ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Клаудіекс

(Claudiex)

Склад:

діюча речовина: cilostazol;

1 таблетка містить цилостазолу 100 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, кальцію кармелоза, гіпромелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми білого кольору, з рискою з одного боку. Діаметр близько 8 мм. Таблетку можна розділити на дві рівні дози.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антиагреганти.

Код АТХ В01А С23.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цилостазол є інгібітором агрегації тромбоцитів. Лікарський засіб покращує здатність переносити фізичні навантаження, яку оцінюють за абсолютною дистанцією при переміжній кульгавості (або максимальною дистанцією ходьби (МДХ)) та початковою дистанцією переміжної кульгавості (або безболісною дистанцією ходьби (БДХ)) у тестуванні на біговій доріжці. За результатами досліджень при різних навантаженнях було встановлено значне абсолютне покращення на 42 метри максимальної дистанції ходьби (МДХ) порівняно з плацебо. відповідає відносному покращенню 100 % від плацебо. Цей ефект був дещо нижчим у хворих на цукровий діабет.

Цилостазол має вазодилататорний ефект, що було підтверджено вимірюванням кровотоку нижніх кінцівок за допомогою тензометричної плетизмографії. Цилостазол також інгібує проліферацію клітин гладких м’язів та інгібує реакцію вивільнення тромбоцитів

тромбоцитарного фактора росту та PF-4 у тромбоцитах людини.

Дослідження продемонстрували, що цилостазол спричиняє зворотне пригнічення агрегації тромбоцитів. Інгібування ефективне проти ряду агрегантів (включаючи арахідонову кислоту, колаген, АДФ та адреналін), у пацієнтів інгібування триває до 12 годин, а після завершення прийому цилостазолу відновлення агрегації проходило у межах 48-96 годин, без ефекту рикошету (гіперагрегації). Також встановлено вплив цилостазолу на ліпіди, які циркулюють у плазмі крові. Прийом лікарського засобу знижує рівень тригліцеридів та підвищує рівень HDL-холестеролу. Тривале застосування лікарського засобу не спричиняло збільшення рівня летальності серед пацієнтів порівняно з плацебо.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

При регулярному прийомі цилостазолу у дозі 100 мг двічі на добу у пацієнтів із захворюваннями периферичних судин стабільний стан досягається протягом 4 днів. C_{max} цилостазолу та його первинних метаболітів підвищується менш пропорційно з підвищенням дози. Проте AUC цилостазолу та його метаболітів збільшується приблизно пропорційно до дозування. Явний період напіввиведення цилостазолу становить 10,5 години. Існує два головних метаболіти – дегідроцилостазол та 4'-транс-гідроксицилостазол, що мають близькі показники напіввиведення. Дегідрометаболіт має в 4-7 разів вищу антитромботичну активність, ніж початкова речовина, а 4'-транс-гідроксиметаболіт – 1/5 від активності цилостазолу. Концентрації у плазмі крові (отримані за допомогою AUC) дегідро- та 4'-транс-гідроксиметаболітів приблизно становлять 41 % та 12 % від концентрації цилостазолу відповідно.

Метаболізм.

Цилостазол виводиться переважно за допомогою метаболізму та подальшого виведення його метаболітів із сечею. Первинні ізоферменти цитохрому Р450, які беруть участь у його метаболізмі, – CYP3A4, меншою мірою – CYP2C19 та ще меншою мірою – CYP1A2.

Виведення.

Головний шлях виведення – із сечею (74 %), залишкові кількості виділяються з калом. Незначні кількості незміненого цилостазолу виділяються з сечею, а менш ніж 2 % його дози виділяється у вигляді дегідроцилостазолу. Приблизно 30 % від початкової дози виділяється з сечею як 4'-транс-гідроксиметаболіт. Залишкова кількість виділяється як сума метаболітів, жоден з яких не перевищує 5 % від загальної кількості.

Розподіл.

Цилостазол зв’язується з білками на 95-98 %, переважно з альбуміном. Дегідрометаболіт та 4'-транс-гідроксиметаболіт зв’язуються з білками на 97,4 % та 66 % відповідно.

Немає підтвердження здатності цилостазолу індукувати мікросомальні ферменти печінки. Фармакокінетика цилостазолу та його метаболітів не залежала значною мірою від віку або статі пацієнтів 50-80 років.

В осіб із тяжкою нирковою недостатністю вільна фракція цилостазолу була на 27 % вищою, а C_{max} та AUC були відповідно на 29 % та 39 % нижчими, ніж в осіб з нормальною функцією нирок. C_{max} та AUC дегідрометаболіту були відповідно на 41 % та 47 % нижчими у пацієнтів з

тяжкими порушеннями нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. C_{max} та AUC 4'-транс-гідроксицилостазолу були на 173 % та 209 % вищими в осіб із тяжкою нирковою недостатністю. Немає даних щодо пацієнтів з помірною та тяжкою печінковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для збільшення максимальної безболісної дистанції ходьби у пацієнтів з переміжною кульгавістю, які не мають болей у стані спокою та ознак некрозу периферичних тканин (захворювання периферичних артерій, стадія II за Фонтейном).

Застосовувати як терапію другої лінії для пацієнтів, у яких зміна стилю життя (включаючи відмову від куріння та контрольовані програми занять спортом) та інші відповідні заходи не призвели до значного послаблення симптомів переміжної кульгавості.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до цилостазолу або до будь-якого компонента лікарського засобу;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну £25 мл/хв);
- помірна або тяжка печінкова недостатність;
- застійна серцева недостатність;
- вагітність;
- будь-яка відома схильність до кровотечі (наприклад, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення, нещодавній геморагічний інсульт (до 6 місяців), проліферативна форма діабетичної ретинопатії, слабо контрольована гіпертензія);
- протипоказано пацієнтам зі шлуночковою тахікардією, шлуночковою фібриляцією або мультилокулярною шлуночковою ектопією, що проходили або не проходили відповідну терапію; пацієнтам з подовженням інтервалу QT;
- тяжка тахіаритмія в анамнезі;
- одночасне лікування двома або більше додатковими антитромбоцитарними засобами або антикоагулянтами (наприклад ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, гепарин, варфарин, аценокумарол, дабігатран, ривароксабан або апіксабан);
- нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда протягом останніх 6 місяців або коронарне втручання протягом останніх 6 місяців.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антитромботичні засоби. Цилостазол є інгібітором фосфодіестерази III з

антитромбоцитарною активністю. Його застосування здоровим особам у дозуванні 150 мг протягом 5 днів не призводило до подовження часу кровотечі.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Сумісне застосування з АСК протягом короткого часу (до 4 днів) було пов'язане з підвищенням на 23-25 % пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з прийомом тільки АСК. Не спостерігалося очевидних тенденцій до збільшення рівня геморагічних побічних ефектів у пацієнтів, які приймали аспірин та цилостазол, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо та еквівалентні дози АСК.

Клопідогрель та інші антитромбоцитарні засоби. Сумісний прийом цилостазолу та клопідогрелю не впливав на кількість тромбоцитів, протромбіновий час (ПЧ) або активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ). Усі здорові учасники досліджень мали подовжений час кровотечі при прийомі клопідогрелю у монотерапії та сумісному застосуванні з цилостазолом, що не призводило до значного сумарного впливу на час кровотечі. Проте слід дотримуватися обережності при комбінованому застосуванні цилостазолу з будь-якими антитромботичними засобами. Слід розглянути можливість періодичного моніторингу часу кровотечі. Лікування цилостазолом протипоказано пацієнтам, які приймають два або більше додаткових антитромбоцитарних/антикоагулянтних засобів. Більш висока частота випадків крововиливів спостерігалася при одночасному застосуванні клопідогрелю, АСК і цилостазолу в ході дослідження CASTLE.

Пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин). При однократному прийомі не було виявлено пригнічення метаболізму варфарину або впливу на параметри коагуляції (ПЧ, АЧТЧ, час кровотечі). Проте рекомендовано дотримуватися обережності пацієнтам, які приймають цилостазол з будь-яким антикоагуляційним засобом, та проводити періодичний моніторинг для мінімізації можливості кровотечі. Лікування цилостазолом протипоказано пацієнтам, які приймають два або більше додаткових антитромбоцитарних/антикоагулянтних засобів.

Інгібітори цитохрому Р450 (CYP). Цилостазол значною мірою метаболізується ферментами CYP, особливо CYP3A4 та CYP2C19, і меншою мірою – CYP1A2. Дегідрометаболіт, який має антитромбоцитарну активність у 4-7 разів вищу, ніж цилостазол, імовірно, утворюється головним чином під дією CYP3A4. 4'-транс-гідроксиметаболіт, з активністю 1/5 від цилостазолу, імовірно, утворюється за допомогою CYP2C19. Таким чином, засоби, що пригнічують CYP3A4 (наприклад деякі макроліди, азолові протигрибкові засоби, інгібітори протеаз) або CYP2C19 (наприклад інгібітори протонного насоса), підвищують загальну фармакологічну активність на 32 % та 42 % відповідно та можуть підвищувати побічні ефекти цилостазолу. Може бути необхідним зниження дози цилостазолу до 50 мг двічі на добу залежно від індивідуальної ефективності та переносимості.

Прийом 100 мг цилостазолу на 7-й день застосування еритроміцину (помірний інгібітор CYP3A4) 500 мг 3 рази на добу призводило до підвищення AUC цилостазолу до 74 %, яке супроводжувалося зниженням на 24 % AUC його дегідрометаболіту, але з помітним підвищенням AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту. З урахуванням значень AUC загальна фармакологічна активність цилостазолу збільшується на 34 % при одночасному його прийомі з еритроміцином. На підставі цих даних рекомендована доза цилостазолу становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному прийомі з еритроміцином та подібними засобами (наприклад, кларитроміцином).

Одночасне застосування кетоконазолу (інгібітору CYP3A4) з цилостазолом призводило до збільшення AUC цилостазолу на 117 %, що супроводжувалося зниженням AUC дегідрометаболіту на 15 % і збільшенням AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту на 87 %.
З урахуванням значень AUC загальна фармакологічна активність цилостазолу збільшується на

35 % при одночасному застосуванні з кетоконазолом. На підставі цих даних рекомендована доза цилостазолу становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному прийомі з кетоконазолом та подібними засобами (наприклад, ітраконазолом).

Застосування цилостазолу з дилтіаземом (слабким інгібітором CYP3A4) призводило до збільшення AUC цилостазолу на 44 %, яке супроводжувалося збільшенням AUC дегідрометаболіту на 4 % та збільшенням AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту на 43 %.
З урахуванням значень AUC загальна фармакологічна активність цилостазолу збільшується на 19 % при одночасному прийомі з дилтіаземом. Грунтуючись на цих даних, коригування дози не потрібно.

Прийом однократної дози 100 мг цилостазолу з 240 мл грейпфрутового соку (інгібітор кишкового CYP3A4) не проявляв помітного ефекту на фармакокінетику цилостазолу. У зв’язку з цим коригування дози не потрібно. Проте вживання великих обсягів грейпфрутового соку може надати клінічно значущий вплив на фармакокінетику цилостазолу.

Застосування цилостазолу з омепразолом (інгібітором CYP2C19) призводило до збільшення AUC цилостазолу на 22 %, яке супроводжувалося збільшенням AUC дегідрометаболіту на 68 % і зниженням AUC 4'транс-гідроксиметаболіту на 36 %. З урахуванням значень AUC загальна фармакологічна активність цилостазолу збільшується на 47 % при одночасному прийомі з омепразолом. На підставі цих даних рекомендована доза цилостазолу становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному прийомі з омепразолом.

Субстрати ферменту цитохром Р450. Було відзначено підвищення цилостазолом AUC ловастатину (чутливий субстрат CYP3A4) та його β-гідроксикислоти до 70 %.
Слід дотримуватися обережності при сумісному прийомі цилостазолу з субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом (наприклад цизаприд, галофантрин, пімозид, похідні ріжків).
Слід дотримуватися обережності при одночасному прийомі цилостазолу зі статинами, що метаболізуються ферментами цитохрому CYP3A4, наприклад з симвастатином, аторвастатином і ловастатином.

Індуктори ферменту цитохром Р450. Вплив індукторів CYP3A4 та CYP2C19 (таких як карбамазепін, фенітоїн, рифампіцин та препарати звіробою) на фармакокінетику цилостазолу не був досліджений. Теоретично антитромботична дія може бути змінена, тому необхідний моніторинг у випадку разі цилостазолу з індукторами CYP3A4 та CYP2C19.

Під час досліджень тютюнопаління (яке індукує CYP1A2) знижувало концентрацію цилостазолу у плазмі крові на 18 %.

Інші потенційні взаємодії

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні цилостазолу з будь-яким іншим засобом, здатним знижувати артеріальний тиск, через можливість розвитку адитивного гіпотензивного ефекту, що супроводжується рефлекторною тахікардією.

Особливості застосування.

Прийнятність лікування цилостазолом слід ретельно оцінювати поряд з іншими варіантами лікування, такими як реваскуляризація.

В силу свого механізму дії цилостазол може спричинити тахікардію, серцебиття, тахіаритмію

та/або артеріальну гіпотензію. Збільшення частоти серцевих скорочень, асоційоване з цилостазолом, становить приблизно від 5 до 7 ударів на хвилину, тому у пацієнтів з ризиком даного явища препарат може спричиняти стенокардію.

Пацієнтів, які можуть бути схильні до підвищеного ризику серйозних побічних ефектів з боку серця в результаті збільшення частоти серцевих скорочень, наприклад, пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця, слід ретельно спостерігати під час лікування цилостазолом; слід враховувати, що цилостазол протипоказаний пацієнтам, які перенесли нестабільну стенокардію або інфаркт міокарда/коронарне втручання протягом останніх 6 місяців, або з важкою тахіаритмією в анамнезі.

Слід дотримуватися обережності при призначенні цилостазолу пацієнтам з ектопією передсердя і шлуночків, а також пацієнтам з фібриляцією або тріпотінням передсердя.

Пацієнтів необхідно попередити про необхідність звернутися до лікаря у випадках появи кровотеч або синців під час терапії. У разі появи очних кровотеч прийом цилостазолу необхідно припинити.

Оскільки лікарський засіб здатний пригнічувати агрегацію тромбоцитів, збільшується ризик кровотеч під час хірургічних втручань (включаючи незначні втручання, наприклад видалення зуба). Якщо пацієнту необхідно провести хірургічне втручання та антиагрегаційний ефект є небажаним, прийом цилостазолу слід припинити за 5 днів до операції.

Надходили поодинокі повідомлення про гематологічні відхилення, включаючи тромбоцитопенію, лейкопенію, агранулоцитоз, панцитопенію та апластичну анемію. Більшість пацієнтів одужували після припинення прийому цилостазолу. Проте декілька випадків панцитопенії та апластичної анемії мали летальні наслідки.

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про будь-які ознаки, які можуть свідчити про ранній розвиток патологічних змін крові, таких як гіпертермія та біль у горлі. Необхідно провести повний аналіз крові, якщо є підозри на інфекцію або наявні будь-які інші клінічні ознаки патологічних змін крові. Прийом цилостазолу слід припинити, якщо є клінічні або лабораторні докази патологічних змін крові.

У пацієнтів, які приймали потужні інгібітори CYP3A4 або CYP2C19, спостерігалося збільшення рівнів цилостазолу у плазмі крові. У таких випадках рекомендована доза цилостазолу становить 50 мг 2 рази на добу.

Необхідно з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам із передсердною або шлуночковою ектопією, фібриляцією або тріпотінням передсердь.

Необхідна обережність при сумісному прийомі цилостазолу з будь-якими іншими засобами, що можуть знижувати артеріальний тиск, оскільки існує ризик адитивного гіпотензивного ефекту з рефлекторною тахікардією.

Слід дотримуватися обережності при призначенні цилостазолу з будь-якими іншими антитромботичними засобами.

Ефект гальмування нападу інсульту, що проявляє цей лікарський засіб, не досліджувався при асимптоматичному ішемічному інсульті.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Відсутні підтверджені дані щодо застосування цилостазолу вагітним. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик невідомий, тому цилостазол не можна приймати у період вагітності.

Годування груддю.

Дослідження на тваринах показали, що цилостазол може проникати у грудне молоко. Точні дані про проникнення цилостазолу у грудне молоко жінки відсутні. Враховуючи можливий негативний вплив на дитину, застосування лікарського засобу у період годування груддю не рекомендується.

Фертильність.

Дослідження на тваринах показали, що цилостазол не впливає на фертильність.

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

Слід дотримуватися обережності, оскільки при прийомі лікарського засобу можливе запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Рекомендована доза лікарського засобу - по 100 мг 2 рази на добу. Таблетки приймати за 30 хвилин до прийому їжі або через 2 години після прийому їжі вранці та ввечері.

Прийом лікарського засобу під час їжі може підвищувати його максимальні концентрації у плазмі крові (C_{max}), що збільшує ризик виникнення побічних реакцій. Цилостазол мають призначати лікарі з досвідом лікування переміжної кульгавості. Якщо протягом 3 місяців лікування не було ефективним, лікар повинен призначити іншу терапію. Пацієнтам, які отримують лікування цилостазолом, слід дотримуватися змін у способі життя (відмова від куріння та фізичні вправи) і продовжувати фармакологічні втручання (наприклад, прийом ліпідознижувальних та антитромбоцитарних засобів), щоб зменшити ризик розвитку серцево-судинних явищ. Цилостазол не замінює дані види лікування.

Зменшення дози до 50 мг двічі на добу рекомендоване для пацієнтів, які отримують лікарські засоби, що сильно інгібують CYP3A4, наприклад, деякі макроліди, азольні фунгіциди, інгібітори протеази, або засоби, які сильно інгібують CYP2C19, наприклад омепразол (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку.

Немає необхідності у корекції дози для цієї категорії пацієнтів.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Для пацієнтів з кліренсом креатиніну >25 мл/хв спеціальна корекція дозування лікарського засобу не потрібна. Цилостазол протипоказаний пацієнтам з кліренсом креатиніну ≤25 мл/хв.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Для пацієнтів з легкою формою захворювання печінки дозу не потрібно змінювати. Відсутні дані щодо пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю. Оскільки цилостазол активно метаболізується ферментами печінки, він протипоказаний пацієнтам з помірною або тяжкою печінковою недостатністю.

Діти. Лікарський засіб не рекомендується призначати дітям через відсутність даних щодо безпеки та ефективності застосування.

Передозування.

Інформація про гостре передозування обмежена. Можливі сильний головний біль, діарея, тахікардія та серцеві аритмії. За пацієнтами необхідно спостерігати та проводити підтримувальну терапію. Необхідно спорожнити шлунок за допомогою індукції блювання або промивання.

Побічні реакції.

Найбільш поширені побічні реакції, про які повідомляли у клінічних дослідженнях препарату, були головний біль (>30 %), діарея (>15 %) та порушення роботи кишечнику

(>15 %). Ці реакції, як правило, мали легку або помірну інтенсивність та іноді полегшувалися за рахунок зниження дози.

Небажані ефекти, які іноді можуть виникнути під час застосування цилостазолу, зазначені у таблиці нижче.

Частота побічних реакцій: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000); невідомо (неможливо оцінити на основі наявних даних). Частота побічних реакцій, які спостерігалися у період післяреєстраційного застосування, вважається невідомою (неможливо оцінити на основі наявних даних).

З боку кровоносної та лімфатичної системи	Часто	Екхімоз
	Нечасто	Анемія
	Рідко	Продовження часу кровотечі, тромбоцитемія
	Невідомо	Тенденція до кровотеч, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, панцитопенія, апластична анемія
З боку імунної системи	Нечасто	Алергічна реакція
З боку обміну речовин та харчування	Часто	Периферичні набряки, набряки обличчя, анорексія
	Нечасто	Гіперглікемія, цукровий діабет
З боку психіки	Нечасто	Тривожність
З боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль
	Часто	Запаморочення
	Нечасто	Безсоння, кошмари
	Невідомо	Парез, гіпестезія
З боку органів зору	Невідомо	Кон’юнктивіт
З боку органів слуху	Невідомо	Дзвін і шум у вухах
З боку серцевої системи	Часто	Серцебиття, тахікардія, стенокардія, аритмія, шлуночкова екстрасистолія
	Нечасто	Інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, застійна серцева недостатність, надшлуночкова тахікардія, шлуночкова тахікардія, непритомність
З боку судинної системи	Нечасто	Крововилив в око, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, нез'ясовані кровотечі, ортостатична гіпотензія
	Невідомо	Припливи, гіпертонія, гіпотонія, крововиливи в мозок, легені, м'язи, дихальні шляхи; підшкірні крововиливи
З боку дихальної системи	Часто	Риніт, фарингіт
	Нечасто	Задишка, пневмонія, кашель
	Невідомо	Інтерстиціальна пневмонія
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Діарея, порушення випорожнення
	Часто	Нудота і блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі
	Нечасто	Гастрит
З боку гепатобіліарної системи	Невідомо	Гепатит, аномалії печінкової функції, жовтяниця
З боку шкіри і підшкірних тканин	Часто	Висип, свербіж
	Невідомо	Екзема, шкірні висипання, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив’янка
З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини	Нечасто	Міалгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Рідко	Ниркова недостатність, порушення функції нирок
	Невідомо	Гематурія, полакіурія
Загальні розлади	Часто	Біль у грудях, астенія
	Нечасто	Озноб, нездужання
	Невідомо	Пірексія, біль

Лабораторні дослідження	Невідомо	Підвищення рівня сечової кислоти, сечовини в крові, креатиніну в крові

Збільшення кількості випадків серцебиття та периферичних набряків спостерігалося, коли цилостазол застосовували сумісно з іншими вазодилататорами, які можуть спричинити рефлекторну тахікардію, наприклад з дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів.

Єдиним побічним ефектом, при якому вимагали припинення лікування у ≥3 % пацієнтів, які отримували цилостазол, був головний біль. Інші поширені причини припинення лікування включали сильне серцебиття та діарею (які виникали з частотою 1,1 %).

Застосування цилостазолу може бути пов’язане з підвищеним ризиком кровотечі, і цей ризик може збільшуватися при одночасному прийомі лікарського засобу з будь-яким іншим препаратом, що має таку ж дію.

Ризик внутрішньоочних кровотеч може бути вищим у пацієнтів із цукровим діабетом.

У пацієнтів віком від 70 років спостерігалася підвищена частота випадків діареї та сильного серцебиття.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 28 таблеток у блістері; по 1 або по 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. НУКОР ХЕЛЗ, С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Авінгуда Камі Ріял, 51-57 08184, ПАЛАУ-СОЛІТА і ПЛЕГАМАНС (Барселона), Іспанія.

Виробник. ГАЛЕНІКУМ ХЕЛС, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Авда. Корнелла 144, 7º-1ª Едіфісіо ЛЕКЛА, Есплагаес де Ллобрегат, Барселона, 08950, Іспанія.

Заявник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.