitorio*, Pensamientos anormales, Apatía†, Comportamientos repetitivos, Prestar excesiva atención | Delirios*†, Trastornos del pensamiento*, Dependencia. Se han descrito casos de abuso y dependencia, con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Cefalea | Mareos, Discinesia, Hiperactividad psicomotora, Somnolencia, Parestesia#, Cefalea tensional# | Sedación, Temblor†, Letargia# | | Convulsión, Movimientos coreoatetoides, Déficit neurológico isquémico reversible, Síndrome neuroléptico maligno (SNM; Las notificaciones estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos, así que el papel de metilfenidato no está claro). | Trastornos cerebrovasculares*† (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), Convulsión del Gran Mal*, Migraña†, Disfemia |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos de la visión** | | Trastorno en la acomodación[#] | Visión borrosa[†], Sequedad ocular[#] | Dificultades de acomoda-ción visual, Discapaci-dad visual, Diplopía | | Midriasis |
| **Trastornos del oído y del laberinto** | | Vértigo[#] | | | | |
| **Trastornos cardiacos*** | | Arritmia, Taquicardia, Palpitaciones | Dolor en el pecho | Angina de pecho | Parada cardiaca, Infarto de miocardio | Taquicardia supraventricular, Bradicardia, Extrasístoles ventriculares[†], Extrasístoles[†] |
| **Trastornos vasculares*** | | Hipertensión | Sofoco[#] | | Arteritis cerebral y/o oclusión, Sensación de frío[†], Fenómeno de Raynaud | |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | | Tos, Dolor orofaríngeo | Disnea[†] | | | Epistaxis |
| **Trastornos gastrointesti-nales** | | Dolor en la parte superior abdominal, Diarrea, Nausea[†], Malestar abdominal, Vómito, Boca seca[†], Dispepsia[#] | Estreñi-miento[†] | | | |
| **Trastornos hepatobiliares** | | Aumento de la alanino aminotrans ferasa[#] | Aumento de las enzimas hepáticas | | Función hepática anormal, incluyendo fallo hepático agudo y coma hepático, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de bilirrubina en sangre[†] | |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | | Alopecia, Picor, Erupción, Urticaria, Hiper-hidrosis[†] | Angio-edema, Enfermedad bullar, Trastorno exfoliativo | Erupción macular, Eritema | Eritema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Erupción cutánea recurrente | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos musculoesquelé-ticos y del tejido conjuntivo** | | Artralgia, Tensión muscular[#], Espasmos musculares[#] | Mialgia[†], Tensión muscular | | Calambres musculares | Trismus[^] |
| **Trastornos renales y urinarios** | | | Hematuria, Polaquiuria | | | Incontinencia |
| **Trastornos del sistema reproductor y del pecho** | | Disfunción eréctil[#] | | Ginecomas-tia | | Priapismo*, Aumento de las erecciones*, Erecciones prolongadas* |
| **Trastornos generales y en el lugar de la administración** | | Pirexia, Retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*, Fatiga[†], Irritabilidad[#], Sensación de nerviosismo[#], Astenia[#], Sed[#] | Dolor de pecho | | Muerte cardiaca súbita* | Malestar torácico[†], Hiperpirexia |
| **Exploraciones complementa-rias** | | Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardiaco (general-mente aumento)*, Disminución de peso* | Murmullo cardiaco* | | Disminu-ción del recuento plaquetario, Recuento de glóbulos blancos anormal | |

* Ver sección 4.4

[#]Frecuencia obtenida a partir de los ensayos clínicos llevados a cabo en adultos y no en niños o adolescentes; también puede ser relevante en niños y adolescentes.

[†]Reacción adversa al medicamento de ensayos clínicos en pacientes adultos que se notificó con mayor frecuencia que en niños y adolescentes.

[^]Según la frecuencia calculada en estudios de TDAH en adultos (no se notificaron casos en estudios pediátricos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

## 4.9 Sobredosis

Cuando se trata a pacientes con sobredosis, se debe tener en cuenta el retraso en la liberación de metilfenidato procedente de las formulaciones cuya acción es de duración prolongada.

Signos y síntomas

La sobredosis aguda, debida fundamentalmente a la sobreestimulación de los sistemas nervioso central y simpaticomimético, puede provocar vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, calambres musculares, convulsiones (pueden ir seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio,

sudoración, rubor, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardiacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las mucosas.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para la sobredosis de metilfenidato.

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. La eficacia del lavado gástrico no ha sido establecida.

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 metilfenidato.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El hidrocloruro 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.

Eficacia clínica y seguridad

Niños
En los estudios clínicos pivotales se analizó Concerta en 321 pacientes pediátricos ya estabilizados con preparaciones de liberación inmediata (IR) de metilfenidato y en 95 pacientes pediátricos no tratados previamente con preparaciones de IR de metilfenidato.

Los estudios clínicos en pacientes pediátricos muestran que los efectos de Concerta se mantienen hasta 12 horas después de la administración cuando se toma el medicamento una vez al día por la mañana.

Adultos
Se demostró eficacia a corto plazo con Concerta en un rango de dosis de 18 a 72 mg/día. En cinco estudios doble ciego, controlados con placebo, de 5 a 13 semanas de duración, se evaluaron mil quinientos veintitrés (1 523) adultos con TDAH con edades comprendidas entre 18 y 65 años. Concerta se evaluó en 2 estudios de dosis fija y 3 estudios de dosis flexible, utilizando instrumentos basados en el DSM-IV para la evaluación de la gravedad de los síntomas del TDAH en adultos. En dos estudios de dosis fija, las Escalas de evaluación del TDAH en adultos de Conner (CAARS) mostraron que las puntuaciones totales de los síntomas del TDAH disminuyeron, lo que indica una mejora de la gravedad de los síntomas del TDAH, desde la situación basal hasta el momento final de la fase de doble ciego. En un estudio de dosis fija, todos los niveles de dosis de Concerta mostraron un mayor control de los síntomas clínicamente significativo ($p < 0,05$ para todos los niveles de dosis), en comparación con placebo, medido por una reducción de la puntuación total de CAARS. En el segundo estudio de dosis fija, Concerta 72 mg/día, pero no Concerta 54 mg/día, demostró ser estadísticamente significativo en comparación con placebo en la reducción de la puntuación total de los síntomas del TDAH CAARS desde la situación basal hasta el momento final de la fase de doble ciego en los pacientes adultos con TDAH (valor de p 0,0024).

En dos estudios de dosis flexible, los cambios medios por MC con respecto a la situación basal en la puntuación total de la Escala de evaluación de los síntomas del TDAH en adultos del investigador (AISRS) en el momento final fueron estadísticamente significativos (Estudio 1: p = 0,012; Estudio 2: p < 0,001) para el tratamiento con la dosis final de Concerta en comparación con placebo (Estudio 1: -10,6 para Concerta frente a -6,8 para el placebo; Estudio 2: -16,9 para Concerta frente a -12,0 para placebo). En el tercer estudio de dosis flexible (Estudio 3), Concerta mostró un mayor control de los síntomas clínicamente significativo (p < 0,0001) en comparación con placebo, medido por una reducción de la puntuación total de CAARS. El cambio medio por MC de las puntuaciones totales de los síntomas del TDAH CAARS-O:SV en la visita final (semana 8) con respecto a la situación basal fue de -10,9 en el grupo de Concerta y de -6,9 en el grupo de placebo (basado en la población IDT).

En el estudio 2 de dosis flexible, la mejora de las puntuaciones totales de la AISRS fue estadísticamente significativamente mayor en el grupo de Concerta que en el grupo del placebo (p = 0,0037). La diferencia media por MC (IC del 95 %) con respecto al placebo fue de -5,3 (-8,9, -1,7). En el estudio 3 de dosis flexible, la mejora de las puntuaciones de CAARS-O:SV fue estadísticamente significativamente mayor en el grupo de Concerta que en el grupo del placebo (p = 0,0063). La diferencia media por MC (IC del 95 %) con respecto al placebo fue de -3,9 (-6,6, -1,1).

Los adultos tratados con Concerta en cuatro estudios abiertos a largo plazo durante 6 a 12 meses mostraron una mejora en todos los criterios de valoración de la eficacia evaluados, lo que indica efectos estables a lo largo del tiempo en la reducción de los síntomas del TDAH. En un estudio abierto en un entorno comunitario, el tratamiento con Concerta durante un máximo de 9 meses mostró una mejora con respecto a los valores basales en la evaluación global media de las puntuaciones de eficacia tanto por parte del paciente como del investigador. En un segundo estudio, en el que adultos con TDAH recibieron Concerta durante un máximo de 1 año con una dosis final media de 67,4 mg/día, se observaron mejoras clínicamente significativas con respecto a la situación basal en las puntuaciones totales de la AISRS, con un cambio medio de -18,7 en la visita final. En un tercer estudio a largo plazo de 48 semanas, los adultos con TDAH que recibieron Concerta con una dosis final media de 46,6 mg/día mostraron un cambio con respecto a la situación basal en la puntuación total media de CAARS de los síntomas del TDAH según DSM-IV de -17,2 en el momento final. En el cuarto estudio, Concerta se evaluó en un estudio abierto de 52 semanas en pacientes que habían completado previamente un ensayo controlado con placebo a corto plazo y una extensión abierta a corto plazo. Los adultos con TDAH que recibieron Concerta con una dosis final media de 53,8 mg/día mostraron efectos estables a lo largo del tiempo en la reducción de los síntomas del TDAH. Las CAARS calificadas por el investigador mejoraron durante toda la fase abierta y fueron más bajas en el momento final (disminución media de 1,9 con respecto a la situación basal).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Metilfenidato se absorbe rápidamente. Tras la administración oral de Concerta a adultos, se disuelve la cubierta del 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 de 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 ± 1,0 (ng/ml), $T_{max}$ 6,8 ± 1,8 (h), $AUC_{inf}$ 41,8 ± 13,9 (ng.h/ml) y $t_{½}$ 3,5 ± 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 $t_{½}$ 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 a 72 mg/día a adultos, los valores de $C_{max}$ y $AUC_{inf}$ de 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 de 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 aproximadamente un 15%. El volumen aparente de distribución de metilfenidato es aproximadamente de 13 litros/kg.

Biotransformación

En el hombre, 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 de metilfenidato administrado tres veces al día. El metabolismo con la administración única y reiterada una vez al día de Concerta es similar.

Eliminación

La vida media de eliminación de 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 $AUC_{inf}$ 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 $AUC_{inf}$ 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±SD): $C_{max}$ 6,0 ± 1,3; 11,3 ± 2,6 y 15,0 ± 3,8 ng/ml, respectivamente, $T_{max}$ 9,4 ± 0,02; 8,1 ± 1,1; 9,1 ± 2,5 h, respectivamente y $AUC_{0-11,5}$ 50,4 ± 7,8; 87,7 ± 18,2; 121,5 ± 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, 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 de 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

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad *in vivo* en ratas y ratones, se observó un aumento de tumores hepáticos malignos solo en ratones machos. No se conoce la trascendencia de estos hallazgos en humanos.

Metilfenidato no afectó al rendimiento reproductor ni a la fertilidad en múltiplos bajos de la dosis terapéutica.

Embarazo-desarrollo embrional/fetal

Metilfenidato no se considera teratogénico en ratas y conejos. Dosis del medicamento que mostraron efectos tóxicos en ratas preñadas, produjeron toxicidad fetal (es decir, pérdida total de las camadas).

## 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 amarillo (E172)

Cubierta-film

Óxido de hierro amarillo (E172)
Hipromelosa (E464)
Lactosa monohidrato
Ácido esteárico
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 procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30 °C.

### 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 bolsitas de desecante de silica gel.

Contiene 28 o 30 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Presentación y precios**
CONCERTA 18 mg comprimidos de liberación prolongada, 30 comprimidos: PVL: 6,88€; PVP: 10,33€; PVP IVA: 10,74€

**Condiciones de prescripción y dispensación**
Con receta médica. Aportación Normal.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

## 8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.148

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 de enero de 2003

Fecha de la última renovación: 12 de septiembre de 2012

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

# 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 hidrocloruro.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 4,9 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

Trastorno por Déficit de Atención/ Hiperactividad (TDAH)

Concerta está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del Trastorno por Déficit de Atención - Hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años y adultos cuando otras medidas, por sí mismas, han demostrado ser insuficientes.

**El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en el tratamiento del TDAH, como un pediatra experto, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra de adultos.**

Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en niños

El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con los criterios DSM actuales o las directrices de la CIE y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. Es conveniente la confirmación por parte de un tercero y no se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas.

Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Para un diagnóstico adecuado es necesario recurrir a la psicología clínica y especializada, y a los recursos sociales y educativos.

Un programa de tratamiento integral generalmente incluye tanto medidas psicológicas, educativas y sociales como farmacoterapia y pretende estabilizar a los niños que padecen un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir historia crónica de dificultad para prestar atención, fácilmente distraíbles, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad de moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. La capacidad de aprendizaje puede o no deteriorarse.

El tratamiento con metilfenidato no está indicado para todos los niños con TDAH y la decisión de usar el fármaco debe estar basada en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad.

Una ubicación educativa apropiada es esencial, y suele ser necesaria la intervención psicosocial. Cuando otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes, la decisión de prescribir un

estimulante debe estar basada en una rigurosa evaluación de la gravedad de los síntomas del niño. La utilización de metilfenidato siempre se debe hacer de esta manera de acuerdo a la indicación autorizada y de acuerdo a las directrices de prescripción y diagnóstico.

Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en adultos

El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con los criterios DSM actuales o las directrices de la CIE 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. Los adultos con TDAH presentan patrones sintomáticos que se caracterizan por inquietud, impaciencia y falta de atención. Los síntomas como la hiperactividad tienden a disminuir con la edad, posiblemente debido a la adaptación, desarrollo neurológico y automedicación. Los síntomas de falta de atención son más notables y tienen mayor impacto en los adultos con TDAH. El diagnóstico en adultos debe incluir una entrevista estructurada con el paciente para determinar los síntomas actuales. Se requiere la existencia previa de TDAH en la infancia y se debe determinar de forma retrospectiva (mediante la historia clínica del paciente o, si no está disponible, mediante instrumentos/entrevistas adecuados y estructurados). Es conveniente la confirmación por parte de un tercero y no se debe iniciar el tratamiento si no hay certeza de la existencia de síntomas de TDAH en la infancia. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas. La decisión de usar un estimulante en adultos se debe basar en una evaluación muy completa y el diagnóstico debe incluir un deterioro funcional moderado o grave en al menos 2 ámbitos (por ejemplo, el ámbito social, académico y/u ocupacional), que afecte a varios aspectos de la vida de la persona.

## 4.2 Posología y forma de administración

**El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en el tratamiento del TDAH, como un pediatra experto, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra de adultos.**

Screening Pre-tratamiento
En los adultos que comiencen a tomar Concerta, y si lo requiere la práctica nacional, se recomienda la necesidad de comprobar con un cardiólogo la ausencia de contraindicaciones cardiovasculares antes de iniciar el tratamiento.
Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardiaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas co-mórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca/inexplicada y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento (ver secciones 4.3 y 4.4), deben estar documentados en la historia completa.

Control continuo

Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección 4.4).

- El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses;
- La altura, el peso y el apetito de los niños se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento;
- El peso de los adultos se debe registrar con regularidad;
- La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos pre-existentes se debe controlar en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Se debe controlar a los pacientes por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato.

Ajuste de dosis

Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato. El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible. Hay disponible una dosis de 27 mg, para aquellos que quieran prescribir dosis entre 18 mg y 36 mg.

Puede que estén disponibles otras concentraciones de este medicamento u otros medicamentos cuyo principio activo sea metilfenidato.

La dosis se puede ajustar en incrementos de 18 mg. En general, el ajuste de dosis se puede realizar aproximadamente en intervalos semanales.

La dosis máxima diaria de Concerta es 54 mg en niños.
La dosis máxima diaria de Concerta es 72 mg en adultos.

Posología

Niños
*Niños que no han utilizado Metilfenidato:* Concerta puede no estar indicado en todos los niños con TDAH. Para tratar a niños 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 niños que no toman actualmente metilfenidato, o para los que toman estimulantes distintos de metilfenidato, es de 18 mg una vez al día.

Adultos
*Adultos que no han utilizado Metilfenidato:* Concerta puede no estar indicado en todos los adultos con TDAH. Para tratar a adultos 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 adultos 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 60 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 hidrocloruro de liberación inmediata, donde estén disponibles, a Concerta comprimidos de liberación prolongada**

| **Dosis Diaria previa de Metilfenidato Hidrocloruro de liberación inmediata** | **Dosis Recomendada de Concerta comprimidos de liberación prolongada** |
|---|---|
| 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 |
| 20 mg de Metilfenidato tres veces al día | 72 mg una vez al día |

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.

*Utilización a largo plazo (más de 12 meses)*

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) 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. Se recomienda que metilfenidato se suspenda temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en el caso de los niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el medicamento.

*Reducción de la dosis e interrupción del tratamiento*

Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o suspender la administración.

*Poblaciones especiales*

*Pacientes de edad avanzada*

Metilfenidato no se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Concerta no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

*Insuficiencia hepática*

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

*Insuficiencia renal*

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

*Niños menores de 6 años*

Metilfenidato no se debe utilizar en niños menores de 6 años de edad. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Forma de administración

Concerta se administra por vía oral una vez al día por la mañana.
Concerta se puede administrar con o sin alimentos (ver sección 5.2).
Concerta se debe tragar entero con la ayuda de líquidos y no se debe masticar, partir o triturar (ver sección 4.4).

## 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al metilfenidato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Glaucoma
- Feocromocitoma
- Durante el tratamiento con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminooxidasa (MAO) o como mínimo en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos, por el riesgo de una crisis hipertensiva (ver sección 4.5)
- Hipertiroidismo o Tirotoxicosis

- Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, anorexia nerviosa/trastornos de anorexia, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de humor graves, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/borderline

- Diagnóstico o antecedentes de Trastorno bipolar (afectivo) grave y episódico (Tipo I) (que no está bien controlado)

- Trastornos cardiovasculares pre-existentes incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardiaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la disfunción de los canales iónicos)

- Trastornos cerebrovasculares pre-existentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares incluyendo vasculitis o apoplejía

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los pacientes con TDAH y la decisión de usar el fármaco se debe basar en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del paciente. Cuando se considera el tratamiento de los niños, la evaluación de la gravedad y la cronicidad de los síntomas del niño debe estar relacionada con su edad (6-18 años).

Uso a largo plazo (más de 12 meses)

La seguridad y eficacia de la utilización de metilfenidato a largo plazo no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento (niños), peso, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia.

El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) 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. Se recomienda que metilfenidato se suspenda al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en el caso de los niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el fármaco.

Uso en pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Concerta no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

Uso en niños menores de 6 años

Metilfenidato no se debe utilizar en niños menores de 6 años. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Estado cardiovascular

Los pacientes a los que se está considerando administrar un tratamiento con estimulantes deben tener una historia detallada (incluyendo una evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca o inexplicada o arritmia maligna) y un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardiacos y se deben someter a evaluaciones cardiacas especializadas posteriores si los hallazgos iniciales sugieren estos antecedentes o trastornos. Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor opresivo en el pecho, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran un trastorno cardiaco durante el tratamiento con metilfenidato se deben someter a una evaluación cardiaca especializada inmediata.

El análisis de los datos de ensayos clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma frecuente cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mmHg respecto a los del grupo control. También se observaron aumentos en los valores de la presión arterial diastólica y sistólica en los datos de ensayos clínicos de pacientes adultos con TDAH. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes. Por los efectos observados en los datos de ensayos clínicos, no se puede descartar la posibilidad de complicaciones clínicas especialmente cuando el tratamiento en la infancia/adolescencia se continúa en la edad adulta. **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 cardiaca.** Ver sección 4.3 para ver en qué condiciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato.

**Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. La presión sanguínea y el pulso se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y, después, al menos cada 6 meses. Se debe interrumpir metilfenidato en pacientes en tratamiento con un cuadro reiterado de taquicardia, arritmia o aumento de la presión arterial sistólica (> percentil 95), y se debe considerar derivarlos a un cardiólogo.**

La utilización de metilfenidato está contraindicada en ciertos trastornos cardiovasculares pre-existentes, **a menos que se disponga de una recomendación de un especialista cardiaco (ver sección 4.3).**

*Muerte súbita y anomalías cardiacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardiacos graves*

Se ha notificado muerte súbita en pacientes, algunos de los cuales tenían anomalías cardiacas estructurales u otros problemas cardiacos graves asociados al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales. Aunque algunos problemas cardiacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en pacientes con anomalías cardiacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardiaco u otros problemas cardiacos graves que puedan suponer un aumento de la vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante.

Adultos
Se ha notificado muerte súbita, apoplejía e infarto de miocardio en adultos que toman medicamentos estimulantes a la dosis habitual para TDAH. Aunque se desconoce el papel de los estimulantes en estos casos en adultos, estos tiene una mayor probabilidad que los niños de presentar anomalías cardiacas estructurales graves, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, enfermedad de las arterias coronarias u otros problemas cardiacos graves. Generalmente, no se debe tratar a adultos con dichas anomalías con medicamentos estimulantes.

*Mal uso y acontecimientos cardiovasculares*

El mal uso de los estimulantes del sistema nervioso central puede estar asociado con muerte súbita y otros efectos adversos cardiovasculares graves.

Trastornos cerebrovasculares

Ver sección 4.3 para los estados cerebrovasculares en los que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe evaluar en cada visita los signos y síntomas neurológicos de los pacientes con otros factores de riesgo (tales como antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicamentos concomitantes que aumenten la presión sanguínea) después de empezar el tratamiento con metilfenidato.

La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y el resultado inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada del metilfenidato y un rápido inicio de tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar este diagnóstico en cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas neurológicos que encajen con un cuadro de isquemia cerebral durante el tratamiento con metilfenidato. Estos síntomas, pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria.

El tratamiento con metilfenidato no está contraindicado en pacientes con hemiplejia cerebral.

Trastornos psiquiátricos

La co-morbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. Antes del inicio del tratamiento con metilfenidato, se debe examinar al paciente para detectar cualquier trastorno psiquiátrico existente y se deben obtener los antecedentes familiares con respecto a los trastornos psiquiátricos (ver sección 4.2). En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos pre-existentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente.

**El desarrollo o el empeoramiento de los trastornos psiquiátricos se debe controlar en todos los ajustes de dosis y después, al menos cada 6 meses y en todas las visitas; puede ser adecuado interrumpir el tratamiento.**

*Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniáticos pre-existentes*

En pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede empeorar los síntomas de los trastornos de comportamiento y del pensamiento.

*Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maniacos*

La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/táctiles/auditivas y delirios) o maniacos en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía se pueden deber al uso de metilfenidato a las dosis habituales (ver sección 4.8). Si aparecen síntomas maniacos o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con metilfenidato y puede ser adecuado suspender el tratamiento.

*Comportamiento agresivo u hostil*

El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se ha notificado agresividad en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección 4.8). Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta posológica en los pacientes que presenten cambios de comportamiento teniendo en cuenta que un ajuste de dosis superior o inferior puede ser adecuado. Se puede considerar una interrupción del tratamiento.

*Tendencia suicida*

Los pacientes en los que aparezca una ideación o comportamiento suicida durante el tratamiento para el TDAH deben ser evaluados inmediatamente por su médico. Se debe tener en consideración el empeoramiento de un problema psiquiátrico subyacente y una posible relación causal con el tratamiento con metilfenidato. Puede ser necesario tratar un problema psiquiátrico subyacente y se debe valorar una posible interrupción de metilfenidato.

*Tics*

Metilfenidato está asociado a la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se ha notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette (ver sección 4.8). Se deben evaluar los antecedentes familiares y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette debe preceder al uso de metilfenidato. Se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con metilfenidato. **El control se debe hacer en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

*Ansiedad, agitación o tensión*

Se han notificado ansiedad, agitación y tensión en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección 4.8). Metilfenidato también está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión pre-existentes. La ansiedad ha llevado a la interrupción de metilfenidato en algunos pacientes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se debe hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe **controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

*Formas de trastorno bipolar*

Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. **Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba "Trastornos Psiquiátricos" y sección 4.2). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.**

<u>Crecimiento</u>

Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños. Se ha notificado una disminución de peso con el tratamiento con metilfenidato en adultos (ver sección 4.8).

Actualmente no se conocen y se están estudiando los efectos de metilfenidato sobre la altura y peso finales.

**Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato: altura, peso y apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento.** Puede ser necesario interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no crezcan o ganen altura o peso como se espera. El peso se debe controlar con regularidad en los adultos.

<u>Convulsiones</u>

Metilfenidato se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia. Metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones

y sin alteraciones en el EEG. Si aumenta la frecuencia de las convulsiones o aparecen convulsiones por primera vez, metilfenidato se debe suspender.

Priapismo

Se han notificado erecciones prolongadas y dolorosas asociadas al uso de medicamentos con metilfenidato, relacionadas de forma principal con un cambio en la pauta de tratamiento con metilfenidato. Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir al médico de forma inmediata.

Uso con medicamentos serotoninérgicos

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Se debe interrumpir el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

Abuso, mal uso y tráfico

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por el riesgo de abuso, mal uso o tráfico de metilfenidato.

Metilfenidato se debe utilizar con precaución en pacientes con dependencia conocida a drogas o alcohol por un riesgo potencial de abuso, mal uso o tráfico.

El abuso crónico de metilfenidato puede producir una tolerancia importante y dependencia psicológica, con distintos grados de conducta anormal. Se pueden producir episodios claramente psicóticos, especialmente con el abuso por vía parenteral.

Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta de oposicionista-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar co-mórbidos), antes o durante el abuso de sustancias cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes se pueden aumentar la dosis por su propia iniciativa.

Para algunos pacientes con alto riesgo de abuso de sustancias, metilfenidato u otros estimulantes pueden no ser adecuados y habrá que valorar un tratamiento con medicamentos no estimulantes.

Retirada

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, ya que esto puede desenmascarar una depresión así como hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar seguimiento a largo plazo.

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo ya que puede aparecer una depresión grave.

Fatiga

Metilfenidato no se debe utilizar para la prevención o el tratamiento de los estados de fatiga normales.

Excipientes de Concerta

Este medicamento contiene lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Elección de la formulación de metilfenidato

La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato, debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto.

Dopaje

Este medicamento contiene metilfenidato que puede inducir un falso positivo por anfetaminas en las pruebas de laboratorio, especialmente en el test de inmunoensayo. Los deportistas deben ser conscientes de que este medicamento puede dar un resultado positivo en los controles "antidopaje".

Insuficiencia renal o hepática

Se carece de experiencia en el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Efectos hematológicos

La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. En caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluyendo aquellas que indiquen trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Potencial para causar obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de Concerta es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no se debe administrar 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 notificado 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 se debe utilizar en pacientes que puedan tragar el comprimido entero. Se debe informar a los pacientes de que deben tragar el comprimido de Concerta 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 fármaco a una velocidad controlada. La cubierta del comprimido se elimina del organismo; los pacientes no se deben preocupar si ocasionalmente observan en las heces algo parecido a un comprimido.

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

Interacción farmacocinética

Se desconoce la influencia de metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se administran concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros fármacos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho.

Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros D- y L- de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Sin embargo, se han notificado casos que indican que metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivantes (por ejemplo, el fenobarbital, la fenitoína o la

primidona) y algunos antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

Interacciones farmacodinámicas

*Fármacos antihipertensivos*

Metilfenidato puede disminuir la eficacia de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión.

*Uso con fármacos que aumentan la presión sanguínea*

Se recomienda precaución al tratar con metilfenidato a pacientes que utilizan cualquier medicamento que también aumente la presión sanguínea (ver también los apartados de estados cardiovascular y cerebrovascular de la sección 4.4).

Metilfenidato está contraindicado en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO (ver sección 4.3), por el riesgo de una crisis hipertensiva.

*Uso con alcohol*

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los medicamentos psicoactivos, como metilfenidato. Los datos *in vitro* indican que las concentraciones de alcohol superiores al 10 % aumentan la liberación acumulada de metilfenidato hidrocloruro de los comprimidos de Concerta. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo sobre la exposición al metilfenidato hidrocloruro tras la ingestión oral de Concerta junto con alcohol. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento.

*Uso con medicamentos serotoninérgicos*

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico (ver sección 4.4). Se debe interrumpir el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

*Uso con anestésicos halogenados*

Hay un riesgo de aumento repentino de presión sanguínea y frecuencia cardiaca durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento con metilfenidato no se debería usar en el día de la cirugía.

*Uso con agonistas alfa$_2$ de acción central (por ejemplo, clonidina)*

Se han notificado acontecimientos adversos graves, incluida la muerte súbita, con el uso concomitante de metilfenidato y clonidina. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad a largo plazo del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa$_2$ de acción central.

*Uso con fármacos dopaminérgicos*

Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con fármacos dopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos. Dado que una de las principales acciones de metilfenidato es aumentar los niveles extracelulares de dopamina, metilfenidato se puede asociar con interacciones farmacodinámicas cuando se administra concomitantemente con agonistas dopaminérgicos directos e indirectos (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas dopaminérgicos incluyendo antipsicóticos.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos de un estudio de cohorte, con un total aproximado de 3 400 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas totales. Se observó un pequeño aumento en la aparición de malformaciones cardiacas (riesgo relativo ajustado combinado, 1,3; IC del 95 %, 1,0-1,6), correspondiente a 3 lactantes más nacidos con malformaciones cardiacas congénitas por cada 1 000 mujeres que reciben metilfenidato durante el primer trimestre del embarazo, comparado con embarazos no expuestos.

Se han notificado casos de toxicidad cardiorrespiratoria neonatal, específicamente taquicardia fetal y distrés respiratorio a través de notificaciones espontáneas.

Los estudios en animales solo mostraron evidencias de toxicidad reproductiva a dosis tóxicas maternas (ver sección 5.3).

No se recomienda la utilización de metilfenidato durante el embarazo a menos que se haya tomado una decisión clínica que suponga que retrasar el tratamiento puede suponer un riesgo mayor para el embarazo.

Lactancia

El metilfenidato es excretado en la leche materna. En base a los informes de las muestras de leche materna de cinco madres, las concentraciones de metilfenidato que se encuentran en la leche materna resultaron en dosis infantiles de 0,16% a 0,7% respecto a la dosis materna ajustada por peso, y de la leche al plasma materno se encuentra una proporción de entre 1,1 y 2,7.

Hay una notificación de un niño que sufrió una disminución de peso inespecífica durante el periodo de exposición pero se recuperó y ganó peso después de que su madre dejara el tratamiento con metilfenidato. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

Se debe decidir, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer, si interrumpir la lactancia o interrumpir/ abstenerse del tratamiento con metilfenidato.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de metilfenidato en la fertilidad en humanos. No se observaron efectos relevantes en los estudios pre-clínicos.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Metilfenidato puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales incluyendo dificultades de acomodación, diplopía y visión borrosa. Puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y se les debe aconsejar que si se ven afectados por ellos, deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en niños, adolescentes y adultos y notificaciones espontáneas post-comercialización de Concerta y los que se han notificado con otras formulaciones de hidrocloruro de metilfenidato. Si las frecuencias de las reacciones adversas de Concerta y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos.

Estimación de frecuencias:

| | |
|---|---|
| muy frecuente | (≥ 1/10) |
| frecuente | (≥ 1/100 a < 1/10) |
| poco frecuente | (≥ 1/1 000 a < 1/100) |
| rara | (≥ 1/10 000 a < 1/1 000) |
| muy rara | (< 1/10 000) |
| no conocida | (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). |

| Sistema de Clasificación de Órganos | Reacción adversa | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Frecuencia | | | | | |
| | **Muy frecuente** | **Frecuente** | **Poco frecuente** | **Rara** | **Muy rara** | **No conocida** |
| **Infecciones e infestaciones** | | Nasofarin-gitis, Infección de la parte alta del tracto respiratorio[#], Sinusitis[#] | | | | |
| **Trastornos del sistema linfático y sanguíneo** | | | | | Anemia[†], Leucopenia[†], Trombocito-penia, Púrpura trombocito-pénica | Pancitopenia |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | | | Reacciones de hipersensi-bilidad tales como angioede-ma, Reacciones anafilácti-cas, Inflamación auricular, Enfermedad bullar, Enfermedad exfoliativa, Urticaria, Prurito, Picores y Erupciones | | | |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición*** | | Anorexia, Disminu-ción del apetito[†], Reducción moderada en el aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños* | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos psiquiátricos*** | Insomnio, Nerviosismo | Labilidad emocional, Agresividad*, Agitación*, Ansiedad*†, Depresión*#, Irritabilidad, Comportamiento anormal, Cambios de humor, Tics*, Insomnio inicial#, Comportamiento depresivo#, Disminución de la libido#, Tensión#, Bruxismo^, Ataque de pánico# | Trastornos Psicóticos*, Alucinación auditiva, visual y táctil*, Enfado, Ideación suicida*, Humor alterado, Intranquilidad†, Tristeza, Empeoramiento de tics preexistentes del Síndrome de Tourette*, Logorrea, Hipervigilancia, Trastornos del sueño | Manía*† Desorientación, Trastornos de la libido, Estado de confusión† | Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado)*†, Humor depresivo transitorio*, Pensamientos anormales, Apatía†, Comportamientos repetitivos, Prestar excesiva atención | Delirios*†, Trastornos del pensamiento*, Dependencia. Se han descrito casos de abuso y dependencia, con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Cefalea | Mareos, Discinesia, Hiperactividad psicomotora, Somnolencia, Parestesia#, Cefalea tensional# | Sedación, Temblor†, Letargia# | | Convulsión, Movimientos coreoatetoides, Déficit neurológico isquémico reversible, Síndrome neuroléptico maligno (SNM; Las notificaciones estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos, así que el papel de metilfenidato no está claro). | Trastornos cerebrovasculares*† (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), Convulsión del Gran Mal*, Migraña†, Disfemia |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos de la visión** | | Trastorno en la acomoda-ción[#] | Visión borrosa[†], Sequedad ocular[#] | Dificultades de acomoda-ción visual, Discapaci-dad visual, Diplopía | | Midriasis |
| **Trastornos del oído y del laberinto** | | Vértigo[#] | | | | |
| **Trastornos cardiacos*** | | Arritmia, Taquicar-dia, Palpitacio-nes | Dolor en el pecho | Angina de pecho | Parada cardiaca, Infarto de miocardio | Taquicardia supraventricular, Bradicardia, Extrasístoles ventriculares[†], Extrasístoles[†] |
| **Trastornos vasculares*** | | Hiperten-sión | Sofoco[#] | | Arteritis cerebral y/o oclusión, Sensación de frío[†], Fenómeno de Raynaud | |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | | Tos, Dolor orofaríngeo | Disnea[†] | | | Epistaxis |
| **Trastornos gastrointesti-nales** | | Dolor en la parte superior abdominal, Diarrea, Nausea[†], Malestar abdominal, Vómito, Boca seca[†], Dispepsia[#] | Estreñi-miento[†] | | | |
| **Trastornos hepatobiliares** | | Aumento de la alanino aminotrans ferasa[#] | Aumento de las enzimas hepáticas | | Función hepática anormal, incluyendo fallo hepático agudo y coma hepático, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de bilirrubina en sangre[†] | |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | | Alopecia, Picor, Erupción, Urticaria, Hiper-hidrosis[†] | Angio-edema, Enfermedad bullar, Trastorno exfoliativo | Erupción macular, Eritema | Eritema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Erupción cutánea recurrente | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos musculoesquelé-ticos y del tejido conjuntivo** | | Artralgia, Tensión muscular[#], Espasmos musculares[#] | Mialgia[†], Tensión muscular | | Calambres musculares | Trismus[^] |
| **Trastornos renales y urinarios** | | | Hematuria, Polaquiuria | | | Incontinencia |
| **Trastornos del sistema reproductor y del pecho** | | Disfunción eréctil[#] | | Ginecomas-tia | | Priapismo*, Aumento de las erecciones*,Erec ciones prolongadas* |
| **Trastornos generales y en el lugar de la administración** | | Pirexia, Retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*, Fatiga[†], Irritabilidad [#], Sensación de nerviosismo [#], Astenia[#], Sed[#] | Dolor de pecho | | Muerte cardiaca súbita* | Malestar torácico[†], Hiperpirexia |
| **Exploraciones complementa-rias** | | Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardiaco (general-mente aumento)*, Disminu-ción de peso* | Murmullo cardiaco* | | Disminución del recuento plaquetario, Recuento de glóbulos blancos anormal | |

*Ver sección 4.4

[#]Frecuencia obtenida a partir de los ensayos clínicos llevados a cabo en adultos y no en niños o adolescentes; también puede ser relevante en niños y adolescentes.

[†]Reacción adversa al medicamento de ensayos clínicos en pacientes adultos que se notificó con mayor frecuencia que en niños y adolescentes.

[^]Según la frecuencia calculada en estudios de TDAH en adultos (no se notificaron casos en estudios pediátricos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

## 4.9 Sobredosis

Cuando se trata a pacientes con sobredosis, se debe tener en cuenta el retraso en la liberación de metilfenidato procedente de las formulaciones cuya acción es de duración prolongada.

Signos y síntomas

La sobredosis aguda, debida fundamentalmente a la sobreestimulación de los sistemas nervioso central y simpaticomimético, puede provocar vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, calambres musculares, convulsiones (pueden ir seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudoración, rubor, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardiacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las mucosas.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para la sobredosis de metilfenidato.

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. La eficacia del lavado gástrico no ha sido establecida.

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 metilfenidato.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El hidrocloruro 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.

Eficacia clínica y seguridad

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

Los estudios clínicos en pacientes pediátricos muestran que los efectos de Concerta se mantienen hasta 12 horas después de la administración cuando se toma el medicamento una vez al día por la mañana.

Adultos
Se demostró eficacia a corto plazo con Concerta en un rango de dosis de 18 a 72 mg/día. En cinco estudios doble ciego, controlados con placebo, de 5 a 13 semanas de duración, se evaluaron mil quinientos veintitrés (1 523) adultos con TDAH con edades comprendidas entre 18 y 65 años. Concerta se evaluó en 2 estudios de dosis fija y 3 estudios de dosis flexible, utilizando instrumentos basados en el DSM-IV para la evaluación de la gravedad de los síntomas del TDAH en adultos. En dos estudios de dosis fija, las Escalas de evaluación del TDAH en adultos de Conner (CAARS) mostraron que las puntuaciones totales de los síntomas del TDAH disminuyeron, lo que indica una mejora de la gravedad de los síntomas del TDAH, desde la situación basal hasta el momento final de la fase de doble ciego. En un estudio de dosis fija, todos los niveles de dosis de Concerta mostraron un mayor control de los síntomas clínicamente significativo ($p < 0,05$ para todos los niveles de dosis), en comparación con placebo, medido por una reducción de la puntuación total de CAARS. En el segundo estudio de dosis fija, Concerta 72 mg/día, pero no Concerta 54 mg/día, demostró ser estadísticamente

significativo en comparación con placebo en la reducción de la puntuación total de los síntomas del TDAH CAARS desde la situación basal hasta el momento final de la fase de doble ciego en los pacientes adultos con TDAH (valor de p 0,0024).

En dos estudios de dosis flexible, los cambios medios por MC con respecto a la situación basal en la puntuación total de la Escala de evaluación de los síntomas del TDAH en adultos del investigador (AISRS) en el momento final fueron estadísticamente significativos (Estudio 1: p = 0,012; Estudio 2: p < 0,001) para el tratamiento con la dosis final de Concerta en comparación con placebo (Estudio 1: -10,6 para Concerta frente a -6,8 para el placebo; Estudio 2: -16,9 para Concerta frente a -12,0 para placebo). En el tercer estudio de dosis flexible (Estudio 3), Concerta mostró un mayor control de los síntomas clínicamente significativo (p < 0,0001) en comparación con placebo, medido por una reducción de la puntuación total de CAARS. El cambio medio por MC de las puntuaciones totales de los síntomas del TDAH CAARS-O:SV en la visita final (semana 8) con respecto a la situación basal fue de -10,9 en el grupo de Concerta y de -6,9 en el grupo de placebo (basado en la población IDT).

En el estudio 2 de dosis flexible, la mejora de las puntuaciones totales de la AISRS fue estadísticamente significativamente mayor en el grupo de Concerta que en el grupo del placebo (p = 0,0037). La diferencia media por MC (IC del 95 %) con respecto al placebo fue de -5,3 (-8,9, -1,7). En el estudio 3 de dosis flexible, la mejora de las puntuaciones de CAARS-O:SV fue estadísticamente significativamente mayor en el grupo de Concerta que en el grupo del placebo (p = 0,0063). La diferencia media por MC (IC del 95%) con respecto al placebo fue de -3,9 (-6,6, -1,1).

Los adultos tratados con Concerta en cuatro estudios abiertos a largo plazo durante 6 a 12 meses mostraron una mejora en todos los criterios de valoración de la eficacia evaluados, lo que indica efectos estables a lo largo del tiempo en la reducción de los síntomas del TDAH. En un estudio abierto en un entorno comunitario, el tratamiento con Concerta durante un máximo de 9 meses mostró una mejora con respecto a los valores basales en la evaluación global media de las puntuaciones de eficacia tanto por parte del paciente como del investigador. En un segundo estudio, en el que adultos con TDAH recibieron Concerta durante un máximo de 1 año con una dosis final media de 67,4 mg/día, se observaron mejoras clínicamente significativas con respecto a la situación basal en las puntuaciones totales de la AISRS, con un cambio medio de -18,7 en la visita final. En un tercer estudio a largo plazo de 48 semanas, los adultos con TDAH que recibieron Concerta con una dosis final media de 46,6 mg/día mostraron un cambio con respecto a la situación basal en la puntuación total media de CAARS de los síntomas del TDAH según DSM-IV de -17,2 en el momento final. En el cuarto estudio, Concerta se evaluó en un estudio abierto de 52 semanas en pacientes que habían completado previamente un ensayo controlado con placebo a corto plazo y una extensión abierta a corto plazo. Los adultos con TDAH que recibieron Concerta con una dosis final media de 53,8 mg/día mostraron efectos estables a lo largo del tiempo en la reducción de los síntomas del TDAH. Las CAARS calificadas por el investigador mejoraron durante toda la fase abierta y fueron más bajas en el momento final (disminución media de 1,9 con respecto a la situación basal).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Metilfenidato se absorbe rápidamente. Tras la administración oral de Concerta a adultos, se disuelve la cubierta del 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 de 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 ± 1,0 (ng/ml), $T_{max}$ 6,8 ± 1,8 (h), $AUC_{inf}$ 41,8 ± 13,9 (ng.h/ml) y $t_{½}$ 3,5 ± 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 $t_{½}$ 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 a 72 mg/día a adultos, los valores de $C_{max}$ y $AUC_{inf}$ de 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 de 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 aproximadamente un 15%. El volumen aparente de distribución de metilfenidato es aproximadamente de 13 litros/kg.

Biotransformación

En el hombre, 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 de metilfenidato administrado tres veces al día. El metabolismo con la administración única y reiterada una vez al día de Concerta es similar.

Eliminación

La vida media de eliminación de 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 $AUC_{inf}$ 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 $AUC_{inf}$ 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±SD): $C_{max}$ 6,0 ± 1,3; 11,3 ± 2,6 y 15,0 ± 3,8 ng/ml, respectivamente, $T_{max}$ 9,4 ± 0,02; 8,1 ± 1,1; 9,1 ± 2,5 h, respectivamente y $AUC_{0-11,5}$ 50,4 ± 7,8; 87,7 ± 18,2; 121,5 ± 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, 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 de 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

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad *in vivo* en ratas y ratones, se observó un aumento de tumores hepáticos malignos solo en ratones machos. No se conoce la trascendencia de estos hallazgos en humanos.

Metilfenidato no afectó al rendimiento reproductor ni a la fertilidad en múltiplos bajos de la dosis terapéutica.

Embarazo-desarrollo embrional/fetal

Metilfenidato no se considera teratogénico en ratas y conejos. Dosis del medicamento que mostraron efectos tóxicos en ratas preñadas, produjeron toxicidad fetal (es decir, pérdida total de las camadas).

## 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 procede.

### 6.3 Periodo de validez

2 años

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el frasco 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 bolsitas de desecante de silica gel.

Contiene 28 o 30 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Presentación y precios**
CONCERTA 27 mg comprimidos de liberación prolongada, 30 comprimidos: PVL: 10,33€; PVP: 15,51€; PVP IVA: 16,13€

**Condiciones de prescripción y dispensación**
Con receta médica. Aportación Normal.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

## 8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.988

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Julio 2008

Fecha de la última renovación: 12 de septiembre de 2012

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Concerta 36 mg comprimidos de liberación prolongada.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido de liberación prolongada contiene 36 mg de metilfenidato hidrocloruro.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 16,7 mg de lactosa.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.
Comprimido blanco con forma de cápsula, con "alza 36" impreso por un lado con tinta negra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Trastorno por Déficit de Atención/ Hiperactividad (TDAH)

Concerta está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del Trastorno por Déficit de Atención - Hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años y adultos cuando otras medidas, por sí mismas, han demostrado ser insuficientes.
**El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en el tratamiento del TDAH, como un pediatra experto, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra de adultos.**

Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en niños

El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con los criterios DSM actuales o las directrices de la CIE y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. Es conveniente la confirmación por parte de un tercero y no se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas.

Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Para un diagnóstico adecuado es necesario recurrir a la psicología clínica y especializada, y a los recursos sociales y educativos.

Un programa de tratamiento integral generalmente incluye tanto medidas psicológicas, educativas y sociales como farmacoterapia y pretende estabilizar a los niños que padecen un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir historia crónica de dificultad para prestar atención, fácilmente distraíbles, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad de moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. La capacidad de aprendizaje puede o no deteriorarse.

El tratamiento con metilfenidato no está indicado para todos los niños con TDAH y la decisión de usar el fármaco debe estar basada en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad.

Una ubicación educativa apropiada es esencial, y suele ser necesaria la intervención psicosocial. Cuando otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes, la decisión de prescribir un estimulante debe estar basada en una rigurosa evaluación de la gravedad de los síntomas del niño. La

utilización de metilfenidato siempre se debe hacer de esta manera de acuerdo a la indicación autorizada y de acuerdo a las directrices de prescripción y diagnóstico.

Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en adultos

El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con los criterios DSM actuales o las directrices de la CIE 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. Los adultos con TDAH presentan patrones sintomáticos que se caracterizan por inquietud, impaciencia y falta de atención. Los síntomas como la hiperactividad tienden a disminuir con la edad, posiblemente debido a la adaptación, desarrollo neurológico y automedicación. Los síntomas de falta de atención son más notables y tienen mayor impacto en los adultos con TDAH. El diagnóstico en adultos debe incluir una entrevista estructurada con el paciente para determinar los síntomas actuales. Se requiere la existencia previa de TDAH en la infancia y se debe determinar de forma retrospectiva (mediante la historia clínica del paciente o, si no está disponible, mediante instrumentos/entrevistas adecuados y estructurados). Es conveniente la confirmación por parte de un tercero y no se debe iniciar el tratamiento si no hay certeza de la existencia de síntomas de TDAH en la infancia. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas. La decisión de usar un estimulante en adultos se debe basar en una evaluación muy completa y el diagnóstico debe incluir un deterioro funcional moderado o grave en al menos 2 ámbitos (por ejemplo, el ámbito social, académico y/u ocupacional), que afecte a varios aspectos de la vida de la persona.

## 4.2 Posología y forma de administración

**El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en el tratamiento del TDAH, como un pediatra experto, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra de adultos.**

Screening Pre-tratamiento
En los adultos que comiencen a tomar Concerta, y si lo requiere la práctica nacional, se recomienda la necesidad de comprobar con un cardiólogo la ausencia de contraindicaciones cardiovasculares antes de iniciar el tratamiento.
Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardiaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas co-mórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca/inexplicada y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento (ver secciones 4.3 y 4.4), deben estar documentados en la historia completa.

Control continuo

Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección 4.4).

- El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses;
- La altura, el peso y el apetito de los niños se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento;
- El peso de los adultos se debe registrar con regularidad;
- La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos pre-existentes se debe controlar en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Se debe controlar a los pacientes por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato.

Ajuste de dosis

Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato. El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible. Hay disponible una dosis de 27 mg, para aquellos que quieran prescribir dosis entre 18 mg y 36 mg.

Puede que estén disponibles otras concentraciones de este medicamento u otros medicamentos cuyo principio activo sea metilfenidato.

La dosis se puede ajustar en incrementos de 18 mg. En general, el ajuste de dosis se puede realizar aproximadamente en intervalos semanales.

La dosis máxima diaria de Concerta es 54 mg en niños.
La dosis máxima diaria de Concerta es 72 mg en adultos.

Posología

Niños
*Niños que no han utilizado Metilfenidato:* Concerta puede no estar indicado en todos los niños con TDAH. Para tratar a niños 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 niños que no toman actualmente metilfenidato, o para los que toman estimulantes distintos de metilfenidato, es de 18 mg una vez al día.

Adultos
*Adultos que no han utilizado Metilfenidato:* Concerta puede no estar indicado en todos los adultos con TDAH. Para tratar a adultos 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 adultos 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 60 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 hidrocloruro de liberación inmediata, donde estén disponibles, a Concerta comprimidos de liberación prolongada**

| **Dosis Diaria previa de Metilfenidato Hidrocloruro de liberación inmediata** | **Dosis Recomendada de Concerta comprimidos de liberación prolongada** |
|---|---|
| 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 |
| 20 mg de Metilfenidato tres veces al día | 72 mg una vez al día |

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.

*Utilización a largo plazo (más de 12 meses)*

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) 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. Se recomienda que metilfenidato se suspenda temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en el caso de los niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el medicamento.

*Reducción de la dosis e interrupción del tratamiento*

Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o suspender la administración.

*Poblaciones especiales*

*Pacientes de edad avanzada*

Metilfenidato no se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Concerta no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

*Insuficiencia hepática*

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

*Insuficiencia renal*

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

*Niños menores de 6 años*

Metilfenidato no se debe utilizar en niños menores de 6 años de edad. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Forma de administración

Concerta se administra por vía oral una vez al día por la mañana.
Concerta se puede administrar con o sin alimentos (ver sección 5.2).
Concerta se debe tragar entero con la ayuda de líquidos y no se debe masticar, partir o triturar (ver sección 4.4).

## 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al metilfenidato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Glaucoma
- Feocromocitoma
- Durante el tratamiento con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminooxidasa (MAO) o como mínimo en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos, por el riesgo de una crisis hipertensiva (ver sección 4.5)

- Hipertiroidismo o Tirotoxicosis

- Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, anorexia nerviosa/trastornos de anorexia, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de humor graves, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/borderline

- Diagnóstico o antecedentes de Trastorno bipolar (afectivo) grave y episódico (Tipo I) (que no está bien controlado)

- Trastornos cardiovasculares pre-existentes incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardiaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la disfunción de los canales iónicos)

- Trastornos cerebrovasculares pre-existentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares incluyendo vasculitis o apoplejía

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los pacientes con TDAH y la decisión de usar el fármaco se debe basar en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del paciente. Cuando se considera el tratamiento de los niños, la evaluación de la gravedad y la cronicidad de los síntomas del niño debe estar relacionada con su edad (6-18 años).

Uso a largo plazo (más de 12 meses)

La seguridad y eficacia de la utilización de metilfenidato a largo plazo no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento (niños), peso, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia.

El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) 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. Se recomienda que metilfenidato se suspenda al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en el caso de los niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el fármaco.

Uso en pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Concerta no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

Uso en niños menores de 6 años

Metilfenidato no se debe utilizar en niños menores de 6 años. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Estado cardiovascular

Los pacientes a los que se está considerando administrar un tratamiento con estimulantes deben tener una historia detallada (incluyendo una evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca o inexplicada o arritmia maligna) y un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardiacos y se deben someter a evaluaciones cardiacas especializadas posteriores si los hallazgos iniciales sugieren estos antecedentes o trastornos. Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor opresivo en el pecho, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran un trastorno cardiaco durante el tratamiento con metilfenidato se deben someter a una evaluación cardiaca especializada inmediata.

El análisis de los datos de ensayos clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma frecuente cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mmHg respecto a los del grupo control. También se observaron aumentos en los valores de la presión arterial diastólica y sistólica en los datos de ensayos clínicos de pacientes adultos con TDAH. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes. Por los efectos observados en los datos de ensayos clínicos, no se puede descartar la posibilidad de complicaciones clínicas especialmente cuando el tratamiento en la infancia/adolescencia se continúa en la edad adulta. **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 cardiaca.** Ver sección 4.3 para ver en qué condiciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato.

**Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. La presión sanguínea y el pulso se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y, después, al menos cada 6 meses. Se debe interrumpir metilfenidato en pacientes en tratamiento con un cuadro reiterado de taquicardia, arritmia o aumento de la presión arterial sistólica (> percentil 95), y se debe considerar derivarlos a un cardiólogo.**

La utilización de metilfenidato está contraindicada en ciertos trastornos cardiovasculares pre-existentes, **a menos que se disponga de una recomendación de un especialista cardiaco (ver sección 4.3).**

*Muerte súbita y anomalías cardiacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardiacos graves*

Se ha notificado muerte súbita en pacientes, algunos de los cuales tenían anomalías cardiacas estructurales u otros problemas cardiacos graves asociados al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales. Aunque algunos problemas cardiacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en pacientes con anomalías cardiacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardiaco u otros problemas cardiacos graves que puedan suponer un aumento de la vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante.

Adultos
Se ha notificado muerte súbita, apoplejía e infarto de miocardio en adultos que toman medicamentos estimulantes a la dosis habitual para TDAH. Aunque se desconoce el papel de los estimulantes en estos casos en adultos, estos tiene una mayor probabilidad que los niños de presentar anomalías cardiacas estructurales graves, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, enfermedad de las arterias coronarias u otros problemas cardiacos graves. Generalmente, no se debe tratar a adultos con dichas anomalías con medicamentos estimulantes.

*Mal uso y acontecimientos cardiovasculares*

El mal uso de los estimulantes del sistema nervioso central puede estar asociado con muerte súbita y otros efectos adversos cardiovasculares graves.

Trastornos cerebrovasculares

Ver sección 4.3 para los estados cerebrovasculares en los que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe evaluar en cada visita los signos y síntomas neurológicos de los pacientes con otros factores de riesgo (tales como antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicamentos concomitantes que aumenten la presión sanguínea) después de empezar el tratamiento con metilfenidato.

La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y el resultado inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada del metilfenidato y un rápido inicio de tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar este diagnóstico en cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas neurológicos que encajen con un cuadro de isquemia cerebral durante el tratamiento con metilfenidato. Estos síntomas, pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria.

El tratamiento con metilfenidato no está contraindicado en pacientes con hemiplejia cerebral.

Trastornos psiquiátricos

La co-morbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. Antes del inicio del tratamiento con metilfenidato, se debe examinar al paciente para detectar cualquier trastorno psiquiátrico existente y se deben obtener los antecedentes familiares con respecto a los trastornos psiquiátricos (ver sección 4.2). En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos pre-existentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente.

**El desarrollo o el empeoramiento de los trastornos psiquiátricos se debe controlar en todos los ajustes de dosis y después, al menos cada 6 meses y en todas las visitas; puede ser adecuado interrumpir el tratamiento.**

*Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniáticos pre-existentes*

En pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede empeorar los síntomas de los trastornos de comportamiento y del pensamiento.

*Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maniacos*

La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/táctiles/auditivas y delirios) o maniacos en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía se pueden deber al uso de metilfenidato a las dosis habituales (ver sección 4.8). Si aparecen síntomas maniacos o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con metilfenidato y puede ser adecuado suspender el tratamiento.

*Comportamiento agresivo u hostil*

El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se ha notificado agresividad en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección 4.8). Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta posológica en los pacientes que presenten cambios de comportamiento teniendo en cuenta que

un ajuste de dosis superior o inferior puede ser adecuado. Se puede considerar una interrupción del tratamiento.

*Tendencia suicida*

Los pacientes en los que aparezca una ideación o comportamiento suicida durante el tratamiento para el TDAH deben ser evaluados inmediatamente por su médico. Se debe tener en consideración el empeoramiento de un problema psiquiátrico subyacente y una posible relación causal con el tratamiento con metilfenidato. Puede ser necesario tratar un problema psiquiátrico subyacente y se debe valorar una posible interrupción de metilfenidato.

*Tics*

Metilfenidato está asociado a la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se ha notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette (ver sección 4.8). Se deben evaluar los antecedentes familiares y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette debe preceder al uso de metilfenidato. Se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con metilfenidato. **El control se debe hacer en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

*Ansiedad, agitación o tensión*

Se han notificado ansiedad, agitación y tensión en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección 4.8). Metilfenidato también está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión pre-existentes. La ansiedad ha llevado a la interrupción de metilfenidato en algunos pacientes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se debe hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe **controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

*Formas de trastorno bipolar*

Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. **Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba "Trastornos Psiquiátricos" y sección 4.2). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.**

<u>Crecimiento</u>

Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños. Se ha notificado una disminución de peso con el tratamiento con metilfenidato en adultos (ver sección 4.8).

Actualmente no se conocen y se están estudiando los efectos de metilfenidato sobre la altura y peso finales.

**Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato: altura, peso y apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento.** Puede ser necesario interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no crezcan o ganen altura o peso como se espera. El peso se debe controlar con regularidad en los adultos.

Convulsiones

Metilfenidato se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia. Metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin alteraciones en el EEG. Si aumenta la frecuencia de las convulsiones o aparecen convulsiones por primera vez, metilfenidato se debe suspender.

Priapismo

Se han notificado erecciones prolongadas y dolorosas asociadas al uso de medicamentos con metilfenidato, relacionadas de forma principal con un cambio en la pauta de tratamiento con metilfenidato. Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir al médico de forma inmediata.

Uso con medicamentos serotoninérgicos

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Se debe interrumpir el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

Abuso, mal uso y tráfico

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por el riesgo de abuso, mal uso o tráfico de metilfenidato.

Metilfenidato se debe utilizar con precaución en pacientes con dependencia conocida a drogas o alcohol por un riesgo potencial de abuso, mal uso o tráfico.

El abuso crónico de metilfenidato puede producir una tolerancia importante y dependencia psicológica, con distintos grados de conducta anormal. Se pueden producir episodios claramente psicóticos, especialmente con el abuso por vía parenteral.

Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta de oposicionista-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar co-mórbidos), antes o durante el abuso de sustancias cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes se pueden aumentar la dosis por su propia iniciativa.

Para algunos pacientes con alto riesgo de abuso de sustancias, metilfenidato u otros estimulantes pueden no ser adecuados y habrá que valorar un tratamiento con medicamentos no estimulantes.

Retirada

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, ya que esto puede desenmascarar una depresión así como hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar seguimiento a largo plazo.

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo ya que puede aparecer una depresión grave.

Fatiga

Metilfenidato no se debe utilizar para la prevención o el tratamiento de los estados de fatiga normales.

Excipientes de Concerta

Este medicamento contiene lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Elección de la formulación de metilfenidato

La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato, debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto.

Dopaje

Este medicamento contiene metilfenidato que puede inducir un falso positivo por anfetaminas en las pruebas de laboratorio, especialmente en el test de inmunoensayo. Los deportistas deben ser conscientes de que este medicamento puede dar un resultado positivo en los controles "antidopaje".

Insuficiencia renal o hepática

Se carece de experiencia en el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Efectos hematológicos

La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. En caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluyendo aquellas que indiquen trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Potencial para causar obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de Concerta es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no se debe administrar 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 notificado 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 se debe utilizar en pacientes que puedan tragar el comprimido entero. Se debe informar a los pacientes de que deben tragar el comprimido de Concerta 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 fármaco a una velocidad controlada. La cubierta del comprimido se elimina del organismo; los pacientes no se deben preocupar si ocasionalmente observan en las heces algo parecido a un comprimido.

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

Interacción farmacocinética

Se desconoce la influencia de metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se administran concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros fármacos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho.

Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros D- y L- de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Sin embargo, se han notificado casos que indican que metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivantes (por ejemplo, el fenobarbital, la fenitoína o la primidona) y algunos antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

Interacciones farmacodinámicas

*Fármacos antihipertensivos*

Metilfenidato puede disminuir la eficacia de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión.

*Uso con fármacos que aumentan la presión sanguínea*

Se recomienda precaución al tratar con metilfenidato a pacientes que utilizan cualquier medicamento que también aumente la presión sanguínea (ver también los apartados de estados cardiovascular y cerebrovascular de la sección 4.4).

Metilfenidato está contraindicado en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO (ver sección 4.3), por el riesgo de una crisis hipertensiva.

*Uso con alcohol*

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los medicamentos psicoactivos, como metilfenidato. Los datos *in vitro* indican que las concentraciones de alcohol superiores al 10 % aumentan la liberación acumulada de metilfenidato hidrocloruro de los comprimidos de Concerta. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo sobre la exposición al metilfenidato hidrocloruro tras la ingestión oral de Concerta junto con alcohol. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento.

*Uso con medicamentos serotoninérgicos*

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico (ver sección 4.4). Se debe interrumpir el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

*Uso con anestésicos halogenados*

Hay un riesgo de aumento repentino de presión sanguínea y frecuencia cardiaca durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento con metilfenidato no se debería usar en el día de la cirugía.

*Uso con agonistas alfa$_2$ de acción central (por ejemplo, clonidina)*

Se han notificado acontecimientos adversos graves, incluida la muerte súbita, con el uso concomitante de metilfenidato y clonidina. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad a largo plazo del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa$_2$ de acción central.

*Uso con fármacos dopaminérgicos*

Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con fármacos dopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos. Dado que una de las principales acciones de metilfenidato es aumentar los niveles extracelulares de dopamina, metilfenidato se puede asociar con interacciones farmacodinámicas cuando se administra concomitantemente con agonistas dopaminérgicos directos e indirectos (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas dopaminérgicos incluyendo antipsicóticos.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos de un estudio de cohorte, con un total aproximado de 3 400 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas totales. Se observó un pequeño aumento en la aparición de malformaciones cardiacas (riesgo relativo ajustado combinado, 1,3; IC del 95 %, 1,0-1,6), correspondiente a 3 lactantes más nacidos con malformaciones cardiacas congénitas por cada 1 000 mujeres que reciben metilfenidato durante el primer trimestre del embarazo, comparado con embarazos no expuestos.

Se han notificado casos de toxicidad cardiorrespiratoria neonatal, específicamente taquicardia fetal y distrés respiratorio a través de notificaciones espontáneas.

Los estudios en animales solo mostraron evidencias de toxicidad reproductiva a dosis tóxicas maternas (ver sección 5.3).

No se recomienda la utilización de metilfenidato durante el embarazo a menos que se haya tomado una decisión clínica que suponga que retrasar el tratamiento puede suponer un riesgo mayor para el embarazo.

Lactancia

El metilfenidato es excretado en la leche materna. En base a los informes de las muestras de leche materna de cinco madres, las concentraciones de metilfenidato que se encuentran en la leche materna resultaron en dosis infantiles de 0,16% a 0,7% respecto a la dosis materna ajustada por peso, y de la leche al plasma materno se encuentra una proporción de entre 1,1 y 2,7.

Hay una notificación de un niño que sufrió una disminución de peso inespecífica durante el periodo de exposición pero se recuperó y ganó peso después de que su madre dejara el tratamiento con metilfenidato. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

Se debe decidir, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer, si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con metilfenidato.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de metilfenidato en la fertilidad en humanos. No se observaron efectos relevantes en los estudios pre-clínicos.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Metilfenidato puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales incluyendo dificultades de acomodación, diplopía y visión borrosa. Puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y se les debe aconsejar que si se ven afectados por ellos, deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en niños, adolescentes y adultos y notificaciones espontáneas post-comercialización de Concerta y los que se han notificado con otras formulaciones de hidrocloruro de metilfenidato. Si las frecuencias de las reacciones adversas de Concerta y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos.

Estimación de frecuencias:

| | |
|---|---|
| muy frecuente | (≥ 1/10) |
| frecuente | (≥ 1/100 a < 1/10) |
| poco frecuente | (≥ 1/1 000 a < 1/100) |
| rara | (≥ 1/10 000 a < 1/1 000) |
| muy rara | (< 1/10 000) |
| no conocida | (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). |

| Sistema de Clasificación de Órganos | Reacción adversa | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Frecuencia | | | | | |
| | **Muy frecuente** | **Frecuente** | **Poco frecuente** | **Rara** | **Muy rara** | **No conocida** |
| **Infecciones e infestaciones** | | Nasofarin-gitis, Infección de la parte alta del tracto respiratorio[#], Sinusitis[#] | | | | |
| **Trastornos del sistema linfático y sanguíneo** | | | | | Anemia[†], Leucopenia[†], Trombocito-penia, Púrpura trombocito-pénica | Pancitopenia |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | | | Reacciones de hipersensi-bilidad tales como angioede-ma, Reacciones anafilácti-cas, Inflamación auricular, Enfermedad bullar, Enfermedad exfoliativa, Urticaria, Prurito, Picores y Erupciones | | | |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición*** | | Anorexia, Disminu-ción del apetito[†], Reducción moderada en el aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños* | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos psiquiátricos*** | Insomnio, Nerviosismo | Labilidad emocional, Agresividad*, Agitación*, Ansiedad*†, Depresión*#, Irritabilidad, Comportamiento anormal, Cambios de humor, Tics*, Insomnio inicial#, Comportamiento depresivo#, Disminución de la libido#, Tensión#, Bruxismo^, Ataque de pánico# | Trastornos Psicóticos*, Alucinación auditiva, visual y táctil*, Enfado, Ideación suicida*, Humor alterado, Intranquilidad†, Tristeza, Empeoramiento de tics preexistentes del Síndrome de Tourette*, Logorrea, Hipervigilancia, Trastornos del sueño | Manía*† Desorientación, Trastornos de la libido, Estado de confusión† | Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado)*†, Humor depresivo transitorio*, Pensamientos anormales, Apatía†, Comportamientos repetitivos, Prestar excesiva atención | Delirios*†, Trastornos del pensamiento*, Dependencia. Se han descrito casos de abuso y dependencia, con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Cefalea | Mareos, Discinesia, Hiperactividad psicomotora, Somnolencia, Parestesia#, Cefalea tensional# | Sedación, Temblor†, Letargia# | | Convulsión, Movimientos coreoatetoides, Déficit neurológico isquémico reversible, Síndrome neuroléptico maligno (SNM; Las notificaciones estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos, así que el papel de metilfenidato no está claro). | Trastornos cerebrovasculares*† (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), Convulsión del Gran Mal*, Migraña†, Disfemia |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos de la visión** | | Trastorno en la acomoda-ción[#] | Visión borrosa[†], Sequedad ocular[#] | Dificultades de acomoda-ción visual, Discapaci-dad visual, Diplopía | | Midriasis |
| **Trastornos del oído y del laberinto** | | Vértigo[#] | | | | |
| **Trastornos cardiacos*** | | Arritmia, Taquicar-dia, Palpitacio-nes | Dolor en el pecho | Angina de pecho | Parada cardiaca, Infarto de miocardio | Taquicardia supraventricular, Bradicardia, Extrasístoles ventriculares[†], Extrasístoles[†] |
| **Trastornos vasculares*** | | Hiperten-sión | Sofoco[#] | | Arteritis cerebral y/o oclusión, Sensación de frío[†], Fenómeno de Raynaud | |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | | Tos, Dolor orofaríngeo | Disnea[†] | | | Epistaxis |
| **Trastornos gastrointesti-nales** | | Dolor en la parte superior abdominal, Diarrea, Nausea[†], Malestar abdominal, Vómito, Boca seca[†], Dispepsia[#] | Estreñi-miento[†] | | | |
| **Trastornos hepatobiliares** | | Aumento de la alanino aminotrans ferasa[#] | Aumento de las enzimas hepáticas | | Función hepática anormal, incluyendo fallo hepático agudo y coma hepático, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de bilirrubina en sangre[†] | |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | | Alopecia, Picor, Erupción, Urticaria, Hiper-hidrosis[†] | Angio-edema, Enfermedad bullar, Trastorno exfoliativo | Erupción macular, Eritema | Eritema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Erupción cutánea recurrente | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos musculoesquelé-ticos y del tejido conjuntivo** | | Artralgia, Tensión muscular[#], Espasmos musculares[#] | Mialgia[†], Tensión muscular | | Calambres musculares | Trismus[^] |
| **Trastornos renales y urinarios** | | | Hematuria, Polaquiuria | | | Incontinencia |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos del sistema reproductor y del pecho** | | Disfunción eréctil# | | Ginecomas-tia | | Priapismo*, Aumento de las erecciones*, Erecciones prolongadas* |
| **Trastornos generales y en el lugar de la administración** | | Pirexia, Retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*, Fatiga†, Irritabilidad #, Sensación de nerviosismo #, Astenia#, Sed# | Dolor de pecho | | Muerte cardiaca súbita* | Malestar torácico†, Hiperpirexia |
| **Exploraciones complementa-rias** | | Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardiaco (general-mente aumento)*, Disminu-ción de peso* | Murmullo cardiaco* | | Disminución del recuento plaquetario, Recuento de glóbulos blancos anormal | |

*Ver sección 4.4
#Frecuencia obtenida a partir de los ensayos clínicos llevados a cabo en adultos y no en niños o adolescentes; también puede ser relevante en niños y adolescentes.
†Reacción adversa al medicamento de ensayos clínicos en pacientes adultos que se notificó con mayor frecuencia que en niños y adolescentes.
^Según la frecuencia calculada en estudios de TDAH en adultos (no se notificaron casos en estudios pediátricos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

## 4.9 Sobredosis

Cuando se trata a pacientes con sobredosis, se debe tener en cuenta el retraso en la liberación de metilfenidato procedente de las formulaciones cuya acción es de duración prolongada.

Signos y síntomas

La sobredosis aguda, debida fundamentalmente a la sobreestimulación de los sistemas nervioso central y simpaticomimético, puede provocar vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, calambres musculares, convulsiones (pueden ir seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudoración, rubor, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardiacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las mucosas.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para la sobredosis de metilfenidato.

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. La eficacia del lavado gástrico no ha sido establecida.

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 metilfenidato.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El hidrocloruro 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.

Eficacia clínica y seguridad

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

Los estudios clínicos en pacientes pediátricos muestran que los efectos de Concerta se mantienen hasta 12 horas después de la administración cuando se toma el medicamento una vez al día por la mañana.

Adultos
Se demostró eficacia a corto plazo con Concerta en un rango de dosis de 18 a 72 mg/día. En cinco estudios doble ciego, controlados con placebo, de 5 a 13 semanas de duración, se evaluaron mil quinientos veintitrés (1 523) adultos con TDAH con edades comprendidas entre 18 y 65 años. Concerta se evaluó en 2 estudios de dosis fija y 3 estudios de dosis flexible, utilizando instrumentos basados en el DSM-IV para la evaluación de la gravedad de los síntomas del TDAH en adultos. En dos estudios de dosis fija, las Escalas de evaluación del TDAH en adultos de Conner (CAARS) mostraron que las puntuaciones totales de los síntomas del TDAH disminuyeron, lo que indica una mejora de la gravedad de los síntomas del TDAH, desde la situación basal hasta el momento final de la fase de doble ciego. En un estudio de dosis fija, todos los niveles de dosis de Concerta mostraron un mayor control de los síntomas clínicamente significativo ($p < 0,05$ para todos los niveles de dosis), en comparación con placebo, medido por una reducción de la puntuación total de CAARS. En el segundo estudio de dosis fija, Concerta 72 mg/día, pero no Concerta 54 mg/día, demostró ser estadísticamente significativo en comparación con placebo en la reducción de la puntuación total de los síntomas del TDAH CAARS desde la situación basal hasta el momento final de la fase de doble ciego en los pacientes adultos con TDAH (valor de p 0,0024).

En dos estudios de dosis flexible, los cambios medios por MC con respecto a la situación basal en la puntuación total de la Escala de evaluación de los síntomas del TDAH en adultos del investigador (AISRS) en el momento final fueron estadísticamente significativos (Estudio 1: $p = 0,012$; Estudio 2: $p < 0,001$) para el tratamiento con la dosis final de Concerta en comparación con placebo (Estudio 1: -10,6 para Concerta frente a -6,8 para el placebo; Estudio 2: -16,9 para Concerta frente a -12,0 para placebo). En el tercer estudio de dosis flexible (Estudio 3), Concerta mostró un mayor control de los

síntomas clínicamente significativo ($p < 0,0001$) en comparación con placebo, medido por una reducción de la puntuación total de CAARS. El cambio medio por MC de las puntuaciones totales de los síntomas del TDAH CAARS-O:SV en la visita final (semana 8) con respecto a la situación basal fue de -10,9 en el grupo de Concerta y de -6,9 en el grupo de placebo (basado en la población IDT).

En el estudio 2 de dosis flexible, la mejora de las puntuaciones totales de la AISRS fue estadísticamente significativamente mayor en el grupo de Concerta que en el grupo del placebo ($p = 0,0037$). La diferencia media por MC (IC del 95 %) con respecto al placebo fue de -5,3 (-8,9, -1,7). En el estudio 3 de dosis flexible, la mejora de las puntuaciones de CAARS-O:SV fue estadísticamente significativamente mayor en el grupo de Concerta que en el grupo del placebo ($p = 0,0063$). La diferencia media por MC (IC del 95 %) con respecto al placebo fue de -3,9 (-6,6, -1,1).

Los adultos tratados con Concerta en cuatro estudios abiertos a largo plazo durante 6 a 12 meses mostraron una mejora en todos los criterios de valoración de la eficacia evaluados, lo que indica efectos estables a lo largo del tiempo en la reducción de los síntomas del TDAH. En un estudio abierto en un entorno comunitario, el tratamiento con Concerta durante un máximo de 9 meses mostró una mejora con respecto a los valores basales en la evaluación global media de las puntuaciones de eficacia tanto por parte del paciente como del investigador. En un segundo estudio, en el que adultos con TDAH recibieron Concerta durante un máximo de 1 año con una dosis final media de 67,4 mg/día, se observaron mejoras clínicamente significativas con respecto a la situación basal en las puntuaciones totales de la AISRS, con un cambio medio de -18,7 en la visita final. En un tercer estudio a largo plazo de 48 semanas, los adultos con TDAH que recibieron Concerta con una dosis final media de 46,6 mg/día mostraron un cambio con respecto a la situación basal en la puntuación total media de CAARS de los síntomas del TDAH según DSM-IV de -17,2 en el momento final. En el cuarto estudio, Concerta se evaluó en un estudio abierto de 52 semanas en pacientes que habían completado previamente un ensayo controlado con placebo a corto plazo y una extensión abierta a corto plazo. Los adultos con TDAH que recibieron Concerta con una dosis final media de 53,8 mg/día mostraron efectos estables a lo largo del tiempo en la reducción de los síntomas del TDAH. Las CAARS calificadas por el investigador mejoraron durante toda la fase abierta y fueron más bajas en el momento final (disminución media de 1,9 con respecto a la situación basal).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Metilfenidato se absorbe rápidamente. Tras la administración oral de Concerta a adultos, se disuelve la cubierta del 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 de 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 ± 1,0 (ng/ml), $T_{max}$ 6,8 ± 1,8 (h), $AUC_{inf}$ 41,8 ± 13,9 (ng.h/ml) y $t_{½}$ 3,5 ± 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 $t_{½}$ 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 a 72 mg/día a adultos, los valores de $C_{max}$ y $AUC_{inf}$ de 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 de 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 aproximadamente un 15%. El volumen aparente de distribución de metilfenidato es aproximadamente de 13 litros/kg.

Biotransformación

En el hombre, 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 de metilfenidato administrado tres veces al día. El metabolismo con la administración única y reiterada una vez al día de Concerta es similar.

Eliminación

La vida media de eliminación de 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 $AUC_{inf}$ 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 $AUC_{inf}$ 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±SD): $C_{max}$ 6,0 ± 1,3; 11,3 ± 2,6 y 15,0 ± 3,8 ng/ml, respectivamente, $T_{max}$ 9,4 ± 0,02; 8,1 ± 1,1; 9,1 ± 2,5 h, respectivamente y $AUC_{0-11,5}$ 50,4 ± 7,8; 87,7 ± 18,2; 121,5 ± 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, 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 de 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

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad *in vivo* en ratas y ratones, se observó un aumento de tumores hepáticos malignos solo en ratones machos. No se conoce la trascendencia de estos hallazgos en humanos.

Metilfenidato no afectó al rendimiento reproductor ni a la fertilidad en múltiplos bajos de la dosis terapéutica.

Embarazo-desarrollo embrional/fetal

Metilfenidato no se considera teratogénico en ratas y conejos. Dosis del medicamento que mostraron efectos tóxicos en ratas preñadas, produjeron toxicidad fetal (es decir, pérdida total de las camadas).

## 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 amarillo (E172)

Cubierta-film

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 procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30 °C.

### 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 bolsitas de desecante de silica gel.

Contiene 28 o 30 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Presentación y precios**
CONCERTA 36 mg comprimidos de liberación prolongada, 30 comprimidos: PVL: 13,77€; PVP: 20,67 €; PVP IVA: 21,50€

**Condiciones de prescripción y dispensación**
Con receta médica. Aportación Normal.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

## 8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.170

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de enero de 2003

Fecha de la última renovación: 12 de septiembre de 2012

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Concerta 54 mg comprimidos de liberación prolongada.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido de liberación prolongada contiene 54 mg de metilfenidato hidrocloruro.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 7,6 mg de lactosa.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.
Comprimido rojo-amarronado con forma de cápsula, con "alza 54" impreso por un lado con tinta negra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Trastorno por Déficit de Atención/ Hiperactividad (TDAH)

Concerta está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del Trastorno por Déficit de Atención - Hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años y adultos cuando otras medidas, por sí mismas, han demostrado ser insuficientes.
**El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en el tratamiento del TDAH, como un pediatra experto, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra de adultos.**

Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en niños

El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con los criterios DSM actuales o las directrices de la CIE y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. Es conveniente la confirmación por parte de un tercero y no se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas.

Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Para un diagnóstico adecuado es necesario recurrir a la psicología clínica y especializada, y a los recursos sociales y educativos.

Un programa de tratamiento integral generalmente incluye tanto medidas psicológicas, educativas y sociales como farmacoterapia y pretende estabilizar a los niños que padecen un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir historia crónica de dificultad para prestar atención, fácilmente distraíbles, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad de moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. La capacidad de aprendizaje puede o no deteriorarse.

El tratamiento con metilfenidato no está indicado para todos los niños con TDAH y la decisión de usar el fármaco debe estar basada en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad.

Una ubicación educativa apropiada es esencial, y suele ser necesaria la intervención psicosocial. Cuando otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes, la decisión de prescribir un estimulante debe estar basada en una rigurosa evaluación de la gravedad de los síntomas del niño. La

utilización de metilfenidato siempre se debe hacer de esta manera de acuerdo a la indicación autorizada y de acuerdo a las directrices de prescripción y diagnóstico.

Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH en adultos

El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con los criterios DSM actuales o las directrices de la CIE 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. Los adultos con TDAH presentan patrones sintomáticos que se caracterizan por inquietud, impaciencia y falta de atención. Los síntomas como la hiperactividad tienden a disminuir con la edad, posiblemente debido a la adaptación, desarrollo neurológico y automedicación. Los síntomas de falta de atención son más notables y tienen mayor impacto en los adultos con TDAH. El diagnóstico en adultos debe incluir una entrevista estructurada con el paciente para determinar los síntomas actuales. Se requiere la existencia previa de TDAH en la infancia y se debe determinar de forma retrospectiva (mediante la historia clínica del paciente o, si no está disponible, mediante instrumentos/entrevistas adecuados y estructurados). Es conveniente la confirmación por parte de un tercero y no se debe iniciar el tratamiento si no hay certeza de la existencia de síntomas de TDAH en la infancia. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas. La decisión de usar un estimulante en adultos se debe basar en una evaluación muy completa y el diagnóstico debe incluir un deterioro funcional moderado o grave en al menos 2 ámbitos (por ejemplo, el ámbito social, académico y/u ocupacional), que afecte a varios aspectos de la vida de la persona.

## 4.2 Posología y forma de administración

**El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista en el tratamiento del TDAH, como un pediatra experto, un psiquiatra de niños y adolescentes o un psiquiatra de adultos.**

Screening Pre-tratamiento
En los adultos que comiencen a tomar Concerta, y si lo requiere la práctica nacional, se recomienda la necesidad de comprobar con un cardiólogo la ausencia de contraindicaciones cardiovasculares antes de iniciar el tratamiento.
Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardiaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas co-mórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca/inexplicada y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento (ver secciones 4.3 y 4.4), deben estar documentados en la historia completa.

Control continuo

Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección 4.4).

- El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses;
- La altura, el peso y el apetito de los niños se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento;
- El peso de los adultos se debe registrar con regularidad;
- La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos pre-existentes se debe controlar en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Se debe controlar a los pacientes por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato.

Ajuste de dosis

Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato. El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible. Hay disponible una dosis de 27 mg, para aquellos que quieran prescribir dosis entre 18 mg y 36 mg.

Puede que estén disponibles otras concentraciones de este medicamento u otros medicamentos cuyo principio activo sea metilfenidato.

La dosis se puede ajustar en incrementos de 18 mg. En general, el ajuste de dosis se puede realizar aproximadamente en intervalos semanales.

La dosis máxima diaria de Concerta es 54 mg en niños.
La dosis máxima diaria de Concerta es 72 mg en adultos.

Posología

Niños
*Niños que no han utilizado Metilfenidato:* Concerta puede no estar indicado en todos los niños con TDAH. Para tratar a niños 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 niños que no toman actualmente metilfenidato, o para los que toman estimulantes distintos de metilfenidato, es de 18 mg una vez al día.

Adultos
*Adultos que no han utilizado Metilfenidato:* Concerta puede no estar indicado en todos los adultos con TDAH. Para tratar a adultos 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 adultos 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 60 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 hidrocloruro de liberación inmediata, donde estén disponibles, a Concerta comprimidos de liberación prolongada**

| **Dosis Diaria previa de Metilfenidato Hidrocloruro de liberación inmediata** | **Dosis Recomendada de Concerta comprimidos de liberación prolongada** |
|---|---|
| 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 |
| 20 mg de Metilfenidato tres veces al día | 72 mg una vez al día |

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.

*Utilización a largo plazo (más de 12 meses)*

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) 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. Se recomienda que metilfenidato se suspenda temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en el caso de los niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el medicamento.

*Reducción de la dosis e interrupción del tratamiento*

Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o suspender la administración.

*Poblaciones especiales*

*Pacientes de edad avanzada*

Metilfenidato no se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Concerta no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

*Insuficiencia hepática*

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

*Insuficiencia renal*

Metilfenidato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

*Niños menores de 6 años*

Metilfenidato no se debe utilizar en niños menores de 6 años de edad. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Forma de administración

Concerta se administra por vía oral una vez al día por la mañana.
Concerta se puede administrar con o sin alimentos (ver sección 5.2).
Concerta se debe tragar entero con la ayuda de líquidos y no se debe masticar, partir o triturar (ver sección 4.4).

## 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al metilfenidato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Glaucoma
- Feocromocitoma
- Durante el tratamiento con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminooxidasa (MAO) o como mínimo en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos, por el riesgo de una crisis hipertensiva (ver sección 4.5)

- Hipertiroidismo o Tirotoxicosis

- Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, anorexia nerviosa/trastornos de anorexia, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de humor graves, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/borderline

- Diagnóstico o antecedentes de Trastorno bipolar (afectivo) grave y episódico (Tipo I) (que no está bien controlado)

- Trastornos cardiovasculares pre-existentes incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardiaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la disfunción de los canales iónicos)

- Trastornos cerebrovasculares pre-existentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares incluyendo vasculitis o apoplejía

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los pacientes con TDAH y la decisión de usar el fármaco se debe basar en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del paciente. Cuando se considera el tratamiento de los niños, la evaluación de la gravedad y la cronicidad de los síntomas del niño debe estar relacionada con su edad (6-18 años).

Uso a largo plazo (más de 12 meses)

La seguridad y eficacia de la utilización de metilfenidato a largo plazo no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. En niños y adolescentes, el tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento (niños), peso, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia.

El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) 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. Se recomienda que metilfenidato se suspenda al menos una vez al año para evaluar el estado del paciente (en el caso de los niños, preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el fármaco.

Uso en pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no se debe utilizar en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Concerta no se ha estudiado en el TDAH en pacientes mayores de 65 años.

Uso en niños menores de 6 años

Metilfenidato no se debe utilizar en niños menores de 6 años. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Estado cardiovascular

Los pacientes a los que se está considerando administrar un tratamiento con estimulantes deben tener una historia detallada (incluyendo una evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca o inexplicada o arritmia maligna) y un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardiacos y se deben someter a evaluaciones cardiacas especializadas posteriores si los hallazgos iniciales sugieren estos antecedentes o trastornos. Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor opresivo en el pecho, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran un trastorno cardiaco durante el tratamiento con metilfenidato se deben someter a una evaluación cardiaca especializada inmediata.

El análisis de los datos de ensayos clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma frecuente cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mmHg respecto a los del grupo control. También se observaron aumentos en los valores de la presión arterial diastólica y sistólica en los datos de ensayos clínicos de pacientes adultos con TDAH. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes. Por los efectos observados en los datos de ensayos clínicos, no se puede descartar la posibilidad de complicaciones clínicas especialmente cuando el tratamiento en la infancia/adolescencia se continúa en la edad adulta. **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 cardiaca.** Ver sección 4.3 para ver en qué condiciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato.

**Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. La presión sanguínea y el pulso se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y, después, al menos cada 6 meses. Se debe interrumpir metilfenidato en pacientes en tratamiento con un cuadro reiterado de taquicardia, arritmia o aumento de la presión arterial sistólica (> percentil 95), y se debe considerar derivarlos a un cardiólogo.**

La utilización de metilfenidato está contraindicada en ciertos trastornos cardiovasculares pre-existentes, **a menos que se disponga de una recomendación de un especialista cardiaco (ver sección 4.3).**

*Muerte súbita y anomalías cardiacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardiacos graves*

Se ha notificado muerte súbita en pacientes, algunos de los cuales tenían anomalías cardiacas estructurales u otros problemas cardiacos graves asociados al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales. Aunque algunos problemas cardiacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en pacientes con anomalías cardiacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardiaco u otros problemas cardiacos graves que puedan suponer un aumento de la vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante.

Adultos
Se ha notificado muerte súbita, apoplejía e infarto de miocardio en adultos que toman medicamentos estimulantes a la dosis habitual para TDAH. Aunque se desconoce el papel de los estimulantes en estos casos en adultos, estos tiene una mayor probabilidad que los niños de presentar anomalías cardiacas estructurales graves, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, enfermedad de las arterias coronarias u otros problemas cardiacos graves. Generalmente, no se debe tratar a adultos con dichas anomalías con medicamentos estimulantes.

*Mal uso y acontecimientos cardiovasculares*

El mal uso de los estimulantes del sistema nervioso central puede estar asociado con muerte súbita y otros efectos adversos cardiovasculares graves.

<u>Trastornos cerebrovasculares</u>

Ver sección 4.3 para los estados cerebrovasculares en los que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe evaluar en cada visita los signos y síntomas neurológicos de los pacientes con otros factores de riesgo (tales como antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicamentos concomitantes que aumenten la presión sanguínea) después de empezar el tratamiento con metilfenidato.

La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y el resultado inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada del metilfenidato y un rápido inicio de tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar este diagnóstico en cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas neurológicos que encajen con un cuadro de isquemia cerebral durante el tratamiento con metilfenidato. Estos síntomas, pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria.

El tratamiento con metilfenidato no está contraindicado en pacientes con hemiplejia cerebral.

Trastornos psiquiátricos

La co-morbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. Antes del inicio del tratamiento con metilfenidato, se debe examinar al paciente para detectar cualquier trastorno psiquiátrico existente y se deben obtener los antecedentes familiares con respecto a los trastornos psiquiátricos (ver sección 4.2). En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos pre-existentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente.

**El desarrollo o el empeoramiento de los trastornos psiquiátricos se debe controlar en todos los ajustes de dosis y después, al menos cada 6 meses y en todas las visitas; puede ser adecuado interrumpir el tratamiento.**

*Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniáticos pre-existentes*

En pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede empeorar los síntomas de los trastornos de comportamiento y del pensamiento.

*Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maniacos*

La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/ táctiles/ auditivas y delirios) o maniacos en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía se pueden deber al uso de metilfenidato a las dosis habituales (ver sección 4.8). Si aparecen síntomas maniacos o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con metilfenidato y puede ser adecuado suspender el tratamiento.

*Comportamiento agresivo u hostil*

El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se ha notificado agresividad en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección 4.8). Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta posológica en los pacientes que presenten cambios de comportamiento teniendo en cuenta que un ajuste de dosis superior o inferior puede ser adecuado. Se puede considerar una interrupción del tratamiento.

*Tendencia suicida*

Los pacientes en los que aparezca una ideación o comportamiento suicida durante el tratamiento para el TDAH deben ser evaluados inmediatamente por su médico. Se debe tener en consideración el empeoramiento de un problema psiquiátrico subyacente y una posible relación causal con el tratamiento con metilfenidato. Puede ser necesario tratar un problema psiquiátrico subyacente y se debe valorar una posible interrupción de metilfenidato.

*Tics*

Metilfenidato está asociado a la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se ha notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette (ver sección 4.8). Se deben evaluar los antecedentes familiares y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette debe preceder al uso de metilfenidato. Se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con metilfenidato. **El control se debe hacer en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

*Ansiedad, agitación o tensión*

Se han notificado ansiedad, agitación y tensión en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección 4.8). Metilfenidato también está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión pre-existentes. La ansiedad ha llevado a la interrupción de metilfenidato en algunos pacientes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se debe hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe **controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

*Formas de trastorno bipolar*

Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. **Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba "Trastornos Psiquiátricos" y sección 4.2). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.**

<u>Crecimiento</u>

Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños. Se ha notificado una disminución de peso con el tratamiento con metilfenidato en adultos (ver sección 4.8).

Actualmente no se conocen y se están estudiando los efectos de metilfenidato sobre la altura y peso finales.

**Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato: altura, peso y apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento.** Puede ser necesario interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no crezcan o ganen altura o peso como se espera. El peso se debe controlar con regularidad en los adultos.

<u>Convulsiones</u>

Metilfenidato se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia. Metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones

y sin alteraciones en el EEG. Si aumenta la frecuencia de las convulsiones o aparecen convulsiones por primera vez, metilfenidato se debe suspender.

Priapismo

Se han notificado erecciones prolongadas y dolorosas asociadas al uso de medicamentos con metilfenidato, relacionadas de forma principal con un cambio en la pauta de tratamiento con metilfenidato. Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir al médico de forma inmediata.

Uso con medicamentos serotoninérgicos

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Se debe interrumpir el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

Abuso, mal uso y tráfico

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por el riesgo de abuso, mal uso o tráfico de metilfenidato.

Metilfenidato se debe utilizar con precaución en pacientes con dependencia conocida a drogas o alcohol por un riesgo potencial de abuso, mal uso o tráfico.

El abuso crónico de metilfenidato puede producir una tolerancia importante y dependencia psicológica, con distintos grados de conducta anormal. Se pueden producir episodios claramente psicóticos, especialmente con el abuso por vía parenteral.

Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta de oposicionista-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar co-mórbidos), antes o durante el abuso de sustancias cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes se pueden aumentar la dosis por su propia iniciativa.

Para algunos pacientes con alto riesgo de abuso de sustancias, metilfenidato u otros estimulantes pueden no ser adecuados y habrá que valorar un tratamiento con medicamentos no estimulantes.

Retirada

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, ya que esto puede desenmascarar una depresión así como hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar seguimiento a largo plazo.

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo ya que puede aparecer una depresión grave.

Fatiga

Metilfenidato no se debe utilizar para la prevención o el tratamiento de los estados de fatiga normales.

Excipientes de Concerta

Este medicamento contiene lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Elección de la formulación de metilfenidato

La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato, debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto.

Dopaje

Este medicamento contiene metilfenidato que puede inducir un falso positivo por anfetaminas en las pruebas de laboratorio, especialmente en el test de inmunoensayo. Los deportistas deben ser conscientes de que este medicamento puede dar un resultado positivo en los controles "antidopaje".

Insuficiencia renal o hepática

Se carece de experiencia en el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Efectos hematológicos

La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. En caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluyendo aquellas que indiquen trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Potencial para causar obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de Concerta es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no se debe administrar 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 notificado 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 se debe utilizar en pacientes que puedan tragar el comprimido entero. Se debe informar a los pacientes de que deben tragar el comprimido de Concerta 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 fármaco a una velocidad controlada. La cubierta del comprimido se elimina del organismo; los pacientes no se deben preocupar si ocasionalmente observan en las heces algo parecido a un comprimido.

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

Interacción farmacocinética

Se desconoce la influencia de metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se administran concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros fármacos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho.

Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros D- y L- de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Sin embargo, se han notificado casos que indican que metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivantes (por ejemplo, el fenobarbital, la fenitoína o la

primidona) y algunos antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

Interacciones farmacodinámicas

*Fármacos antihipertensivos*

Metilfenidato puede disminuir la eficacia de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión.

*Uso con fármacos que aumentan la presión sanguínea*

Se recomienda precaución al tratar con metilfenidato a pacientes que utilizan cualquier medicamento que también aumente la presión sanguínea (ver también los apartados de estados cardiovascular y cerebrovascular de la sección 4.4).

Metilfenidato está contraindicado en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO (ver sección 4.3), por el riesgo de una crisis hipertensiva.

*Uso con alcohol*

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los medicamentos psicoactivos, como metilfenidato. Los datos *in vitro* indican que las concentraciones de alcohol superiores al 10 % aumentan la liberación acumulada de metilfenidato hidrocloruro de los comprimidos de Concerta. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo sobre la exposición al metilfenidato hidrocloruro tras la ingestión oral de Concerta junto con alcohol. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento.

*Uso con medicamentos serotoninérgicos*

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico (ver sección 4.4). Se debe interrumpir el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico.

*Uso con anestésicos halogenados*

Hay un riesgo de aumento repentino de presión sanguínea y frecuencia cardiaca durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento con metilfenidato no se debería usar en el día de la cirugía.

*Uso con agonistas alfa$_2$ de acción central (por ejemplo, clonidina)*

Se han notificado acontecimientos adversos graves, incluida la muerte súbita, con el uso concomitante de metilfenidato y clonidina. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad a largo plazo del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa$_2$ de acción central.

*Uso con fármacos dopaminérgicos*

Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con fármacos dopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos. Dado que una de las principales acciones de metilfenidato es aumentar los niveles extracelulares de dopamina, metilfenidato se puede asociar con interacciones farmacodinámicas cuando se administra concomitantemente con agonistas dopaminérgicos directos e indirectos (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas dopaminérgicos incluyendo antipsicóticos.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos de un estudio de cohorte, con un total aproximado de 3 400 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas totales. Se observó un pequeño aumento en la aparición de malformaciones cardiacas (riesgo relativo ajustado combinado, 1,3; IC del 95 %, 1,0-1,6), correspondiente a 3 lactantes más nacidos con malformaciones cardiacas congénitas por cada 1 000 mujeres que reciben metilfenidato durante el primer trimestre del embarazo, comparado con embarazos no expuestos.

Se han notificado casos de toxicidad cardiorrespiratoria neonatal, específicamente taquicardia fetal y distrés respiratorio a través de notificaciones espontáneas.

Los estudios en animales solo mostraron evidencias de toxicidad reproductiva a dosis tóxicas maternas (ver sección 5.3).

No se recomienda la utilización de metilfenidato durante el embarazo a menos que se haya tomado una decisión clínica que suponga que retrasar el tratamiento puede suponer un riesgo mayor para el embarazo.

Lactancia

El metilfenidato es excretado en la leche materna. En base a los informes de las muestras de leche materna de cinco madres, las concentraciones de metilfenidato que se encuentran en la leche materna resultaron en dosis infantiles de 0,16% a 0,7% respecto a la dosis materna ajustada por peso, y de la leche al plasma materno se encuentra una proporción de entre 1,1 y 2,7.

Hay una notificación de un niño que sufrió una disminución de peso inespecífica durante el periodo de exposición pero se recuperó y ganó peso después de que su madre dejara el tratamiento con metilfenidato. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

Se debe decidir, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer, si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con metilfenidato.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de metilfenidato en la fertilidad en humanos. No se observaron efectos relevantes en los estudios pre-clínicos.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Metilfenidato puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales incluyendo dificultades de acomodación, diplopía y visión borrosa. Puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y se les debe aconsejar que si se ven afectados por ellos, deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en niños, adolescentes y adultos y notificaciones espontáneas post-comercialización de Concerta y los que se han notificado con otras formulaciones de hidrocloruro de metilfenidato. Si las frecuencias de las reacciones adversas de Concerta y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos.

Estimación de frecuencias:

| | |
|---|---|
| muy frecuente | (≥ 1/10) |
| frecuente | (≥ 1/100 a < 1/10) |
| poco frecuente | (≥ 1/1 000 a < 1/100) |
| rara | (≥ 1/10 000 a < 1/1 000) |
| muy rara | (< 1/10 000) |
| no conocida | (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). |

| Sistema de Clasificación de Órganos | Reacción adversa | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Frecuencia | | | | | |
| | **Muy frecuente** | **Frecuente** | **Poco frecuente** | **Rara** | **Muy rara** | **No conocida** |
| **Infecciones e infestaciones** | | Nasofarin-gitis, Infección de la parte alta del tracto respiratorio[#], Sinusitis[#] | | | | |
| **Trastornos del sistema linfático y sanguíneo** | | | | | Anemia[†], Leucopenia[†], Trombocito-penia, Púrpura trombocito-pénica | Pancitopenia |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | | | Reacciones de hipersensi-bilidad tales como angioede-ma, Reacciones anafilácti-cas, Inflamación auricular, Enfermedad bullar, Enfermedad exfoliativa, Urticaria, Prurito, Picores y Erupciones | | | |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición*** | | Anorexia, Disminu-ción del apetito[†], Reducción moderada en el aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños* | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos psiquiátricos*** | Insomnio, Nerviosismo | Labilidad emocional, Agresividad*, Agitación*, Ansiedad*†, Depresión*#, Irritabilidad, Comportamiento anormal, Cambios de humor, Tics*, Insomnio inicial#, Comportamiento depresivo#, Disminución de la libido#, Tensión#, Bruxismo^, Ataque de pánico# | Trastornos Psicóticos*, Alucinación auditiva, visual y táctil*, Enfado, Ideación suicida*, Humor alterado, Intranquilidad†, Tristeza, Empeoramiento de tics preexistentes del Síndrome de Tourette*, Logorrea, Hipervigilancia, Trastornos del sueño | Manía*† Desorientación, Trastornos de la libido, Estado de confusión† | Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado)*†, Humor depresivo transitorio*, Pensamientos anormales, Apatía†, Comportamientos repetitivos, Prestar excesiva atención | Delirios*†, Trastornos del pensamiento*, Dependencia. Se han descrito casos de abuso y dependencia, con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Cefalea | Mareos, Discinesia, Hiperactividad psicomotora, Somnolencia, Parestesia#, Cefalea tensional# | Sedación, Temblor†, Letargia# | | Convulsión, Movimientos coreoatetoides, Déficit neurológico isquémico reversible, Síndrome neuroléptico maligno (SNM; Las notificaciones estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos, así que el papel de metilfenidato no está claro). | Trastornos cerebrovasculares*† (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), Convulsión del Gran Mal*, Migraña†, Disfemia |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos de la visión** | | Trastorno en la acomoda-ción[#] | Visión borrosa[†], Sequedad ocular[#] | Dificultades de acomoda-ción visual, Discapaci-dad visual, Diplopía | | Midriasis |
| **Trastornos del oído y del laberinto** | | Vértigo[#] | | | | |
| **Trastornos cardiacos*** | | Arritmia, Taquicar-dia, Palpitacio-nes | Dolor en el pecho | Angina de pecho | Parada cardiaca, Infarto de miocardio | Taquicardia supraventricular, Bradicardia, Extrasístoles ventriculares[†], Extrasístoles[†] |
| **Trastornos vasculares*** | | Hiperten-sión | Sofoco[#] | | Arteritis cerebral y/o oclusión, Sensación de frío[†], Fenómeno de Raynaud | |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | | Tos, Dolor orofaríngeo | Disnea[†] | | | Epistaxis |
| **Trastornos gastrointesti-nales** | | Dolor en la parte superior abdominal, Diarrea, Nausea[†], Malestar abdominal, Vómito, Boca seca[†], Dispepsia[#] | Estreñi-miento[†] | | | |
| **Trastornos hepatobiliares** | | Aumento de la alanino aminotrans ferasa[#] | Aumento de las enzimas hepáticas | | Función hepática anormal, incluyendo fallo hepático agudo y coma hepático, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de bilirrubina en sangre[†] | |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | | Alopecia, Picor, Erupción, Urticaria, Hiper-hidrosis[†] | Angio-edema, Enfermedad bullar, Trastorno exfoliativo | Erupción macular, Eritema | Eritema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Erupción cutánea recurrente | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos musculoesquelé-ticos y del tejido conjuntivo** | | Artralgia, Tensión muscular[#], Espasmos musculares[#] | Mialgia[†], Tensión muscular | | Calambres musculares | Trismus[^] |
| **Trastornos renales y urinarios** | | | Hematuria, Polaquiuria | | | Incontinencia |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos del sistema reproductor y del pecho** | | Disfunción eréctil# | | Ginecomas-tia | | Priapismo*, Aumento de las erecciones*, Erecciones prolongadas* |
| **Trastornos generales y en el lugar de la administración** | | Pirexia, Retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*, Fatiga†, Irritabilidad #, Sensación de nerviosismo #, Astenia#, Sed# | Dolor de pecho | | Muerte cardiaca súbita* | Malestar torácico†, Hiperpirexia |
| **Exploraciones complementa-rias** | | Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardiaco (general-mente aumento)*, Disminu-ción de peso* | Murmullo cardiaco* | | Disminución del recuento plaquetario, Recuento de glóbulos blancos anormal | |

*Ver sección 4.4
#Frecuencia obtenida a partir de los ensayos clínicos llevados a cabo en adultos y no en niños o adolescentes; también puede ser relevante en niños y adolescentes.
†Reacción adversa al medicamento de ensayos clínicos en pacientes adultos que se notificó con mayor frecuencia que en niños y adolescentes.
^Según la frecuencia calculada en estudios de TDAH en adultos (no se notificaron casos en estudios pediátricos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

## 4.9 Sobredosis

Cuando se trata a pacientes con sobredosis, se debe tener en cuenta el retraso en la liberación de metilfenidato procedente de las formulaciones cuya acción es de duración prolongada.

Signos y síntomas

La sobredosis aguda, debida fundamentalmente a la sobreestimulación de los sistemas nervioso central y simpaticomimético, puede provocar vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, calambres musculares, convulsiones (pueden ir seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudoración, rubor, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardiacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las mucosas.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para la sobredosis de metilfenidato.

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. La eficacia del lavado gástrico no ha sido establecida.

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 metilfenidato.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El hidrocloruro 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.

Eficacia clínica y seguridad

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

Los estudios clínicos en pacientes pediátricos muestran que los efectos de Concerta se mantienen hasta 12 horas después de la administración cuando se toma el medicamento una vez al día por la mañana.

Adultos
Se demostró eficacia a corto plazo con Concerta en un rango de dosis de 18 a 72 mg/día. En cinco estudios doble ciego, controlados con placebo, de 5 a 13 semanas de duración, se evaluaron mil quinientos veintitrés (1 523) adultos con TDAH con edades comprendidas entre 18 y 65 años. Concerta se evaluó en 2 estudios de dosis fija y 3 estudios de dosis flexible, utilizando instrumentos basados en el DSM-IV para la evaluación de la gravedad de los síntomas del TDAH en adultos. En dos estudios de dosis fija, las Escalas de evaluación del TDAH en adultos de Conner (CAARS) mostraron que las puntuaciones totales de los síntomas del TDAH disminuyeron, lo que indica una mejora de la gravedad de los síntomas del TDAH, desde la situación basal hasta el momento final de la fase de doble ciego. En un estudio de dosis fija, todos los niveles de dosis de Concerta mostraron un mayor control de los síntomas clínicamente significativo ($p < 0,05$ para todos los niveles de dosis), en comparación con placebo, medido por una reducción de la puntuación total de CAARS. En el segundo estudio de dosis fija, Concerta 72 mg/día, pero no Concerta 54 mg/día, demostró ser estadísticamente significativo en comparación con placebo en la reducción de la puntuación total de los síntomas del TDAH CAARS desde la situación basal hasta el momento final de la fase de doble ciego en los pacientes adultos con TDAH (valor de p 0,0024).

En dos estudios de dosis flexible, los cambios medios por MC con respecto a la situación basal en la puntuación total de la Escala de evaluación de los síntomas del TDAH en adultos del investigador (AISRS) en el momento final fueron estadísticamente significativos (Estudio 1: $p = 0,012$; Estudio 2: $p < 0,001$) para el tratamiento con la dosis final de Concerta en comparación con placebo (Estudio 1: -10,6 para Concerta frente a -6,8 para el placebo; Estudio 2: -16,9 para Concerta frente a -12,0 para placebo). En el tercer estudio de dosis flexible (Estudio 3), Concerta mostró un mayor control de los

síntomas clínicamente significativo ($p < 0,0001$) en comparación con placebo, medido por una reducción de la puntuación total de CAARS. El cambio medio por MC de las puntuaciones totales de los síntomas del TDAH CAARS-O:SV en la visita final (semana 8) con respecto a la situación basal fue de -10,9 en el grupo de Concerta y de -6,9 en el grupo de placebo (basado en la población IDT).

En el estudio 2 de dosis flexible, la mejora de las puntuaciones totales de la AISRS fue estadísticamente significativamente mayor en el grupo de Concerta que en el grupo del placebo ($p = 0,0037$). La diferencia media por MC (IC del 95 %) con respecto al placebo fue de -5,3 (-8,9, -1,7). En el estudio 3 de dosis flexible, la mejora de las puntuaciones de CAARS-O:SV fue estadísticamente significativamente mayor en el grupo de Concerta que en el grupo del placebo ($p = 0,0063$). La diferencia media por MC (IC del 95 %) con respecto al placebo fue de -3,9 (-6,6, -1,1).

Los adultos tratados con Concerta en cuatro estudios abiertos a largo plazo durante 6 a 12 meses mostraron una mejora en todos los criterios de valoración de la eficacia evaluados, lo que indica efectos estables a lo largo del tiempo en la reducción de los síntomas del TDAH. En un estudio abierto en un entorno comunitario, el tratamiento con Concerta durante un máximo de 9 meses mostró una mejora con respecto a los valores basales en la evaluación global media de las puntuaciones de eficacia tanto por parte del paciente como del investigador. En un segundo estudio, en el que adultos con TDAH recibieron Concerta durante un máximo de 1 año con una dosis final media de 67,4 mg/día, se observaron mejoras clínicamente significativas con respecto a la situación basal en las puntuaciones totales de la AISRS, con un cambio medio de -18,7 en la visita final. En un tercer estudio a largo plazo de 48 semanas, los adultos con TDAH que recibieron Concerta con una dosis final media de 46,6 mg/día mostraron un cambio con respecto a la situación basal en la puntuación total media de CAARS de los síntomas del TDAH según DSM-IV de -17,2 en el momento final. En el cuarto estudio, Concerta se evaluó en un estudio abierto de 52 semanas en pacientes que habían completado previamente un ensayo controlado con placebo a corto plazo y una extensión abierta a corto plazo. Los adultos con TDAH que recibieron Concerta con una dosis final media de 53,8 mg/día mostraron efectos estables a lo largo del tiempo en la reducción de los síntomas del TDAH. Las CAARS calificadas por el investigador mejoraron durante toda la fase abierta y fueron más bajas en el momento final (disminución media de 1,9 con respecto a la situación basal).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Metilfenidato se absorbe rápidamente. Tras la administración oral de Concerta a adultos, se disuelve la cubierta del 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 de 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 ± 1,0 (ng/ml), $T_{max}$ 6,8 ± 1,8 (h), $AUC_{inf}$ 41,8 ± 13,9 (ng.h/ml) y $t_{½}$ 3,5 ± 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 $t_{½}$ 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 a 72 mg/día a adultos, los valores de $C_{max}$ y $AUC_{inf}$ de 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 de 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 aproximadamente un 15%. El volumen aparente de distribución de metilfenidato es aproximadamente de 13 litros/kg.

Biotransformación

En el hombre, 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 de metilfenidato administrado tres veces al día. El metabolismo con la administración única y reiterada una vez al día de Concerta es similar.

Eliminación

La vida media de eliminación de 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 $AUC_{inf}$ 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 $AUC_{inf}$ 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±SD): $C_{max}$ 6,0 ± 1,3; 11,3 ± 2,6 y 15,0 ± 3,8 ng/ml, respectivamente, $T_{max}$ 9,4 ± 0,02; 8,1 ± 1,1; 9,1 ± 2,5 h, respectivamente y $AUC_{0-11,5}$ 50,4 ± 7,8; 87,7 ± 18,2; 121,5 ± 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, 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 de 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

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad *in vivo* en ratas y ratones, se observó un aumento de tumores hepáticos malignos solo en ratones machos. No se conoce la trascendencia de estos hallazgos en humanos.

Metilfenidato no afectó al rendimiento reproductor ni a la fertilidad en múltiplos bajos de la dosis terapéutica.

Embarazo-desarrollo embrional/fetal

Metilfenidato no se considera teratogénico en ratas y conejos. Dosis del medicamento que mostraron efectos tóxicos en ratas preñadas, produjeron toxicidad fetal (es decir, pérdida total de las camadas).

## 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 amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Cubierta-film

Óxido de hierro rojo y amarillo (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 procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30 °C.

### 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 bolsitas de desecante de silica gel.

Contiene 28 o 30 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Presentación y precios**
CONCERTA 54 mg comprimidos de liberación prolongada, 30 comprimidos: PVL: 20,65€; PVP: 31,00€; PVP IVA: 32,24€

**Condiciones de prescripción y dispensación**
Con receta médica. Aportación Normal.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

## 8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.171

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de enero de 2003

Fecha de la última renovación: 12 de septiembre de 2012

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).