ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОНЦЕРТА®

CONCERTA®

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка пролонгованої дії містить метилфенідату гідрохлориду 18 мг, 36 мг або 54 мг;

допоміжні речовини: поліетиленоксид 200К, поліетиленоксид 7000К, повідон, кислота янтарна, кислота стеаринова, кислота фосфорна концентрована, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), бутилгідрокситолуол (Е 321), натрію хлорид, целюлози ацетат, полоксамер, гіпромелоза, віск карнаубський, макрогол 400, чорнило Opacode чорне, лактози моногідрат, титану діоксид (Е 171), триацетин, (таблетки по 54 мг – заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

18 мг – жовті капсулоподібні таблетки з написом «alza 18» з одного боку;

36 мг – білі капсулоподібні таблетки з написом «alza 36» з одного боку;

54 мг – коричнево-червоні капсулоподібні таблетки з написом «alza 54» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропні засоби. Симпатоміметики центральної дії. Код АТХ N06B A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Метилфенідату гідрохлорид – м’який стимулятор центральної нервової системи (ЦНС). Механізм його терапевтичної дії при лікуванні синдрому дефіциту уваги з проявами гіперактивності (СДУГ) до кінця не відомий. Вважається, що метилфенідат блокує зворотне захоплення норадреналіну та допаміну в пресинаптичній ділянці нейрона та збільшує вивільнення цих моноамінів до екстранейронального середовища. Метилфенідат є рацемічною

сумішшю d- та l-ізомерів. d-ізомер має більшу фармацевтичну активність, ніж l-ізомер.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Метилфенідат швидко абсорбується. Після перорального прийому препарату Концерта® верхній шар таблетки під оболонкою швидко абсорбується, забезпечуючи максимальну початкову концентрацію протягом 1-2 годин. Метилфенідат, що міститься в наступних двох внутрішніх шарах таблетки, поступово вивільняється протягом декількох наступних годин. Максимальна концентрація метилфенідату в плазмі крові досягається через 6-8 годин, після чого поступово знижується. Прийом препарату Концерта® один раз на день дає змогу отримати мінімальні коливання концентрації метилфенідату в крові порівняно з триразовим прийомом аналогічних препаратів з метилфенідатом негайного вивільнення. Рівень абсорбції препарату Концерта® у разі прийому один раз на день можна порівняти з рівнем абсорбції препаратів швидкого вивільнення.

Після прийому препарату Концерта® 18 мг один раз на день у 36 дорослих середні фармакокінетичні параметри були такими: максимальна концентрація (C_{max}) – 3,7 ± 1,0 (нг/мл), час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) – 6,8 ± 1,8 (год), площа під кривою концентрації (AUC) – 41,8 ± 13,9 (нг.год/мл) та період напіввиведення ($t_{1/2}$) – 3,5 ± 0,4 (год).

Не було виявлено різниці у фармакокінетиці препарату після першого або повторного застосування його один раз на день, що підтверджує відсутність будь-якої значимої кумуляції. Площа під кривою концентрації (AUC) та період напіввиведення ($t_{1/2}$) після повторного застосування один раз на день відповідали таким після прийому першої дози препарату Концерта® 18 мг.

Після прийому дорослими однієї дози 18, 36 та 54 мг препарату на день максимальна концентрація (C_{max}), площа під кривою концентрації (AUC) метилфенідату виявлялись пропорційними дозуванню.

Розподіл

Плазмова концентрація метилфенідату у дорослих пацієнтів і підлітків після перорального прийому знижувалась біекспоненційно. Період напіввиведення препарату Концерта® у дорослих пацієнтів і підлітків після перорального прийому становив близько 3,5 години. Коефіцієнт зв’язування метилфенідату та його метаболітів з білками плазми становить приблизно 15 %. Уявний об’єм розподілу метилфенідату становить приблизно 13 л/кг.

Метаболізм

Основним шляхом метаболізму метилфенідату у людини є деетерифікація до альфа-феніл-піперидин оцтової кислоти (PPA, приблизно 50-кратна різниця порівняно з рівнем незміненої речовини), що чинить слабку або взагалі не чинить фармакологічної дії. У дорослих, які приймають препарат Концерта® один раз на день, рівень метаболізму до PPA відповідає такому у пацієнтів, що приймають препарати метилфенідату тричі на день. Метаболізм одноразової та багаторазових доз препарату Концерта® однаковий.

Виведення

Період напіввиведення препарату Концерта® у дорослих після перорального прийому становив

близько 3,5 години. Після перорального прийому препарату близько 90 % дози екскретується з сечею і від 1 до 3 % – з калом у вигляді метаболітів протягом 48-96 годин. Незначна кількість метилфенідату (<1 %) реабсорбується з сечі. Основним метаболітом, що виділяться з сечею, є альфа-феніл-піперидин оцтова кислота (60-90 %).

Після перорального прийому міченого радіоактивною міткою метилфенідату близько 90 % радіоактивності було зафіксовано у сечі (у людей). Головним метаболітом сечі була PPA, що становила приблизно 80 % дози.

Вплив їжі

Не спостерігалося різниці у фармакодинаміці та фармакокінетиці препарату Концерта® після його застосування під час прийому їжі, багатої на жири, або натще.

Особливі групи пацієнтів

Стать

У здорових дорослих середнє значення показників $AUC_{(0\text{-}inf)}$ для відкоригованих дозувань препарату Концерта® становило 36,7 нг.год/мл у чоловіків та 37,1 нг.год/мл у жінок без вагомих відмінностей між двома групами.

Расова приналежність

У здорових дорослих показники $AUC_{(0\text{-}inf)}$ для відкоригованих дозувань препарату Концерта® узгоджувались для всіх етнічних груп; однак, можливо, обсяг вибірки був недостатнім для визначення етнічних варіацій у фармакокінетиці.

Вік

Фармакокінетика препарату Концерта® не досліджувалась у дітей віком до 6 років. У дітей віком 7–12 років фармакокінетичні показники препарату Концерта® після прийому 18, 36 та 54 мг становили (середнє значення ± СВ): C_{max} 6,0 ± 1,3, 11,3 ± 2,6 та 15,0 ± 3,8 нг/мл відповідно; T_{max} 9,4 ± 0,02, 8,1 ± 1,1, 9,1 ± 2,5 год відповідно; AUC – 50,4 ± 7,8, 87,7 ± 18,2, 121,5 ± 37,3 нг.год/мл відповідно.

Збільшення віку призводить до збільшення явного кліренсу при пероральному прийомі (58 % збільшення у підлітків порівняно з дітьми). Ці відмінності можуть бути частково пов’язані з різницею у масі тіла між даними віковими групами. Можна припустити, що суб’єкти з більшою масою тіла можуть мати нижчу концентрацію загального метилфенідату за умови однакового дозування.

Пацієнти з порушенням функцій нирок

Немає даних щодо застосування препарату Концерта® пацієнтам з нирковою недостатністю. Після перорального застосування радіоактивно міченого метилфенідату він інтенсивно метаболізувався і близько 80 % радіоактивності виділялося з сечею у формі PPA. Оскільки нирковий кліренс не є важливим шляхом екскреції метилфенідату, вважається, що ниркова недостатність не матиме значного впливу на фармакокінетику препарату Концерта®.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Досвіду застосування препарату Концерта® пацієнтам з печінковою недостатністю немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

Синдром дефіциту уваги з проявами гіперактивності

Препарат Концерта® показаний для лікування дітей віком від 6 років та дорослих пацієнтів віком до 65 років з синдромом дефіциту уваги з проявами гіперактивності (СДУГ).

Синдром дефіциту уваги з проявами гіперактивності передбачає наявність симптомів гіперактивності та імпульсивності, а також неуважності, які спричинили погіршення стану та були наявними у віці до 7 років. Симптоми повинні спричиняти клінічно значуще порушення функцій, наприклад, соціальних, навчальних або професійних, та проявлятися у двох або більше навколишніх середовищах, наприклад у школі (на роботі) та вдома. Симптоми не повинні бути спричинені іншими психічними розладами. При неуважному типі синдрому дефіциту уваги принаймні 6 із зазначених далі симптомів повинні проявлятися протягом щонайменше 6 місяців: недостатність уваги до деталей/недбалі помилки; недостатність тривалості уваги; нездатність слухати інших; нездатність доводити завдання до кінця; погана організованість; уникання завдань, що вимагають тривалої концентрації уваги; втрата речей; відволікання уваги; забудькуватість. При гіперактивно-імпульсивному типі СДУГ принаймні 6 із зазначених далі симптомів повинні проявлятися протягом щонайменше 6 місяців: метушливість; непосидючість; неадекватний біг/пересування по кімнаті; складнощі у виконанні «тихих» завдань; знаходження у постійному русі; надмірна балакучість; швидка відповідь до завершення запитання; нездатність чекати своєї черги; нав’язливість. При комбінованому типі СДУГ повинні бути наявні симптоми обох типів: неуважного та гіперактивно-імпульсивного.

Специфічна етіологія цього синдрому невідома, єдиного діагностичного тесту не існує. Постановка відповідного діагнозу вимагає використання медичних та спеціалізованих психологічних, освітніх та соціальних ресурсів. Здатність до навчання може бути як порушена, так і не порушена. Діагноз необхідно встановлювати відповідно до критеріїв керівництва з діагностики і статистики психічних захворювань DSM-IV або керівництва Всесвітньої організації охорони здоров’я ICD-10 на основі повної історії хвороби пацієнта та медичного обстеження.

Комплексна лікувальна програма повинна включати психологічні, освітні, соціально-оздоровчі заходи. Лікування препаратом Концерта® не можна призначати всім без винятку дітям та дорослим з діагнозом СДУГ, рішення про його застосування повинно базуватись на дуже ретельній оцінці тяжкості симптомів та їх хронічного перебігу. Важливим є відповідне освітнє навантаження, зазвичай потрібне також і психосоціологічне втручання. Лише коли лікувальні заходи виявляються недостатніми, рішення про призначення стимуляторів повинно ґрунтуватись на ретельному вивченні тяжкості симптомів пацієнтів.

Протипоказання

· Гіперчутливість до метилфенідату або допоміжних речовин, що входять до складу препарату;

· глаукома;

· феохромоцитома;

· одночасне застосування з неселективними необоротними інгібіторами моноамінооксидази (МАО), а також протягом щонайменше 14 днів після їх відміни (для можливості запобігання розвитку гіпертензивного кризу) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

· гіпертиреоз або тиреотоксикоз;

· наявні зараз або в анамнезі тяжка депресія, нервово-психічна анорексія/ аноректичні розлади, суїцидальні нахили, психотичні симптоми, тяжкі розлади настрою, манія, шизофренія, невропатичні розлади/ граничний розлад особистості;

· наявні зараз або в анамнезі тяжкий та епізодичний біполярний (афективний) розлад I типу (не контрольований належним чином);

· розлади серцево-судинної системи в анамнезі, такі як тяжка артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, оклюзія артерій, стенокардія, вроджені вади серця з порушеннями гемодинаміки, кардіоміопатія, інфаркт міокарда, аритмії та каналопатії (розлади, викликані дисфункцією іонних каналів), що загрожують життю;

· вже існуючі розлади, такі як аневризма головного мозку; судинні порушення, такі як васкуліт або інсульт;

· наявний зараз або в анамнезі синдром Туретта або моторні тики.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетична взаємодія

Невідомо, чи може метилфенідат впливати на концентрації в плазмі крові лікарських засобів, що застосовуються одночасно. Тому слід бути обережними при комбінуванні метилфенідату та інших препаратів, особливо препаратів з вузьким терапевтичним діапазоном.

Метилфенідат клінічно значуще не метаболізується з участю CYP450. Не очікується, що індуктори або інгібітори ферментів системи цитохрому Р450 матимуть клінічно важливий вплив на фармакокінетику метилфенідату. З іншого боку, d- та l-енантіомери метилфенідату не пригнічують ферменти цитохрому Р450 1А2, 2С8, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1 або 3А.

Є дані, що метилфенідат може пригнічувати метаболізм кумаринових антикоагулянтів, протисудомних препаратів (наприклад фенобарбіталу, фенітоїну, примідону) та деяких антидепресантів (трициклічних та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну). На початку застосування метилфенідату або під час його відміни може бути потрібна корекція дози таких лікарських засобів та контроль їхньої концентрації в плазмі (або часу згортання крові, для кумаринів).

Фармакодинамічна взаємодія

Антигіпертензивні препарати

Метилфенідат може зменшувати ефективність препаратів, призначених для лікування

гіпертонії.

Препарати, що підвищують артеріальний тиск

Метилфенідат слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які одночасно приймають будь-який препарат, що підвищує артеріальний тиск (див. також інформацію про серцево-судинні та цереброваскулярні розлади у розділі «Особливості застосування»).

У зв'язку зі здатністю викликати гіпертонічний криз метилфенідат протипоказано застосовувати пацієнтам, які лікуються (на даний момент або протягом попередніх 14 днів) неселективними необоротними інгібіторами МАО (див. розділ «Протипоказання»).

Алкоголь

Алкоголь може посилювати побічні реакції на психоактивні лікарські засоби, включаючи метилфенідат, з боку ЦНС. Тому під час лікування препаратом пацієнтам рекомендується утримуватись від вживання алкоголю.

Серотонінергічні лікарські засоби

Повідомлялося про випадки серотонінового синдрому після одночасного застосування метилфенідату та серотонінергічних лікарських засобів. При необхідності застосування серотонінергічних лікарських засобів важливо швидко виявляти симптоми серотонінового синдрому (див. розділ «Особливості застосування»). При підозрі на серотоніновий синдром слід якнайшвидше припинити застосування метилфенідату.

Галогеновмісні засоби для наркозу

Існує ризик раптового підвищення артеріального тиску під час хірургічного втручання. У разі планування хірургічних операцій прийом метилфенідату в цей день слід відмінити.

Агоністи альфа-2-адренорецепторів центральної дії (наприклад клонідин)

Безпека довготривалого застосування комбінації метилфенідату та клонідину або інших агоністів альфа-2-адренорецепторів центральної дії не була ретельно досліджена.

Допамінергічні препарати

Метилфенідат слід приймати з обережністю разом з допамінергічними препаратами, включаючи антипсихотичні препарати (нейролептики). Оскільки основною дією метилфенідату є підвищення міжклітинного рівня допаміну, метилфенідат може асоціюватись з фармакодинамічними взаємодіями при одночасному застосуванні з прямими та непрямими агоністами допаміну, включаючи ДОПА та трициклічні антидепресанти, або з антагоністами допаміну, включаючи антипсихотичні препарати.

Особливості застосування.

Лікування препаратом Концерта® не можна призначати всім без винятку пацієнтам з діагнозом СДУГ, рішення про його застосування повинно базуватись на дуже ретельній оцінці тяжкості симптомів та їх хронічного перебігу.

Довготривале застосування (понад 12 місяців) дітям та підліткам.

Безпека та ефективність довготривалого застосування метилфенідату дітям систематично не вивчалися протягом контрольованих досліджень. Лікування метилфенідатом не повинно бути безстроковим. Лікування метилфенідатом зазвичай припиняють під час пубертатного або після пубертатного періоду. Пацієнтів, які приймають метилфенідат протягом тривалого періоду часу (понад 12 місяців), слід регулярно обстежувати та контролювати стан їхньої серцево-судинної системи, ріст, апетит, виникнення нових або погіршення перебігу вже існуючих психічних розладів. Психічні розлади, перебіг яких необхідно контролювати, включають моторні або вокальні тики, агресивну або ворожу поведінку, ажитацію, тривожність, депресію, психоз, манію, марення, дратівливість, відсутність спонтанності, відчуженість та надмірна персеверація.

Лікар, який обирає довготривале (понад 12 місяців) застосування метилфенідату дітям та підліткам зі СДУГ, повинен періодично оцінювати необхідність застосування лікарського засобу кожному окремому пацієнту та встановлювати випробні періоди без застосування лікарського засобу з метою оцінки стану пацієнта без фармакотерапії. Рекомендується призупиняти прийом метилфенідату щонайменше раз на рік, щоб оцінити стан дитини (бажано під час шкільних канікул). Покращення вважається стійким, якщо застосування лікарського засобу можна тимчасово або назавжди припинити.

Дорослі.

Не були встановлені безпека та ефективність лікування дорослих як початкова терапія або як продовження лікування після 18 років. Якщо припинення лікування не було успішним, коли підліток досяг 18 років, може бути необхідним продовження лікування у дорослому віці.

Необхідність подальшого лікування цих дорослих потрібно регулярно оцінювати. Таку оцінку слід здійснювати щорічно.

Були зареєстровані випадки раптової смерті, інсульту та інфаркту міокарда у дорослих, які отримували терапію стимуляторами ЦНС для лікування синдрому дефіциту уваги та гіперактивності. Незважаючи на те, що роль стимуляторів у цих випадках не було встановлено, дорослі пацієнти більш схильні до серйозних порушень з боку серця, кардіоміопатії, серйозних порушень серцевого ритму, захворювань коронарної артерії та інших порушень серцевої діяльності, ніж діти. Дорослим з подібними захворюваннями не рекомендовано лікування із застосуванням стимуляторів.

Пацієнти літнього віку.

Метилфенідат не слід призначати пацієнтам літнього віку. Безпека та ефективність препарату не вивчались для даної категорії пацієнтів.

Діти віком до 6 років.

Метилфенідат не можна застосовувати дітям віком до 6 років. Безпека та ефективність препарату не вивчались для даної категорії пацієнтів.

Серцево-судинні розлади.

У разі прийняття рішення про призначення пацієнту стимуляторів необхідно ретельно дослідити історію хвороби (включаючи вивчення історії раптової серцевої смерті або смерті невизначеної етіології, або злоякісної аритмії у сімейному анамнезі) та провести медичний огляд з метою виявлення серцевих захворювань. У разі виявлення останніх пацієнту потрібно пройти ретельне обстеження у кардіолога. Пацієнти, у яких були виявлені такі симптоми, як

сильне серцебиття, біль у грудній клітці під час фізичного навантаження, втрата свідомості невиявленої етіології, диспное або інші симптоми серцевих захворювань, повинні пройти ретельне обстеження у кардіолога.

Аналіз даних, отриманих у ході клінічних досліджень застосування метилфенідату дітям зі СДУГ, продемонстрував, що у пацієнтів, які отримують метилфенідат, часто підвищується систолічний та діастолічний кров'яний тиск більше ніж на 10 мм рт.ст. у порівнянні з відповідними показниками у пацієнтів із контрольної групи. Наслідки короткотривалого та довготривалого впливу на серцево-судинну систему дітей невідомі. Не можна виключати можливості ускладнень як результату змін, що спостерігалися у ході клінічних досліджень, особливо коли лікування продовжується у дорослому віці. З обережністю рекомендується лікувати пацієнтів, стан здоров'я яких може погіршитися внаслідок підвищення артеріального тиску чи прискорення серцевого ритму. Щодо станів, при яких застосування метилфенідату протипоказане, див. розділ «Протипоказання».

Слід вести ретельний моніторинг стану серцево-судинної системи. Слід записувати показники артеріального тиску та пульсу при кожному коригуванні дози та у подальшому – щонайменше кожні 6 місяців.

При певних станах серцево-судинної системи застосування метилфенідату педіатричним пацієнтам протипоказане (див. розділ «Протипоказання») без консультації дитячого кардіолога.

Раптова смерть та наявні структурні серцеві патології або інші серйозні захворювання серця.

При застосуванні стимуляторів центральної нервової системи у звичайних дозах були зареєстровані випадки раптової смерті у дітей зі структурними серцевими патологіями або серйозними серцевими захворюваннями у деяких з них. Хоча деякі серйозні захворювання серця самі по собі можуть спричинити підвищений ризик раптової смерті, застосування стимуляторів протипоказано для лікування дітей та підлітків зі структурними серцевими патологіями, кардіоміопатіями, серйозними порушеннями серцевого ритму в анамнезі через підвищений ризик симпатоміметичних ефектів, пов'язаний із застосуванням стимуляторів.

Гіпертензія та інші кардіоваскулярні події

Стимулятори центральної нервової системи викликають незначне підвищення показника середнього артеріального тиску (приблизно на 2 – 4 мм рт.ст.) та серцевих скорочень (приблизно на 3 – 6 уд/хв), а у деяких пацієнтів може бути і більше. Не слід очікувати, що середні зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень будуть короткочасними, і тому стан усіх пацієнтів потрібно контролювати щодо більших змін частоти серцевих скорочень та артеріального тиску. Протипоказано призначати для лікування пацієнтів, в анамнезі яких є підвищення артеріального тиску або частоти серцевих скорочень, тобто які мають наявну тяжку гіпертонічну хворобу серця, серцеву недостатність, недавній інфаркт міокарда або шлуночкову аритмію.

Неналежне застосування та серцево-судинні розлади.

Неналежне застосування стимуляторів ЦНС може бути пов'язане з раптовою смертю та іншими побічними реакціями з боку серцево-судинної системи.

Цереброваскулярні розлади.

Щодо цереброваскулярних розладів, при яких застосування метилфенідату протипоказане, див. розділ «Протипоказання». Після початку лікування метилфенідатом пацієнтів з додатковими факторами ризику (наприклад серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, одночасним застосуванням лікарських засобів, що підвищують артеріальний тиск) слід оглядати щодо неврологічних симптомів під час кожного візиту до лікаря.

Церебральний васкуліт є дуже рідкісною специфічною реакцією на застосування метилфенідату. Немає достатньо доказів, що пацієнтів з підвищеним ризиком можна ідентифікувати, а перше виникнення симптомів є ознакою наявної клінічної проблеми. Рання діагностика при високій підозрі дає змогу швидко припинити терапію метилфенідатом та вжити ранніх лікувальних заходів. Слід брати до уваги цей діагноз у кожного пацієнта, у якого розвиваються нові неврологічні симптоми, які відповідають церебральній ішемії, протягом лікування метилфенідатом. Ці симптоми можуть включати тяжкий головний біль, оніміння, слабкість, параліч та порушення координації, зору, мовлення, мови або пам’яті.

Лікування метилфенідатом протипоказане пацієнтам із геміплегічним церебральним паралічем.

Психічні розлади

Часто у пацієнтів із СДУГ наявні супутні психічні розлади, це слід брати до уваги при призначенні стимуляторів ЦНС. У разі виникнення нових психічних симптомів або погіршенні уже наявних психічних симптомів не слід застосовувати метилфенідат, окрім випадків, коли користь від застосування переважає ризики.

Слід спостерігати за пацієнтом щодо виникнення нових або погіршення вже існуючих психічних розладів при кожному коригуванні дози, у подальшому – кожні 6 місяців та при кожному візиті до лікаря; може бути доцільним припинення лікування.

Погіршення перебігу наявних психотичних або маніакальних симптомів.

У пацієнтів із психотичними розладами прийом метилфенідату може посилити симптоми порушення поведінки та розлади мислення.

Поява нових психотичних або маніакальних симптомів.

Звичайні дози метилфенідату можуть спричинити психотичні симптоми (візуальні/тактильні/слухові галюцинації і марення) у пацієнтів, в тому числі у дітей, без психотичних хвороб або манії в анамнезі. Якщо виникають маніакальні і психотичні симптоми, їх причиною може бути застосування метилфенідату і, можливо, доцільним буде припинення лікування. В об’єднаному аналізі короткотермінового та плацебо-контрольованого дослідження ці симптоми спостерігалися приблизно в 0,1 % (4 пацієнти з 3482, що приймали метилфенідат чи амфетамін протягом декількох тижнів в звичайних дозах) пацієнтів, що приймали стимулятори центральної нервової системи, в порівнянні з 0 у групі плацебо.

Агресивна або ворожа поведінка.

Поява або посилення агресії чи ворожості може бути спричинено лікуванням стимуляторами.

Повідомлялося про випадки агресії у пацієнтів, які отримували метилфенідат (див. розділ «Побічні реакції»). Появу або посилення агресивної або ворожої поведінки у пацієнтів, які приймають метилфенідат, потрібно контролювати на початку лікування, при кожному коригуванні дози, а потім щонайменше кожні 6 місяців при кожному візиті до лікаря. Лікарі

повинні оцінювати необхідність коригування режиму лікування пацієнтів зі зміною поведінки та брати до уваги необхідність зменшення або збільшення дози препарату. Може бути доцільним припинення лікування.

Схильність до суїциду.

Пацієнтів, у яких з'являється суїцидальне мислення або поведінка протягом лікування СДУГ, має негайно оглянути лікар. Слід взяти до уваги загострення перебігу вже існуючих психічних розладів та можливий причинний зв'язок із лікуванням метилфенідатом. Може бути необхідне лікування наявних психічних розладів, а також може бути доцільним припинення лікування.

Тики

Метилфенідат пов'язаний з настанням або загостренням рухових і вербальних тиків. Повідомлялося також про погіршення синдрому Туретта. Сімейний анамнез слід оцінювати, а клінічне оцінювання тиків або синдрому Туретта у дітей повинно передувати застосуванню метилфенідату. Пацієнтів слід регулярно контролювати щодо появи або погіршення тиків під час лікування метилфенідатом. Моніторинг повинен здійснюватися при кожному коригуванні дози, а потім принаймні кожні 6 місяців або кожного візиту до лікаря.

Тривожність, ажитація або напруження.

При застосуванні метилфенідату повідомлялося про випадки тривожності, ажитації та напруження (див. розділ «Побічні реакції»). Також застосування метилфенідату пов'язане з загостренням уже існуючих тривожності, ажитації або напруження. Тривожність призводила до припинення застосування метилфенідату у деяких пацієнтів. Перед застосуванням метилфенідату необхідно обстежити пацієнта щодо тривожності, ажитації або напруження, а також необхідний ретельний моніторинг пацієнта щодо виникнення або погіршення цих симптомів протягом лікування, при кожному коригуванні дози та у подальшому – кожні 6 місяців чи при кожному прийомі у лікаря.

Біполярні розлади.

Протипоказано застосування метилфенідату для лікування СДУГ у пацієнтів із супутнім біполярним розладом (включаючи не контрольований біполярний розлад I типу та інші форми біполярних розладів) через можливість змішаних/маніакальних епізодів у таких пацієнтів. Перед початком лікування метилфенідатом пацієнти із супутніми депресивними симптомами повинні пройти належне обстеження з метою виявлення ризику біполярного розладу; таке обстеження повинно включати детальне вивчення історії психічних захворювань, включаючи історію самогубств, біполярного розладу та депресій в сімейному анамнезі. Ретельний моніторинг таких пацієнтів є важливим (див. підрозділ «Психічні розлади» вище та розділ «Спосіб застосування та дози»). Протягом лікування метилфенідатом слід проводити регулярне обстеження пацієнтів щодо симптомів щонайменше кожні 6 місяців та при кожному візиті до лікаря.

Ріст.

При довготривалому застосуванні метилфенідату дітям повідомлялося про сповільнене збільшення маси тіла та затримку росту.

Вплив метилфенідату на остаточний ріст та масу тіла наразі невідомий та досліджується.

Протягом лікування метилфенідатом необхідно вести моніторинг фізичного розвитку: ріст,

масу тіла та апетит необхідно записувати щонайменше кожні 6 місяців, вести карту фізичного розвитку. Слід розглянути доцільність відміни лікування пацієнтів з ознаками затримки росту та збільшення маси тіла.

Судоми.

Пацієнтам з епілепсією метилфенідат слід застосовувати з обережністю, оскільки метилфенідат може знижувати судомний поріг у пацієнтів з епілептичними нападами в анамнезі, у пацієнтів з відхиленнями ЕЕГ в анамнезі та рідко за наявності відхилень ЕЕГ без епілептичних нападів, а також рідко у пацієнтів з судомами в анамнезі, але без відхилень ЕЕГ. Якщо частота епілептичних нападів зростає або з'являються раніше відсутні епілептичні напади, лікування метилфенідатом необхідно припинити.

Пріапізм.

При застосуванні метилфенідату, у тому числі лікарського засобу Концерта®, повідомлялося про випадки виникнення тривалих та болісних ерекцій, що іноді вимагали хірургічного втручання, як у дорослих пацієнтів, так і у дітей. Під час початку лікування повідомлень про пріапізм не було, ці випадки спостерігалися на тлі тривалого застосування препарату, часто після збільшення дози. Також випадки пріапізму спостерігалися у періоди призупинення терапії («відпочинок» від лікування або відміна лікування). Пацієнтам, у яких розвиваються незвично тривалі або часті та болісні ерекції, слід негайно звернутися до лікаря.

Застосування із серотонінергічними лікарськими засобами.

Повідомлялося про випадки серотонінового синдрому після одночасного застосування метилфенідату та серотонінергічних лікарських засобів. При необхідності застосування серотонінергічних лікарських засобів важливо швидко виявляти симптоми серотонінового синдрому. Ці симптоми можуть включати зміни психічного стану (наприклад ажитацію, галюцинації, кому), розлади вегетативної нервової системи (наприклад тахікардію, коливання кров'яного тиску, гіпертермію), нервово-м'язові розлади (наприклад гіперрефлексію, порушення координації, ригідність) та/або симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад нудоту, блювання, діарею). При підозрі на серотоніновий синдром слід якнайшвидше припинити застосування метилфенідату.

Периферійні захворювання судин, включаючи феномен Рейно.

Застосування стимуляторів, у т.ч. препарату Концерта®, для лікування СДУГ пов'язане із виникненням васкулопатії, зокрема феномену Рейно. Ознаки та симптоми зазвичай мають періодичний та помірний характер. Втім ускладнення дуже рідко включають дискретні виразки або розрив м'яких тканин. Випадки периферійної васкулопатії, а також феномен Рейно спостерігалися у ході постмаркетингових досліджень у різний час та при різному дозуванні у всіх вікових групах впродовж курсу лікування. Ці ознаки та симптоми зазвичай коригувалися шляхом зменшення дози чи повної відміни препарату. Детальне спостереження дискретних змін необхідне під час лікування синдрому дефіциту уваги та гіперактивності із застосуванням стимуляторів. Для певних пацієнтів може бути доцільним подальше медичне спостереження (наприклад направлення до ревматологічного відділення).

Розлади зору.

Повідомлялося про випадки порушення акомодації та нечіткості зору під час терапії стимуляторами.

Нецільове застосування, зловживання та порушення режиму застосування.

Пацієнтів потрібно ретельно контролювати з приводу неправильного застосування препарату.

Метилфенідат потрібно з обережністю призначати пацієнтам з відомою наркотичною або алкогольною залежністю.

Хронічне зловживання метилфенідатом може призвести до помітного зниження чутливості та психологічної залежності із різноманітними проявами порушень поведінки. Можуть розвинутися виражені психотичні епізоди, особливо при парентеральному застосуванні.

Рішення про вибір лікування метилфенідатом при лікуванні СДУГ необхідно приймати з огляду на вік пацієнта, наявність факторів ризику розладів (таких як супутній опозиційно-зухвалий розлад, поведінковий розлад та біполярний розлад), спричинених прийомом психоактивних речовин, попередніх та наявних випадків неправильного прийому препарату. З обережністю препарат потрібно призначати емоційно нестабільним пацієнтам, наприклад пацієнтам з відомими випадками наркотичної або алкогольної залежності, оскільки такі пацієнти можуть підвищити дозу з власної ініціативи.

Для деяких пацієнтів з високим ризиком неправильного прийому препарату призначення метилфенідату та інших стимуляторів може бути недоцільним, слід розглянути можливість лікування без застосування стимуляторів.

Відміна препарату.

Відміну застосування препарату слід проводити під ретельним спостереженням, оскільки можуть проявитися депресія та хронічна гіперактивність. Деякі пацієнти можуть потребувати тривалого нагляду.

Також необхідний ретельний нагляд під час відміни препарату після зловживання, оскільки може виникнути тяжка депресія.

Втома.

Метилфенідат не слід застосовувати для профілактики або лікування нормальних станів втоми.

Непереносимість лактози.

Концерта® містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими хворобами, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або синдром мальабсорбції глюкози і галактози, не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

Вибір лікарської форми метилфенідату.

Вибирати лікарську форму препарату, що містить метилфенідат, слід лікарю з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та очікуваної тривалості лікування.

Аналіз крові на вміст наркотиків.

Оскільки Концерта® містить метилфенідат, аналіз крові може показати псевдопозитивний результат на вміст амфетамінів, особливо при імунохімічному методі аналізу.

Ниркова або печінкова недостатність.

Немає даних щодо застосування метилфенідату пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю.

Гематологічні ефекти.

Під час тривалої терапії рекомендується регулярно проводити розгорнутий та диференційний аналіз крові, а також визначати кількість тромбоцитів.

Можливість шлунково-кишкової непрохідності.

Оскільки таблетки Концерта® не піддаються деформації та відчутно не змінюють своєї форми в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), їх не слід призначати пацієнтам з діагностованим гострим викривленням ШКТ (патологічним або ятрогенним) або пацієнтам з дисфагією чи труднощами при ковтанні таблеток. Відомі поодинокі випадки розвитку обструктивних симптомів у пацієнтів зі стриктурами ШКТ під час прийому лікарських форм пролонгованої дії, що не піддаються деформації у ШКТ.

Для забезпечення пролонгованої дії препарату Концерта® таблетки потрібно застосовувати лише пацієнтам, які здатні проковтнути їх цілими. Пацієнтів слід поінформувати про необхідність ковтати таблетку Концерта® цілою, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки не можна розжовувати, ділити або кришити. Активна речовина поступово і контрольовано вивільняється із нерозчинної оболонки. Оболонка таблетки виводиться з організму; тому пацієнти не повинні хвилюватись, якщо помітять у своїх випорожненнях що-небудь схоже на таблетку.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані когортного дослідження загалом близько 3400 вагітностей, виявлених у I триместрі, не свідчать про збільшення ризику загальних вроджених вад. Зафіксована невелика частота серцевих вад розвитку (зведений відносний ризик 1,3; 95% ДІ, 1,0 – 1,6): 3 немовлят, народжених із вродженими вадами серця, на кожні 1000 жінок, які отримували метилфенідат у першому триместрі вагітності, порівняно з вагітними, які не отримували лікування.

Були спонтанні повідомлення про випадки серцево-легеневої токсичності у новонароджених, особливо фетальної тахікардії та дихальної недостатності.

Дослідження на тваринах продемонстрували тератогенну дію метилфенідату при застосуванні у дозах, токсичних для материнського організму.

Метилфенідат не рекомендується застосовувати під час вагітності, окрім випадків, коли відкладання лікування несе більший ризик для вагітності.

Годування груддю

Метилфенідат проникає у грудне молоко людини. На основі досліджень зразків грудного молока, отриманих від 5 жінок, концентрації в грудному молоці для новонародженого становили від 0,16 % до 0,7 % від дози з поправкою на масу тіла, коефіцієнт переходу з крові в грудне молоко становив від 1,1 до 2,7.

Було повідомлення про один випадок невизначеного зниження маси тіла новонародженого протягом періоду, коли жінка застосовувала метилфенідат, проте після відміни препарату маса тіла відновилася та дитина продовжувала набирати вагу. Не можна виключати ризику для дитини, яку годують груддю.

Необхідно вирішити питання про доцільність припинення годування груддю або припинення прийому препарату, враховуючи ступінь його важливості для матері.

Фертильність

У ході доклінічних досліджень не спостерігалося впливу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Метилфенідат може спричиняти запаморочення, сонливість та розлади зору, включаючи труднощі з акомодацією, диплопію та нечіткість зору. Все це може впливати на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Пацієнтів необхідно попередити про можливі побічні реакції та порадити уникати потенційно небезпечної діяльності, такої як керування автомобілем або робота з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом потрібно призначати та проводити під пильним наглядом лікаря-психіатра з досвідом роботи лікування дитячих/підліткових поведінкових розладів.

Обстеження перед початком лікування.

Перед призначенням препарату необхідно провести базове обстеження серцево-судинної системи пацієнта, включаючи артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень. У анамнезі слід зазначити лікарські засоби, які застосовуються одночасно, наявні або які були у минулому медичні чи психічні розлади або симптоми, сімейний анамнез щодо раптової серцевої смерті або смерті з невстановленої причини та точний запис росту та маси тіла перед початком лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Спостереження.

Слід постійно контролювати ріст, психічний та серцево-судинний стан пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

- Артеріальний тиск та пульс слід записувати у процентильній таблиці при кожному коригуванні дози, а потім – щонайменше кожні 6 місяців.
- Ріст, масу тіла та апетит слід записувати щонайменше кожні 6 місяців в карті фізичного розвитку.
- Слід контролювати появу нових або загострення уже існуючих психічних розладів при кожному коригуванні дози, а потім – щонайменше кожні 6 місяців та при кожному візиті до лікаря.

Необхідно контролювати пацієнтів щодо зловживання або неправильного застосування

лікарського засобу.

Титрування дози

На початку лікування необхідне ретельне титрування дози препарату Концерта®. Титрування дози потрібно починати з найменшої можливої дози. Дозу можна змінювати, збільшуючи її на 18 мг з тижневим інтервалом, для пацієнтів, у яких не досягнуто бажаного терапевтичного ефекту. Добова доза вище 54 мг для дітей та 72 мг для підлітків та дорослих пацієнтів не досліджувалася та не рекомендується.

Пацієнти, які застосовують метилфенідат вперше.

Клінічний досвід застосування Концерти® пацієнтам, які застосовують метилфенідат вперше, обмежений. Концерта® не може бути показана усім дітям із СДУГ. Низьких доз метилфенідату із негайним вивільненням може бути достатньо для лікування деяких пацієнтів. Необхідне обережне титрування дози з метою уникнення недоцільно високих доз метилфенідату.

Рекомендована початкова доза препарату Концерта® для пацієнтів, які не застосовували метилфенідат раніше або які застосовують інші стимулятори, становить 18 мг один раз на добу для дітей та 18 або 36 мг один раз на добу для дорослих (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Вік пацієнта	Рекомендована початкова доза	Діапазон доз
Діти 6 – 12 років	18 мг один раз на день	Від 18 до 54 мг один раз на день
Діти 13 – 17 років	18 мг один раз на день	Від 18 до 72 мг один раз на день (але не більше ніж 2 мг/кг/день)
Дорослі 18 – 65 років	18 або 36 мг один раз на день	Від 18 до 72 мг один раз на день

Довготривале застосування (довше ніж 12 місяців) дітям та підліткам.

Безпека та ефективність довготривалого застосування метилфенідату не були достатньо вивчені в ході контрольованих досліджень. Спеціалісти, які вважають, що довготривале (понад 12 місяців) застосування препарату Концерта® є необхідним для лікування пацієнтів зі СДУГ, повинні проводити періодичний перегляд доцільності тривалого застосування препарату для кожного пацієнта індивідуально і з періодами відміни препарату для оцінки стану пацієнта. Рекомендовано призупиняти терапію метилфенідатом щонайменше 1 раз на рік для оцінки стану дитини (краще під час шкільних канікул). Покращення стану може зберігатися протягом призупинення або відміни лікування.

Зниження дози та відміна препарату

Якщо покращення стану пацієнта не спостерігається протягом одного місяця після відповідного підбору дози, лікування препаратом слід припинити. У разі парадоксального посилення симптомів або інших серйозних побічних реакцій дозу препарату потрібно знизити або зовсім відмінити препарат.

Пацієнти літнього віку.

Метилфенідат не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, оскільки безпека та ефективність встановлені не були.

Спосіб застосування.

Таблетку Концерти® необхідно ковтати цілою, запиваючи рідиною, таблетку не можна жувати, ділити на частини або кришити (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарат Концерта® можна приймати незалежно від прийому їжі.

Препарат Концерта® потрібно приймати 1 раз на день, вранці.

Діти.

Метилфенідат не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років. Безпека та ефективність для цієї категорії пацієнтів не встановлені.

Передозування.

При оцінці стану пацієнта та для ефективності усунення передозування необхідно пам'ятати про те, що це препарат пролонгованого вивільнення лікарської субстанції.

Ознаки та симптоми

Гостре передозування, головним чином через надмірну стимуляцію центральної та симпатичної нервової системи, може призвести до блювання, збудження, тремору, гіперрефлексії, м’язових посмикувань, судом (що можуть передувати комі), ейфорії, сплутаності свідомості, рабдоміолізу, галюцинацій, марення, надмірного потовиділення, припливів, головного болю, гіпертермії, тахікардії, сильного серцебиття, серцевої аритмії, артеріальної гіпертензії, розширення зіниць та сухості слизових оболонок.

Лікування

Специфічного антидоту метилфенідату не існує.

Необхідно вжити загальних підтримувальних заходів.

Пацієнта потрібно захистити від можливості самотравмування та ізолювати від зовнішніх подразників, що можуть погіршити стан існуючої гіперстимуляції ЦНС. Ефективність активованого вугілля не встановлена.

Слід забезпечити і підтримувати добру прохідність та вентиляцію дихальних шляхів; при явищах гіперпірексії може бути потрібним охолодження пацієнта.

Ефективність перитонеального діалізу та гемодіалізу при передозуванні метилфенідатом не встановлена.

Побічні реакції.

У наведеній нижче таблиці 2 зазначено побічні реакції, виявлені у ході клінічних досліджень за участю дітей, підлітків та дорослих, а також побічні реакції з постмаркетингових спонтанних

повідомлень про клінічні випадки, пов’язані із застосуванням препарату Концерта® та інших лікарських форм метилфенідату.

Частота побічних реакцій класифікована як: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та <1/10), нечасто (≥ 1/1000 та <1/100), рідко (≥ 1/10000 та <1/1000), дуже рідко (<1/10000) і невідомо (не можна оцінити на основі наявних даних).

Таблиця 2

Класи систем органів/ частота	**Побічні реакції**
Інфекції та інвазії	
Часто	Назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів[#], синусит[#]
З боку крові та лімфатичної системи	
Дуже рідко	Анемія[†], лейкопенія[†], тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура
Невідомо	Панцитопенія
З боку імунної системи	
Нечасто	Алергічні реакції, такі як ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, набряк вушних раковин, бульозні стани, ексфоліативні стани, кропив’янка, свербіж, висипання
З боку метаболізму та порушення харчування	
Часто	Анорексія, зниження апетиту[†], помірне зниження набору маси тіла та росту протягом тривалого застосування дітям[*]
Психічні розлади	
Дуже часто	Безсоння, знервованість
Часто	Афективна лабільність, агресія[*], ажитація[*], тривога[*†], депресія[*#], дратівливість, порушення поведінки, перепади настрою, посмикування[*], первинне безсоння[#], пригнічений настрій[#], зниження лібідо[#], напруженість[#], бруксизм, панічні атаки[#]
Нечасто	Психотичні розлади[*], слухові, зорові та тактильні галюцинації[*], гнів, суїцидальний настрій[*], зміна настрою, занепокоєння[†], плаксивість, загострення вже існуючих тиків при синдромі Туретта[*], логорея, гіпернастороженість, порушення сну
Рідко	Манія[*†], дезорієнтація, розлади лібідо, сплутаність свідомості[†]
Дуже рідко	Спроби скоєння суїциду (включаючи випадки завершеного суїциду)[*†], минуще пригнічення настрою[*], патологічне мислення, апатія[†], патологічні циклічні дії, надмірна концентрація
Невідомо	Делюзії[*†], розлади мислення[*], залежність. Повідомлялося про випадки зловживання та залежності, частіше при застосуванні лікарських форм з негайним вивільненням.
З боку нервової системи	
Дуже часто	Головний біль
Часто	Запаморочення, дискінезія, психомоторна гіперактивність, сонливість, парестезія[#], головний біль напруги[#]
Нечасто	Седація, тремор[†], летаргія[#]

Дуже рідко	Судоми, хореатетоїдні рухи, оборотний ішемічний неврологічний дефіцит, злоякісний нейролептичний синдром (повідомлення були зафіксовані неналежним чином, у більшості випадків пацієнти приймали інші лікарські засоби, тому роль метилфенідату невідома).
Невідомо	Цереброваскулярні розлади[*†] (включаючи васкуліт, мозкові крововиливи, інсульти, церебральний артеріїт, церебральну оклюзію), великий епілептичний напад[*], мігрень[†]
З боку органів зору	
Часто	Розлади акомодації[#]
Нечасто	Неясність зору[†], сухість очей[#]
Рідко	Ускладнення акомодації, порушення зору, диплопія
Невідомо	Розширення зіниць
З боку органів слуху	
Часто	Вертиго[#]
З боку серця	
Часто	Аритмія, тахікардія, відчуття серцебиття
Нечасто	Біль у грудній клітці
Рідко	Стенокардія
Дуже рідко	Зупинка серця, інфаркт міокарда
Невідомо	Надшлуночкова тахікардія, брадикардія, шлуночкова екстрасистолія[†], екстрасистолія[†]
З боку судинної системи	
Часто	Артеріальна гіпертензія
Нечасто	Припливи крові[#]
Дуже рідко	Церебральний артеріїт та/або оклюзії, відчуття холоду у кінцівках[†], феномен Рейно
З боку дихальної системи	
Часто	Кашель, фаринголарингеальний біль
Нечасто	Диспное[†]
З боку травного тракту	
Часто	Біль у верхній частині живота, діарея, нудота[†], відчуття дискомфорту у шлунку, блювання, сухість у роті[†], диспепсія[#]
Нечасто	Запор[†]
З боку гепатобіліарної системи	
Часто	Підвищення рівня аланінамінотрансферази[#]
Нечасто	Підвищення рівня печінкових ферментів
Дуже рідко	Порушення функцій печінки, включаючи гостру печінкову недостатність та печінкову кому, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня білірубіну[†]
З боку шкіри та підшкірних тканин	
Часто	Алопеція, свербіж, висипання, кропив’янка, гіпергідроз[†]
Нечасто	Ангіоневротичний набряк, бульозні висипання, ексфоліативні висипання
Рідко	Макулярні висипання, еритема
Дуже рідко	Мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, локальні медикаментозні висипання
З боку м’язової та сполучної тканини	
Часто	Артралгія, скутість м’язів[#], спазми м’язів[#]
Нечасто	Міалгія[†], м’язові посмикування
Дуже рідко	М’язові судоми

Невідомо	Рабдоміоліз, тризм
З боку сечовидільної системи	
Нечасто	Гематурія, полакіурія
Невідомо	Нетримання сечі
З боку репродуктивної системи	
Часто	Еректильна дисфункція[#]
Рідко	Гінекомастія
Невідомо	Пріапізм*, посилення ерекції*, подовжена ерекція*
Загальні розлади	
Часто	Лихоманка, затримка росту у дітей при тривалому застосуванні[*], втома[†], дратівливість[#], відчуття нервозності[#], астенія[#], відчуття спраги[#]
Нечасто	Біль у грудній клітці
Дуже рідко	Раптова серцева смерть[*]
Невідомо	Дискомфорт у грудях[†], гіперпірексія
Дослідження	
Часто	Зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень (зазвичай збільшення)[*], зниження маси тіла[*]
Нечасто	Шум у серці
Дуже рідко	Зменшення кількості тромбоцитів, відхилення у кількісті лейкоцитів

* - Див. розділ «Особливості застосування»

- Частота вирахувана на основі даних клінічних досліджень за участю дорослих, а не дітей; може також застосовуватися для дітей.

† - Частота вирахувана на основі даних клінічних досліджень; вища частота повідомлялася у клінічних дослідженнях за участю дорослих порівняно з такою у дітей та підлітків.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 28 або 30 таблеток у флаконі з поліетилену високої щільності, закритому кришкою із захистом від відкривання дітьми; по 1 флакону у картонній пачці. Флакон містить пакетик(и) з осушувачем (силікагелем).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. *Відповідальний за випуск серії:*

Янссен Фармацевтика НВ/ Janssen Pharmaceutica NV

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Турнхоутсевег 30, Беерсе, 2340, Бельгія/ Turnhoutseweg 30, Beerse, 2340, Belgium.