

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

КАРДОГРЕЛЬ
(CARDOGREL)

Склад:

діюча речовина: clopidogrel

1 таблетка містить клопідогрелю 75 мг у формі клопідогрелю бісульфату;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, олія рослинна гідрогенізована;

оболонка: опадрі рожевий 03В54942 (до складу входять гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол, заліза оксид червоний (Е 172);

склад для нанесення маркування: Opacode S-1-27794 чорний (до складу входять шелак глазур, заліза оксид чорний (Е 172), пропіленгліколь (Е 1520).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів за винятком гепарину.

Код АТС В01А С04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика проявів атеротромбозу:

- ☐ у хворих, 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 хворих, у яких діагностовано захворювання периферичних артерій;
- ☐ у хворих із гострим коронарним синдромом:
 - без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі в пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою;
 - із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (у хворих, які отримують стандартне медикаментозне лікування, та яким показана тромболітична терапія).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад, пептична виразка або внутрішньочерепний крововилив). Період вагітності і годування груддю. Дитячий вік до 18 років.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та хворі літнього віку. Препарат призначають по 75 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують, застосовуючи підтримуючу дозу 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75 - 325 мг на добу). Оскільки застосування вищих 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. У хворих із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають 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 хворих старше 75 років розпочинають 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 4 тижні при цьому захворюванні не вивчалася.

Пропущена доза

Якщо минуло менш ніж 12 годин після запланованого часу прийому.

Пацієнт повинен негайно прийняти дозу, а наступну дозу прийняти у звичайний час.

Якщо минуло більше ніж 12 годин.

Пацієнт повинен прийняти наступну дозу в звичайний час і не подвоювати дозу.

Ниркова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам із нирковою недостатністю обмежений.

Печінкова недостатність. Терапевтичний досвід застосування препарату в пацієнтів із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений.

Побічні реакції.

Побічні реакції розподілені за системами органів, частота їх виникнення визначена таким чином: поширені ($\geq 1/100$, $\square 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $\square 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $\square /1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$).

З боку системи крові: непоширені – тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія; рідко поширені – нейтропенія, включаючи тяжку нейтропенію; дуже рідко поширені – тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП), апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, анемія.

З боку імунної системи: дуже рідко поширені – сироваткова хвороба, анафілактичні реакції.

Психічні порушення: дуже рідко поширені – галюцинації, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: непоширені – внутрішньочерепні кровотечі (у деяких випадках – з летальним кінцем), головний біль, парестезія, запаморочення; дуже рідко поширені – зміна смакового сприйняття.

З боку органа зору: непоширені – кровотеча в ділянці ока (кон'юнктивальна, окулярна, ретинальна).

З боку органа слуху: рідко поширені – запаморочення.

З боку судинної системи: поширені – гематома; дуже рідко поширені – тяжка кровотеча, кровотеча з операційної рани, васкуліт, артеріальна гіпотензія.

З боку органів дихання: поширені – носова кровотеча; дуже рідко поширені – кровотечі зреспіраторних шляхів (кровохаркання, легеневі кровотечі), бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт.

З боку травного тракту: поширені – шлунково-кишкові кровотечі, діарея, абдомінальний біль, диспепсія; непоширені – виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм; рідко поширені – ретроперитонеальний крововилив; дуже рідко поширені – шлунково-кишкові та ретроперитонеальні кровотечі з летальним кінцем, панкреатит, коліт (зокрема виразковий або лімфоцитарний), стоматит.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко поширені – гостра печінкова недостатність, гепатит, аномальні результати показників функції печінки.

З боку шкіри: поширені – підшкірний крововилив; непоширені – висипи, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи (пурпура); дуже рідко поширені – бульозний дерматит (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема), ангіоневротичний набряк, еритематозний висип, кропив'янка, екзема, плескатий лишай.

З боку опорно-рухового апарату: дуже рідко поширені – м'язово-скелетні крововиливи (гемартроз), артрит, артралгія, міалгія.

З боку сечовидільної системи: непоширені – гематурія; дуже рідко поширені – гломерулонефрит, підвищення рівня креатиніну в крові.

Загальні порушення: дуже рідко поширені – гарячка.

Лабораторні дослідження: подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів.

Передозування.

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

Антидот клопідогрелю невідомий. За необхідності негайного коригування подовженого часу кровотечі дія клопідогрелю може бути припинена переливанням тромбоцитарної маси.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати клопідогрель вагітним жінкам.

Невідомо, чи екскретується клопідогрель у молоко матері, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

Діти.

Безпека та ефективність застосування клопідогрелю дітям не встановлені, тому препарат не призначають цій віковій групі пацієнтів.

Особливості застосування.

Через ризик розвитку кровотечі та гематологічних побічних ефектів слід негайно провести розгорнутий аналіз крові та/або інші відповідні тести, якщо під час застосування препарату спостерігаються симптоми, які свідчать про можливість кровотечі. Як і інші антитромбоцитарні засоби, клопідогрель слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі внаслідок травми, хірургічного втручання або інших патологічних станів, а також у разі застосування пацієнтами АСК, гепарину, інгібіторів глікопротеїну П₂/ІІа або нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема інгібіторів ЦОГ-2. Необхідно уважно стежити за проявами у хворих симптомів кровотечі, у тому числі 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 він може посилити інтенсивність кровотеч.

У випадку планового хірургічного втручання, що тимчасово не потребує застосування антитромбоцитарних засобів, лікування клопідогрелем слід припинити за 7 днів до операції. Пацієнти мають повідомляти лікарям і стоматологам про те, що вони застосовують клопідогрель, перед призначенням їм будь-якої операції чи нового лікарського засобу. Клопідогрель подовжує тривалість кровотечі, тому його слід обережно застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі (особливо шлунково-кишкової та внутрішньоочної).

Хворих слід попередити, що під час лікування клопідогрелем (окремо або в комбінації з АСК) кровотеча може зупинитися пізніше, ніж звичайно, і що вони мають повідомляти лікаря про кожен випадок незвичної (за місцем чи тривалістю) кровотечі.

Дуже рідко спостерігалися випадки тромбоцитної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) після застосування клопідогрелю, іноді навіть після його короткочасного застосування. ТТП супроводжується тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією з неврологічними проявами, нирковою дисфункцією або гарячкою. ТТП є потенційно летальним станом, що потребує негайного лікування, зокрема плазмаферезом.

Через недостатність даних не рекомендується призначати клопідогрель у перші 7 днів після гострого ішемічного інсульту.

Цитохром Р450 2С19 (СYP2C19)

Фармакогенетика

У пацієнтів із поганим метаболізмом СYP2C19 клопідогрель у рекомендованих дозах формує менше активного метаболіту клопідогрелю і має менший вплив на функцію тромбоцитів. СYP2C19 генотип пацієнта можна визначити за допомогою аналізів.

Оскільки клопідогрель метаболізується в активний метаболіт частково за допомогою СYP2C19, очікується, що застосування лікарських засобів, які інгібують активність цього ферменту, знижує рівні активного метаболіту клопідогрелю. Клінічна значущість цієї взаємодії точно не визначена. Одночасне застосування потужних або помірних інгібіторів СYP2C19 не рекомендується (див. список інгібіторів СYP2C19 у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії», див. також розділ «Фармакологічні властивості»).

Терапевтичний досвід застосування клопідогрелю пацієнтами з нирковою недостатністю обмежений, тому таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю.

Досвід застосування препарату пацієнтам із захворюваннями печінки середньої тяжкості та можливістю виникнення геморагічного діатезу обмежений. Тому таким хворим клопідогрель слід призначати з обережністю.

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

Клопідогрель не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування препарату з пероральними антикоагулянтами не рекомендується, оскільки така комбінація може посилити інтенсивність кровотечі.

Інгібітори глікопротеїну П₂/ІІа. Клопідогрель слід з обережністю призначати пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі через травму, хірургічне втручання або інші патологічні стани, при яких одночасно застосовують інгібітори глікопротеїну П₂/ІІа.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Ацетилсаліцилова кислота не змінює інгібіторну дію 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 і АСК з підвищенням ризику кровотечі, одночасне застосування цих препаратів потребує обережності. Незважаючи на це, існує досвід сумісного застосування клопідогрелю і АСК протягом майже року.

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

Тромболітики. Безпека одночасного застосування клопідогрелю, фібринспецифічних або фібриннеспецифічних тромболітиків та гепарину була досліджена у хворих із гострим інфарктом міокарда. Частота клінічно значущої кровотечі була аналогічною тій, що спостерігалася при одночасному застосуванні фібринолітиків та гепарину з АСК.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У клінічному дослідженні, проведеному на здорових добровольцях, одночасне застосування клопідогрелю та напроксену збільшувало кількість прихованих шлунково-кишкових кровотеч. Однак через відсутність досліджень щодо взаємодії препарату з іншими НПЗП дотепер не з'ясовано, чи зростає ризик шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні з усіма НПЗП. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні НПЗП, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, з клопідогрелем.

Комбінація з іншими лікарськими засобами. Оскільки клопідогрель метаболізується в активний метаболіт частково за допомогою CYP2C19, очікується, що застосування лікарських засобів, які інгібують активність цього ферменту, знижує рівні активного метаболіту клопідогрелю. Клінічна значущість цієї взаємодії точно не визначена. Одночасне застосування потужних або помірних інгібіторів CYP2C19 не рекомендується (див розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Серед лікарських засобів, які пригнічують CYP2C19, – омепразол та есомепразол, флувоксамін, флуоксетин, моклобемід, воріконазол, флуконазол, тіклопідін, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепін, окскарбазепін та хлорамфенікол.

Інгібітори протонної помпи (ІПП)

При прийомі 80 мг омепразолу один раз на день одночасно з клопідогрелем або з перервою 12 годин між прийомами експозиція активного метаболіту знижувалась на 45% (насичувальна доза) та 40% (підтримуюча доза). Зниження пов'язувалось із зменшенням агрегації тромбоцитів на 39% (насичувальна доза) та 21% (підтримуюча доза). Така сама взаємодія очікується з есомепразолом.

Як обсерваційні, так і клінічні дослідження показали непослідовні дані клінічних проявів цієї взаємодії фармакокінетики (ФК) /фармакодинаміки (ФД) стосовно серйозних серцево-судинних ускладнень. Одночасне призначення омепразолу або есомепразолу не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

При прийомі пантопразолу або лансопразолу спостерігалось менш виражене зменшення експозиції метаболіту.

Концентрації активного метаболіту в плазмі зменшувались на 20% (насичувальна доза) та 14% (підтримуюча доза) при одночасному застосуванні з пантопразолом (80 мг один раз на день). Це було пов'язано зі зменшенням середнього інгібування агрегації тромбоцитів на 15% та 11% відповідно. Ці результати вказують на те, що клопідогрель можна призначати з пантопразолом.

Немає доказів того, що інші лікарські засоби, які знижують шлункову кислотність, наприклад H₂ блокатори (окрім циметидину, який є інгібітором CYP2C19) або антациди, перешкоджають антитромбоцитарній активності клопідогрелю.

Інші лікарські засоби

Було проведено низку клінічних досліджень одночасного застосування клопідогрелю з іншими лікарськими засобами для визначення можливих фармакодинамічних та фармакокінетичних взаємодій. Не виявлено клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії при одночасному призначенні клопідогрелю з атенололом, ніфедіпіном або атенололом та ніфедіпіном разом. Більше того, одночасний прийом фенобарбіталу або естрогену незначно впливав на фармакодинамічну активність клопідогрелю.

Фармакокінетика дигоксину або теофіліну не змінювалась при одночасному призначенні клопідогрелю. Антацидні засоби не змінювали інтенсивність всмоктування клопідогрелю.

Дані дослідження CAPRIE показують, що фенітоїн і толбутамід, які метаболізуються за допомогою CYP2C9, можна безпечно призначати разом із клопідогрелем.

Окрім досліджень взаємодії з конкретними лікарськими засобами, дослідження взаємодії клопідогрелю з деякими препаратами, які зазвичай призначають пацієнтам з атеротромботичним захворюванням, не проводились. Однак пацієнти, що брали участь у клінічних дослідженнях із застосуванням клопідогрелю, отримували різноманітні супутні препарати, зокрема діуретики, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензин-I-перетворюючого ферменту, антагоністи кальцію, препарати, що знижують рівень холестерину, коронарні вазодилататори, протидіабетичні препарати (зокрема інсулін), протиепілептичні препарати та антагоністи GРІІb/ІІІa. Негативної взаємодії при цьому не виявлено.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Клопідогрель селективно пригнічує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецепторами на поверхні тромбоцитів та наступну активацію комплексу GРІІb/ІІІa під дією АДФ і таким чином пригнічує агрегацію тромбоцитів. Біотрансформація клопідогрелю необхідна для утворення активного інгібітора агрегації тромбоцитів. Клопідогрель також пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану іншими агоністами, шляхом блокування підвищення активності тромбоцитів вивільненням АДФ. Клопідогрель незворотно модифікує АДФ-рецептори тромбоцитів. Отже, тромбоцити, що увійшли у взаємодію з клопідогрелем, пошкоджуються до кінця їхнього життєвого циклу. Нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

З першого дня застосування у повторних добових дозах 75 мг виявляється суттєве уповільнення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Ця дія прогресивно посилюється і стабілізується між 3 і 7 днями. При стабільному 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 в середньому через 5 днів після припинення лікування.

Безпеку і ефективність клопідогрелю оцінювали в чотирьох двічі сліпих дослідженнях, у яких взяли участь понад 80 тис. пацієнтів: дослідження CAPRIE – порівняння клопідогрелю з АСК, і дослідження CURE, CLARITY і COMMIT, що порівнювали клопідогрель і плацебо, причому обидва продукту – у комбінації з АСК та іншою стандартною терапією.

Клопідогрель статистично значущо знижував відносний ризик смерті з будь-якої причини на 7 % ($p = 0,029$) і відносний ризик комбінації рецидиву інфаркту, інсульту або смерті на 9 % ($p = 0,002$), при цьому відносне та абсолютне зниження становило 0,5 % і 0,9 % відповідно. Такий ефект мав місце у пацієнтів різного віку, статі незалежно від застосування фібринолітиків і спостерігався протягом 24 годин.

Фармакокінетика. Після повторного перорального прийому дози 75 мг на добу клопідогрель швидко абсорбується. Однак концентрація основної сполуки в плазмі крові дуже низька та через 2 години після прийому не досягає межі вимірювання (0,00025 мг/л). Абсорбція становить принаймні 50 %, виходячи з рівня метаболітів клопідогрелю, що виводяться з сечею.

Клопідогрель швидко метаболізується в печінці. Його основний метаболіт (похідне карбонової кислоти) є неактивним і становить 85 % циркулюючої в плазмі крові сполуки. Максимальна концентрація даного метаболіту в плазмі (приблизно 3 мг/л після застосування повторних пероральних доз 75 мг) досягається майже через годину після прийому.

Клопідогрель є попередником діючої речовини. Його активний метаболіт (тіолове похідне) утворюється шляхом окиснення клопідогрелю у 2-оксо-клопідогрель з подальшим гідролізом. Окиснювальна реакція регулюється переважно ізоферментами цитохрому $P_{450}-2B6$ і $3A4$ та меншою мірою – $1A1$, $1A2$ і $2C19$. Активний тіоловий метаболіт, який був виділений *in vitro*, швидко та необоротно зв'язується з рецепторами тромбоцитів, пригнічуючи таким чином агрегацію тромбоцитів. Цей метаболіт у плазмі крові не виявляється.

Кінетика основного циркулюючого метаболіту лінійна (підвищення концентрації в плазмі пропорційне до дози) у межах доз від 50 до 150 мг клопідогрелю.

Клопідогрель та основний циркулюючий метаболіт зворотно зв'язуються з білками плазми *in vitro* (98 % і 94 % відповідно). Зв'язування не насичується *in vitro* в широкому діапазоні концентрацій.

Після застосування пероральної дози клопідогрелю з позначкою ^{14}C приблизно 50 % виділяється із сечею та майже 46 % – з калом протягом 120 годин після прийому. Період напіввиведення головного циркулюючого метаболіту становить 8 годин після одноразового і повторного прийому.

Концентрації основного циркулюючого метаболіту в плазмі крові при застосуванні 75 мг клопідогрелю на добу були нижчі у пацієнтів з тяжкими захворюваннями нирок (кліренс креатиніну від 5 до 15 мл/хв) порівняно з особами із захворюванням нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) і з рівнями, що спостерігалися в інших дослідженнях у здорових осіб. Хоча пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів було нижче (на 25 %), ніж у здорових осіб, подовження тривалості кровотечі було таким самим, як у здорових осіб, які приймали 75 мг клопідогрелю на добу. Крім того, клінічна переносимість була гарною у усіх пацієнтів.

Фармакокінетика і фармакодинаміка клопідогрелю визначалися під час досліджень з одноразовими та повторними дозами із залученням як здорових добровольців, так і хворих на цироз (за шкалою Child-Pugh, клас А або В). Застосування добових доз 75 мг клопідогрелю протягом 10 днів було безпечним і добре переносилося. Максимальна концентрація клопідогрелю як при одноразовій дозі, так і в стані рівноваги була у багато разів вищою у хворих на цироз, ніж у здорових осіб. Однак рівні головного циркулюючого метаболіту в плазмі крові, а також дія клопідогрелю на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів і тривалість кровотеч були порівнянними в обох цих групах.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору, з маркуванням SZ з одного боку.

75

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C.
Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 (10 × 3) блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Сандоз Прайвет Лтд, Індія.

Місцезнаходження.

ТТС, Калве, Дігхе, Наві Мумбаї – 400708, Індія.

або:

Виробник.

Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина, підприємство компанії Сандоз.

Місцезнаходження.

Д-39179 Барлебен, Отто-вон-Гюріке-Аллее, 1, Німеччина.
70839 Герлінген, Дізельштрассе, 5, Німеччина.

або:

Виробник.

Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія, підприємство компанії Сандоз.

Місцезнаходження.

1526 Любляна, Веровшкова 57, Словенія.
9220 Лендава, Трімліні 2Д, Словенія.

або:

Виробник.

Лек С.А., Польща, підприємство компанії Сандоз.

Місцезнаходження.

02-672 Варшава, вул. Доманієвська, 50С, Польща.
95-010 Стриков, вул. Подліпіє, 16, Польща.

або:

Виробник.

Сандоз С.Р.Л., Румунія.

Місцезнаходження.

Таргу Мурез, вул. Лівезені, 7А, Румунія.