ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Клопідогрел-Тева

(Clopidogrel-Teva)

Склад:

діюча речовина: клопідогрель;

1 таблетка містить клопідогрелю бісульфату 97,86 мг, що еквівалентно клопідогрелю 75 мг;

допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, гліцерол дибегенат, тальк;

оболонка: Opadry II 85G34669 рожевий (спирт полівініловий, тальк, макрогол 3350, лецитин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «I» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину. Код АТХ B01A C04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Механізм дії. Клопідогрель належить до проліків, один із його метаболітів є інгібітором агрегації тромбоцитів. Клопідогрель метаболізується ферментами CYP450 з утворенням активного метаболіту, який пригнічує агрегацію тромбоцитів. Активний метаболіт клопідогрелю селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з його тромбоцитарним рецептором P2Y12 і подальшу опосередковану АДФ активацію комплексу глікопротеїну IIb/IIIa, пригнічуючи таким чином агрегацію тромбоцитів. Внаслідок необоротного зв'язування вплив на тромбоцити виявляється на всю тривалість їхнього життя (приблизно 7–10 днів), а відновлення нормальної функції тромбоцитів відповідає швидкості їхнього оновлення. Також пригнічується агрегація тромбоцитів, спричинена іншими агоністами, крім АДФ, оскільки препарат блокує активацію тромбоцитів вивільненим АДФ. Оскільки активний метаболіт утворюється з участю ферментів CYP450, серед яких є поліморфні або ті, що інгібуються іншими препаратами, не у всіх пацієнтів може бути досягнуто адекватне

пригнічення агрегації тромбоцитів.

Фармакодинамічні ефекти. З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг препарату виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3 і 7 днями. При рівноважному стані середній рівень пригнічення агрегації під дією добової дози 75 мг становить від 40 до 60 %. Агрегація тромбоцитів і тривалість кровотечі повертаються до початкового рівня у середньому через 5 днів після припинення лікування.

Фармакокінетика. Всмоктування. Після перорального прийому разової та багаторазових доз 75 мг/добу клопідогрель швидко всмоктується. Середні пікові концентрації у плазмі незміненого клопідогрелю (близько 2,2–2,5 нг/мл після однократної дози 75 мг перорально) досягалися приблизно через 45 хв після прийому. Абсорбція становить не менше 50 % з огляду на екскрецію метаболітів клопідогрелю із сечею.

Розподіл. Клопідогрель та основний (неактивний) метаболіт, що циркулює в крові, *in vitro* оборотно зв'язуються з білками плазми людини (98 % і 94 % відповідно). Цей зв'язок залишається ненасичуваним *in vitro* у межах широкого діапазону концентрацій.

Метаболізм. Клопідогрель екстенсивно метаболізується у печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один – з участю естераз, що призводить до гідролізу з утворенням неактивної похідної карбонової кислоти (яка становить 85 % від усіх циркулюючих метаболітів), а інший – із залученням ферментів системи цитохрому Р450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолова похідна клопідогрелю – активний метаболіт. Цей активний метаболіт утворюється переважно за допомогою ферменту CYP2C19, з участю кількох інших ферментів системи CYP – CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолова похідна), який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів. Максимальна концентрація ($C_{max)}$ активного метаболіту вдвічі вища після прийому одноразової навантажувальної дози 300 мг, ніж даний показник після 4 днів прийому 75 мг підтримувальної дози. C_{max} досягається приблизно через 30–60 хв після прийому препарату.

Виведення. Через 120 годин після перорального прийому міченого ^{14}C-клопідогрелю у людини приблизно 50 % дози виводилося із сечею і близько 46 % із калом. Після перорального прийому разової дози 75 мг період напіввиведення клопідогрелю становить приблизно 6 годин. Період напіввиведення основного (неактивного) метаболіту, що циркулює в крові, становить 8 годин після однократного і багатократного застосування препарату.

Фармакогенетика. CYP2C19 бере участь в утворенні як активного метаболіту, так і проміжного метаболіту 2-оксо-клопідогрелю. Фармакокінетика активного метаболіту клопідогрелю та антитромбоцитарні ефекти, за даними вимірювання агрегації тромбоцитів *ex vivo*, відрізняються залежно від генотипу CYP2C19. Алель CYP2C19*1 відповідає повністю функціонуючому метаболізму, тоді як алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 відповідають нефункціонуючому метаболізму. Алелі CYP2C19*2 та CYP2C19*3 складають більшість алелей у пацієнтів європеоїдної (85 %) та монголоїдної (99 %) рас зі зниженим метаболізмом. Інші алелі, асоційовані з відсутнім або ослабленим метаболізмом, зустрічаються значно рідше. До них належать CYP2C19*4, *5, *6, *7 та *8. Пацієнт зі зниженим метаболізмом має два нефункціональних алелі, як зазначено вище. Згідно з опублікованими даними генотипи CYP2C19, які відповідають зниженому метаболізму, наявні у 2 % пацієнтів європеоїдної раси, 4 % пацієнтів негроїдної раси та 14 % пацієнтів монголоїдної раси. Зараз існують тести, які

дозволяють визначити генотип CYP2C19. У перехресному дослідженні з участю 40 здорових добровольців, по 10 у кожній з 4 груп, що відповідають певному типу метаболізму CYP2C19 (надшвидкий, інтенсивний, проміжний та знижений), оцінювали фармакокінетику та антитромбоцитарні ефекти при застосуванні дози 300 мг із подальшим прийомом дози 75 мг на добу, а також дози 600 мг із подальшим прийомом дози 150 мг на добу. Кожен із цих видів лікування застосовували в цілому впродовж 5 днів (до досягнення рівноважного стану). Не було виявлено суттєвих відмінностей у показниках концентрації активного метаболіту у крові та середніх показниках пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАТ) між особами із надшвидким, інтенсивним та проміжним метаболізмом. В осіб зі зниженим метаболізмом концентрація активного метаболіту у крові зменшилася на 63–71 % порівняно з особами з інтенсивним метаболізмом. Після застосування режиму дозування 300 мг/75 мг антитромбоцитарні ефекти в осіб зі зниженим метаболізмом були менш вираженими, при цьому середній показник ПАТ (5 мкМ АДФ) становив 24 % (24 години) і 37 % (день 5), порівняно з ПАТ 39 % (24 години) і 58 % (день 5) в осіб з інтенсивним метаболізмом та 37% (24 години) і 60 % (день 5) в осіб із проміжним метаболізмом. Коли особам зі зниженим метаболізмом застосовували режим дозування 600 мг/150 мг, концентрація активного метаболіту у крові була вищою, ніж при застосуванні режиму дозування 300 мг/75 мг. Крім того, показники ПАТ становили 32 % (24 години) і 61 % (день 5), що були вищими, ніж в осіб зі зниженим метаболізмом, які отримували дози 300 мг/75 мг, та подібними до показників, отриманих в інших групах, виділених залежно від типу метаболізму CYP2C19, при застосуванні режиму дозування 300 мг/75 мг. За результатами доступних даних належний режим дозування для цієї групи пацієнтів не був визначений. Аналогічно до результатів, наведених вище, є додаткові дані, що концентрація активного метаболіту у крові зменшувалася на 28 % в осіб з проміжним метаболізмом і на 72 % в осіб зі зниженим метаболізмом; інгібування агрегації тромбоцитів (5 мкМ АДФ) також зменшувалося, при цьому різниця у показниках ПАТ становила 5,9 % та 21,4 % відповідно порівняно з особами з інтенсивним метаболізмом.

Вплив генотипу CYP2C19 на клінічні результати у пацієнтів, які отримували клопідогрель, у процесі проспективних рандомізованих контрольованих випробувань не вивчався. Проте було проведено цілу низку ретроспективних аналізів з метою оцінки цього ефекту у пацієнтів, які отримували клопідогрель, для яких існують результати генотипування: CURE (n = 2721), CHARISMA (N = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477), і ACTIVE-A (n = 601). Крім того, існують результати кількох опублікованих когортних досліджень. У процесі аналізу TRITON TIMI 38 та 3 когортних досліджень (Collet, Sibbing, Giusti) комбінована група, яка складалася з осіб із проміжним та зниженим метаболізмом, мала значно вищу частоту виникнення серцево-судинних подій (летальний наслідок, інфаркт міокарда та інсульт) або тромбозу стентів, ніж особи з інтенсивним метаболізмом.

У процесі аналізу CHARISMA та одного когортного дослідження (Simon) в осіб зі зниженим метаболізмом спостерігалася підвищена частота виникнення подій порівняно з особами з інтенсивним метаболізмом. У аналізах CURE, CLARITY, ACTIVE-A та в одному з когортних досліджень (Trenk) частота виникнення серцево-судинних подій достовірно не залежала від особливостей метаболізму. Жоден із відомих аналізів не включав достатньої кількості пацієнтів для того, щоб можна було виявити різницю у клінічних результатах у пацієнтів зі зниженим метаболізмом.

Особливі категорії пацієнтів. Фармакокінетику активного метаболіту клопідогрелю не досліджували у нижчезазначених особливих категорій пацієнтів.

Ниркова недостатність. Після повторного застосування клопідогрелю у дозі 75 мг/добу пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5–15 мл/хв) інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було менш вираженим (25 %) порівняно з таким же ефектом

у здорових добровольців, а час кровотечі був подовжений майже так само, як і у здорових добровольців, які отримували 75 мг клопідогрелю на добу. Клінічна переносимість була хорошою в усіх пацієнтів.

Печінкова недостатність. Після повторного прийому клопідогрелю у дозі 75 мг/добу впродовж 10 днів пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було таким самим, як і у здорових добровольців. Середнє подовження часу кровотечі також було однаковим в обох групах.

Расова приналежність. Поширеність алелей CYP2C19, які спричиняють проміжну та слабку метаболічну активність CYP2C19, відрізняється залежно від расової/етнічної приналежності (див. розділ «Фармакогенетика»). Існують обмежені дані стосовно пацієнтів монголоїдної раси, які дають змогу оцінити клінічне значення генотипування цього CYP.

Доклінічні дані з безпеки. Побічними ефектами, що найчастіше спостерігалися під час доклінічних досліджень на тваринах, були зміни з боку печінки. Вони з'являлися при введенні доз, що призводили до концентрації клопідогрелю в крові, майже у 25 разів вище концентрацій, які спостерігаються у людини при клінічному застосуванні дози 75 мг на добу, і були наслідком дії препарату на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі. При застосуванні у людини терапевтичних доз клопідогрелю жодного впливу на ферменти, що беруть участь у печінковому метаболізмі, не спостерігалося. При введенні високих доз клопідогрелю щурам та мавпам-бабуїнам спостерігалася погана шлункова переносимість препарату (виникав гастрит, ерозивне ураження шлунка та/або блювання). При введенні клопідогрелю мишам упродовж 78 тижнів та щурам впродовж 104 тижнів у дозах до 77 мг/кг на добу (що майже у 25 разів перевищували концентрації, які спостерігаються у людини при клінічному застосуванні дози 75 мг/на добу) не отримано жодних доказів канцерогенної дії препарату. Було проведено низку досліджень генотоксичності клопідогрелю в умовах *in vitro* та *in vivo*, однак вони не вияв или жодної генотоксичної дії лікарського засобу. Клопідогрель не впливав на репродуктивну функцію самців та самиць щурів, а також не чинив тератогенної дії ні у щурів, ні у кролів. При введенні щурам у період лактації клопідогрель призводив до незначної затримки розвитку потомства. Спеціальні фармакокінетичні дослідження з радіоактивно міченим клопідогрелем довели, що вихідна речовина та її метаболіти проникають у грудне молоко. Отже, не можна виключати як безпосереднього впливу препарату на потомство (незначна токсична дія), так і опосередкованого впливу (внаслідок погіршення смакових якостей молока).

Клінічні характеристики.

Показання.

Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

· у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування − через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування − через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій;

· у пацієнтів із гострим коронарним синдромом:

– із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у процесі

проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);

– із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з АСК у пацієнтів, які перенесли черезшкірну коронарну ангіопластику (включаючи пацієнтів, яким встановлено стент), або пацієнтів, які отримують медикаментозне лікування та яким показана тромболітична/фібринолітична терапія.

Транзиторна ішемічна атака (ТІА) середнього та високого ступеня ризику або малий ішемічний інсульт (ІІ).

Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з ТІА середнього та високого ступеня ризику (показник за шкалою ABCD2[1] ≥ 4) або малим ішемічним інсультом (показник за шкалою NIHSS[2] ≤ 3) протягом 24 годин після події ТІА або ішемічного інсульту.

[1] Вік, артеріальний тиск, клінічні ознаки, тривалість та діагноз цукрового діабету.

[2] Шкала інсульту Національного інституту здоров'я.

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту.

Для отримання додаткової інформації див. розділ «Фармакологічні властивості».

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад, пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, застосування яких супроводжується підвищенням ризику кровотеч. Через потенційний адитивний ефект існує підвищений ризик геморагічних ускладнень, тому одночасне застосування таких лікарських засобів з клопідогрелем вимагає обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування Клопідогрел-Тева з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча застосування клопідогрелю у дозі 75 мг/добу не змінює фармакокінетичний профіль S-варфарину або міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) у пацієнтів, які впродовж тривалого часу отримують лікування варфарином, одночасне застосування клопідогрелю та варфарину збільшує ризик кровотечі через існування незалежного впливу на гемостаз.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам, які одночасно застосовують інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (див.

розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). АСК не змінює інгібіторної дії клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, але клопідогрель посилює дію АСК на агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном. Проте одночасне застосування 500 мг АСК 2 рази на добу протягом одного дня не спричиняло значущого збільшення часу кровотечі, подовженого внаслідок прийому клопідогрелю. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем та АСК з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих лікарських засобів потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). Незважаючи на це, є досвід сумісного застосування клопідогрелю і АСК до 1 року (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Гепарин. За даними клінічного дослідження, проведеного з участю здорових добровольців, клопідогрель не потребував коригування дози гепарину та не змінював дію гепарину на коагуляцію. Одночасне застосування гепарину не змінювало інгібуючої дії клопідогрелю на агрегацію тромбоцитів. Оскільки можлива фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем і гепарином із підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності.

Тромболітичні засоби. Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібриноспецифічних або фібринонеспецифічних тромболітичних агентів та гепаринів оцінювалась у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда: частота розвитку клінічно значущих кровотеч була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні тромболітичних препаратів та гепарину в поєднанні з АСК (див. розділ «Побічні реакції»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). У ході клінічного дослідження, проведеного з участю здорових добровольців, одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗЗ дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗЗ. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗЗ, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) впливають на активацію тромбоцитів та підвищують ризик кровотеч, тому необхідно дотримуватися обережності при їх одночасному застосуванні з клопідогрелем.

Одночасне застосування інших лікарських засобів.

Індуктори CYP2C19. Оскільки клопідогрель метаболізується до свого активного метаболіту частково за допомогою CYP2C19, очікується, що застосування лікарських засобів, що індукують активність цього ферменту, призведе до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелю. Рифампіцин сильно індукує CYP2C19, що призводить як до підвищеного рівня активного метаболіту клопідогрелю, так і до інгібування тромбоцитів, що, зокрема, може посилити ризик кровотечі. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних індукторів CYP2C19 (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори CYP2C19. Оскільки клопідогрель перетворюється в активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування препаратів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід

уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»). До помірних або потужних інгібіторів CYP2C19 належать омепразол, езомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, вориконазол, флуконазол, тиклопідин, карбамазепін, ефавіренз.

Інгібітори протонної помпи (ІПП). Омепразол у дозі 80 мг 1 раз на добу при супутньому застосуванні з клопідогрелем або в межах 12 годин між прийомами цих двох препаратів знижував концентрацію активного метаболіту у крові на 45 % (навантажувальна доза) і на 40 % (підтримувальна доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням пригнічення агрегації тромбоцитів на 39 % (навантажувальна доза) і 21 % (підтримувальна доза). Очікується, що в аналогічну взаємодію з клопідогрелем вступатиме й езомепразол. Дані стосовно клінічних наслідків цих фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з точки зору розвитку основних кардіоваскулярних подій є суперечливими. Як запобіжний захід не слід одночасно з клопідогрелем застосовувати омепразол або езомепразол (див. розділ «Особливості застосування»). Менш виражене зниження концентрацій метаболіту у крові спостерігалося при застосуванні пантопразолу або лансопразолу. При одночасному застосуванні пантопразолу у дозі 80 мг 1 раз на добу плазматичні концентрації активного метаболіту зменшилися на 20 % (навантажувальна доза) та на 14 % (підтримувальна доза). Це зниження супроводжувалося зменшенням середнього показника пригнічення агрегації тромбоцитів на 15 % та 11 % відповідно. Отримані результати вказують на можливість одночасного застосування клопідогрелю та пантопразолу. Немає доказів того, що інші лікарські засоби, які зменшують продукування кислоти у шлунку, такі як, наприклад, H_2-блокатори або антациди, впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелю.

Взаємодія з посиленою противірусною терапією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують бустерну антиретровірусну терапію (АРТ), високий ризик виникнення судинних подій. Зниження впливу активного метаболіту клопідогрелю та зниження інгібування тромбоцитів було продемонстровано у ВІЛ-інфіковних пацієнтів, які отримували АРТ, посилену ритонавіром або кобіцистатом. Незважаючи на те, що клінічна значущість цих результатів є невизначеною, існують спонтанні повідомлення про ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували посилену АРТ та перенесли повторні оклюзійні явища після деобструкції або тромботичні явища під час навантажувального лікування клопідогрелем. При одночасному застосуванні з ритонавіром експозиція клопідогрелю та середнє інгібування тромбоцитів можуть знижуватися. Тому не слід одночасно застосовувати клопідогрель з посиленою АРТ.

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Було проведено низку клінічних досліджень з клопідогрелем та іншими препаратами для вивчення потенційних фармакодинамічних і фармакокінетичних взаємодій. Клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при застосуванні клопідогрелю одночасно з *атенололом, ніфедипіном* або з обома препаратами виявлено не було. Крім того, фармакодинамічна активність клопідогрелю залишилася практично незміненою при одночасному застосуванні з *фенобарбіталом* та *естрогеном*. Фармакокінетичні властивості *дигоксину* або *теофіліну* не змінювалися при одночасному застосуванні з клопідогрелем. *Антацидні засоби* не впливали на рівень абсорбції клопідогрелю. Дані дослідження CAPRIE показали, що *фенітоїн і толбутамід,* які метаболізуються CYP2C9, можна безпечно застосовувати одночасно з клопідогрелем.

Лікарські засоби, що є субстратами CYP2C8. Було показано, що клопідогрель збільшує експозицію репаглініду у здорових добровольців. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що це збільшення експозиції репаглініду зумовлене інгібуванням ферменту CYP2C8 глюкуронідним метаболітом клопідогрелю. З огляду на ризик збільшення концентрацій у плазмі крові

одночасне застосування клопідогрелю та лікарських засобів, які виводяться з організму переважно за допомогою метаболізму, опосередкованого ферментом CYP2C8 (наприклад, репаглінід, паклітаксел), потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»). За винятком інформації щодо взаємодії зі специфічними лікарськими засобами, наведеної вище, дослідження щодо взаємодії клопідогрелю з лікарськими засобами, які зазвичай призначають пацієнтам з атеротромбозом, не проводили. Однак пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях клопідогрелю, одночасно застосовували інші препарати, включаючи діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, засоби, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, антидіабетичні засоби (включаючи інсулін), протиепілептичні засоби та антагоністи GPIIb/IIIa, без ознак клінічно значущої побічної дії. Як і у разі застосування інших пероральних інгібіторів P2Y12, одночасне застосування опіоїдних агоністів може потенційно затримати та зменшити абсорбцію клопідогрелю, ймовірно, через уповільнене випорожнення шлунка. Клінічна значущість цього невідома. Слід розглянути застосування парентерального антитромбоцитарного засобу пацієнтам із гострим коронарним синдромом, які потребують одночасного введення морфіну або інших агоністів опіоїдів.

Розувастатин. Було виявлено, що після прийому клопідогрелю в дозі 300 мг у пацієнтів експозиція (AUC) розувастатину збільшується у 2 рази та C_{max} збільшується у 1,3 раза, а після повторного прийому клопідогрелю в дозі 75 мг AUC розувастатину збільшується в 1,4 раза без впливу на C_{max}.

Особливості застосування.

Кровотеча та гематологічні розлади. Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних реакцій слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, що свідчать про можливість кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід з обережністю застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2, або СІЗЗС, потужних індукторів CYP2C19, або інших лікарських засобів, які можуть підвищувати ризик кровотечі (наприклад, пентоксифілін). Через підвищений ризик кровотечі не рекомендується потрійна антитромбоцитарна терапія (клопідогрель з АСК та дипіридамолом) для вторинної профілактики інсульту у пацієнтів з гострим некардіоемболічним ішемічним інсультом або ТІА (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Необхідно уважно стежити за проявами у пацієнтів симптомів кровотечі, зокрема прихованої кровотечі, особливо у перші тижні лікування та/або після інвазійних процедур на серці та хірургічних втручань. Одночасне застосування клопідогрелю з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки це може посилити інтенсивність кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі планового хірургічного втручання, коли антитромбоцитарний ефект є тимчасово небажаним, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти повинні повідомляти лікаря (у т.ч. стоматолога) про те, що вони приймають клопідогрель перед призначенням їм будь-якої операції чи перед застосуванням нового лікарського засобу. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної). Пацієнтів слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або у комбінації з АСК) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж зазвичай, і що вони повинні повідомляти лікаря про кожен випадок незвичної (за

місцем або тривалістю) кровотечі.

Застосування навантажувальної дози 600 мг клопідогрелю не рекомендується пацієнтам з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST та віком ≥ 75 років у зв'язку з підвищеним ризиком кровотеч у цій групі.

Через обмежені клінічні дані щодо пацієнтів ≥ 75 років з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST із ЧКВ та підвищений ризик кровотечі застосування навантажувальної дози клопідогрелю 600 мг слід розглядати лише після індивідуальної оцінки лікарем ризику кровотечі у пацієнта.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП). Дуже рідко спостерігалися випадки ТТП після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП проявляється тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП є потенційно небезпечним станом, який може призводити до летального наслідку і тому потребує негайного лікування, зокрема і проведення плазмаферезу.

Набута гемофілія. Повідомляли про випадки розвитку набутої гемофілії після застосування клопідогрелю. У випадках підтвердженого ізольованого подовження АЧТЧ (активованого часткового тромбопластинового часу), що супроводжується або не супроводжується кровотечею, питання діагностування набутої гемофілії повинно бути розглянуто. Пацієнти з підтвердженим діагнозом набутої гемофілії повинні знаходитися під наглядом лікаря і отримувати лікування, застосування клопідогрелю необхідно припинити.

Нещодавно перенесений ішемічний інсульт.

Початок лікування

o Пацієнтам із гострим малим ішемічним інсультом або з ТІА середнього та високого ступеня ризику подвійну антиагрегантну терапію (клопідогрель та АСК) слід розпочинати не пізніше ніж через 24 години після початку події.

o Немає даних щодо співвідношення користь/ризик короткострокової подвійної антиагрегантної терапії для пацієнтів з гострим малим ішемічним інсультом або ТІА середнього та високого ступеня ризику з (нетравматичним) внутрішньочерепним крововиливом в анамнезі.

o Пацієнтам з немалим ішемічним інсультом монотерапію клопідогрелем слід розпочинати лише через 7 днів після настання події.

Пацієнти з немалим ішемічним інсультом (показник за шкалою NIHSS > 4)

Зважаючи на відсутність даних, використання подвійної антитромбоцитарної терапії не рекомендоване (див. розділ «Показання»).

Пацієнти з нещодавнім малим ІІ або з ТІА середнього та високого ступеня ризику, яким призначене або планується інтервенційне втручання

Немає даних, які підтверджують доцільність застосування подвійної антиагрегантної терапії пацієнтам, яким показане проведення каротидної ендартеректомії або внутрішньосудинної тромбектомії, або пацієнтам, яким планується проведення тромболізису або антикоагулянтної терапії. Подвійна антиагрегантна терапія в цих ситуаціях не рекомендована.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19). Фармакогенетика: у пацієнтів із генетично зниженою функцією CYP2C19 спостерігається менша концентрація активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові та менш виражений антитромбоцитарний ефект при застосуванні рекомендованих доз клопідогрелю. Зараз існують тести, які дають змогу виявити генотип CYP2C19 у пацієнта. Оскільки клопідогрель перетворюється у свій активний метаболіт частково під дією CYP2C19, то застосування лікарських засобів, які знижують активність цього ферменту, найімовірніше, призведе до зменшення концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові. Однак клінічне значення цієї взаємодії не з'ясоване. Тому як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних та помірних інгібіторів CYP2C19 (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакокінетика»). Очікується, що застосування лікарських засобів, що індукують активність CYP2C19, призведе до підвищення рівня активного метаболіту клопідогрелю та може посилити ризик кровотечі. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування сильних індукторів CYP2C19 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Субстрати CYP2C8. Необхідно дотримуватися обережності пацієнтам, які отримують одночасно клопідогрель з лікарськими засобами, що є субстратами CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехресні реакції між тієнопіридинами. Пацієнтів слід перевірити щодо наявності в анамнезі гіперчутливості до інших тієнопіридинів (таких як клопідогрель, тиклопідин, прасугрель), тому що надходили повідомлення про перехресну гіперчутливість між тієнопіридинами (див. розділ «Побічні реакції»). Тієнопіридини можуть призвести до розвитку алергічних реакцій від легкого до тяжкого ступеня, таких як висип, ангіоневротичний набряк, або гематологічних перехресних реакцій, таких як тромбоцитопенія і нейтропенія. У пацієнтів із розвитком алергічних та/або гематологічних реакцій в анамнезі при застосуванні одного з тієнопіридинів підвищується ризик розвитку подібних або інших реакцій при застосуванні інших тієнопіридинів. Рекомендується моніторинг за пацієнтом з відомою алергією на тієнопіридини.

Порушення функції нирок. Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтам з нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки. Досвід застосування лікарського засобу пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений, тому таким пацієнтам клопідогрель слід призначати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини. Клопідогрел-Тева містить лактозу. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Клопідогрел-Тева містить лецитин (соєву олію). Тому пацієнтам з гіперчутливістю до арахісу або сої даний лікарський засіб не слід застосовувати.

Особливі застереження щодо видалення залишків та відходів. Будь-який невикористаний препарат або відходи потрібно знищити відповідно до місцевих вимог.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Оскільки немає клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності, небажано призначати препарат вагітним жінкам (застережний захід).

Досліди на тваринах не виявили прямого або опосередкованого негативного впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток.

Годування груддю. Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що він екскретується у молоко, тому під час лікування препаратом Клопідогрел-Тева годування груддю слід припинити.

Фертильність. Дослідження на тваринах не виявили негативного впливу клопідогрелю на фертильність.

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

Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку. Клопідогрел-Тева приймати перорально по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

Лікування клопідогрелем пацієнтів із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг або 600 мг. Навантажувальна доза 600 мг може бути застосована пацієнтам віком до 75 років у разі, коли необхідне черезшкірне коронарне втручання (див. розділ «Особливості застосування»). Лікування клопідогрелем слід продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з АСК у дозі 75–325 мг/добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування.

Пацієнтам із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST:

– пацієнти, які отримують медикаментозне лікування, яким показана тромболітична/фібринолітична терапія, клопідогрель слід призначати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування пацієнтів старше 75 років, які отримують медикаментозне лікування, слід починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Користь від комбінації клопідогрелю з АСК понад чотири тижні при цьому захворюванні не вивчали.

– коли планується черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ):

o клопідогрель слід починати з навантажувальної дози 600 мг у пацієнтів, яким планують проведення первинного ЧКВ, а також у пацієнтів, яким планують проведення ЧКВ після більше ніж 24 годин отримання фібринолітичної терапії. Пацієнтам віком ≥ 75 років навантажувальну дозу 600 мг слід призначати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»);

o навантажувальну дозу клопідогрелю 300 мг слід призначити пацієнтам, яким планують проведення ЧКВ, протягом 24 годин отримання фібринолітичної терапії.

Лікування клопідогрелем потрібно продовжувати у дозі 75 мг 1 раз на добу з АСК 75–100 мг на добу. Комбіновану терапію потрібно розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати до 12 місяців.

Дорослі пацієнти з ТІА середнього та високого ступеня ризику або малим ішемічним інсультом. Дорослі пацієнти з ТІА середнього та високого ступеня ризику (показник за шкалою ABCD2 ≥ 4) або малим II (показник за шкалою NIHSS ≤ 3) повинні отримувати навантажувальну дозу клопідогрелю 300 мг, а потім продовжувати лікування дозою 75 мг клопідогрелю один раз на добу та АСК у дозі 75−100 мг один раз на добу. Лікування клопідогрелем та АСК слід починати протягом 24 годин після події та продовжувати протягом 21 дня з подальшою антиагрегантною монотерапією.

Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг/добу) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

У разі пропуску дози:

– якщо з моменту, коли потрібно було приймати чергову дозу, минуло менше 12 годин, пацієнт повинен негайно прийняти пропущену дозу, а наступну дозу вже приймати у звичний час;

– якщо минуло більше 12 годин, пацієнт повинен приймати наступну чергову дозу у звичний час та не подвоювати дозу з метою компенсування пропущеної дози.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q):

– навантажувальну дозу 600 мг можна розглянути для пацієнтів віком < 75 років, коли передбачається ЧКВ (див. розділ «Особливості застосування»).

Гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST:

– для пацієнтів, які отримують медикаментозне лікування, яким показана тромболітична/фібринолітична терапія: пацієнтам віком від 75 років прийом клопідогрелю слід розпочинати без навантажувальної дози.

Для пацієнтів, яким планують проведення первинного ЧКВ, та пацієнтів, яким планують проведення ЧКВ після більше ніж 24 годин отримання фібринолітичної терапії:

– пацієнтам віком ≥ 75 років навантажувальну дозу 600 мг слід призначати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із нирковою недостатністю обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки немає даних щодо ефективності лікарського засобу для цієї вікової категорії пацієнтів.

Передозування.

При передозуванні клопідогрелю можливе подовження часу кровотечі з подальшими ускладненнями. У разі виникнення кровотечі рекомендується симптоматичне лікування.

Антидот фармакологічної активності клопідогрелю невідомий. При необхідності негайного коригування подовженого часу кровотечі дію клопідогрелю можна припинити шляхом переливання тромбоцитарної маси.

Побічні реакції.

Коротка характеристика профілю безпеки. Безпека застосування клопідогрелю досліджена у більш ніж 44000 пацієнтів, які взяли участь у клінічних дослідженнях, включаючи понад 12000 пацієнтів, у яких курс лікування тривав 1 рік і довше. У дослідженнях CAPRIE дія клопідогрелю у дозі 75 мг/добу загалом була порівнянною з дією АСК у дозі 325 мг/добу незалежно від віку, статі чи раси пацієнтів. Клінічно значущі побічні реакції, що спостерігалися в дослідженнях CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT та ACTIVE-A, описані нижче. Крім даних клінічних досліджень, враховувались спонтанні повідомлення про побічні реакції під час застосування препарату у клінічній практиці. Найпоширенішою побічною реакцією, про яку повідомляли у клінічних та постмаркетингових дослідженнях, була кровотеча, найчастіше вона виникала у перший місяць лікування. У дослідженні CAPRIE у пацієнтів, які застосовували клопідогрель або АСК, загальна частота кровотечі становила 9,3 %. Частота виникнення тяжких випадків кровотеч була однаковою для клопідогрелю та АСК. У дослідженні CURE не спостерігалося збільшення частоти виникнення великих кровотеч при застосуванні комбінації клопідогрелю та АСК упродовж 7 днів після проведення аортокоронарного шунтування у пацієнтів, які припинили лікування більш ніж за 5 днів до хірургічного втручання. У пацієнтів, які продовжували лікування впродовж 5 днів до операції аортокоронарного шунтування, частота виникнення цього явища становила 9,6 % у групі клопідогрель з АСК та 6,3 % у групі плацебо з АСК. У дослідженні CLARITY спостерігалося загальне підвищення частоти виникнення кровотеч у групі, яка приймала клопідогрель та АСК, порівняно з групою, яка отримувала плацебо та АСК. Частота виникнення

великої кровотечі була подібною в обох групах. Ця величина була стійкою у підгрупах пацієнтів, що відрізнялися за початковими параметрами і типом фібринолітика або гепаринотерапії. У дослідженні COMMIT загальна частота виникнення великих нецеребральних або церебральних кровотеч була низькою і подібною в обох групах. У рамках дослідження ACTIVE-A частота виникнення великих кровотеч була вищою у групі, яка отримувала клопідогрель та АСК, порівняно з групою, яка отримувала плацебо та АСК (6,7 % проти 4,3 %). В обох групах великі кровотечі були переважно екстракраніального походження (5,3 % у групі клопідогрель та АСК, 3,5 % у групі плацебо та АСК), в основному шлунково-кишкові кровотечі (3,5 % проти 1,8 %). Спостерігалося збільшення кількості внутрішньочерепних кровотеч у групі клопідогрель та АСК порівняно з групою плацебо та АСК (1,4 % проти 0,8 % відповідно). Між цими групами не було виявлено статистично достовірної різниці у частоті виникнення летальних кровотеч (1,1 % у групі клопідогрель та АСК та 0,7 % у групі плацебо та АСК), а також геморагічного інсульту (0,8 % та 0,6 % відповідно). У дослідженні TARDIS пацієнти з нещодавно перенесеним ішемічним інсультом, які отримують інтенсивну антитромбоцитарну терапію з трьох лікарських засобів (АСК з клопідогрелем та дипіридамолом), мали надмірні кровотечі та кровотечі тяжкого ступеня порівняно з монотерапією клопідогрелем або комбінацією АСК і дипіридамолу (скориговано загальне ВШ 2,54, 95 % ДІ 2,05–3,16, p < 0,0001). При застосуванні клопідогрелю спостерігалися побічні реакції, що виникли у ході клінічних досліджень або були спонтанно зареєстровані. Частоти побічних рекації класифіковано наступним чином: 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), частота невідома (не можна визначити за наявними даними). У рамках кожного системно-органного класу небажані реакції представлені в порядку зменшення їх проявів.

З боку системи крові та лімфатичної системи. Нечасто: тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія. Рідко: нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію. Дуже рідко: тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) (див. розділ «Особливості застосування»), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, набута гемофілія А, гранулоцитопенія, анемія.

З боку імунної системи. Дуже рідко: сироваткова хвороба, анафілактоїдні реакції, аутоімунний інсуліновий синдром, який може призвести до важкої гіпоглікемії, зокрема у пацієнтів з HLA DRA4 підтипом (частіше у японців).Частота невідома: перехресна гіперчутливість між тієнопіридинами (такими як тиклопідин, прасугрель) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки. Дуже рідко: галюцинації, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи. Нечасто: внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним наслідком), головний біль, парестезія, запаморочення. Дуже рідко: зміна смакового сприйняття, агевзія.

З боку органів зору. Нечасто: кровотеча в ділянці ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна).

З боку органів слуху та лабіринту. Рідко: вертиго.

З боку серця. Частота невідома: синдром Коуніса («вазоспастична алергічна стенокардія» або «алергічний інфаркт міокарда») як наслідок реакції підвищеної чутливості до клопідогрелю.

З боку судинної системи. Часто: гематома. Дуже рідко: тяжкий крововилив, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення. Часто: носова кровотеча. Дуже рідко: кровотечі з респіраторних шляхів (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт, еозинофільна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: шлунково-кишкова кровотеча, діарея, абдомінальний біль, диспепсія. Нечасто: виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм. Рідко: ретроперитонеальні кровотечі. Дуже рідко: шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі (з летальним наслідком), панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів. Дуже рідко: гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Часто: підшкірний крововилив. Нечасто: висипання, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура). Дуже рідко: бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз), ангіоневротичний набряк, медикаментозний синдром гіперчутливості, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), еритематозне або ексфоліативне висипання, кропив'янка, екзема, червоний плоский лишай.

З боку скелетно-м'язової системи. Дуже рідко: скелетно-м'язові крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів. Нечасто: гематурія. Дуже рідко: гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.

Загальний стан. Часто: кровотечі у місці ін'єкції. Дуже рідко: гарячка.

Репродуктивна система, порушення з боку молочних залоз. Рідко: гінекомастія.

Дослідження. Нечасто: подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 ºС. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній коробці. По 7 таблеток у блістері; по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Актавіс ЛТД.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

BLB015, BLB 016 Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун ZTN 3000, Мальта.