

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki bromida).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 62,16 mg laktoze monohidrata in 10 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo roza do roza filmsko obložene tablete v obliki kapsul, ki imajo na eni strani gladko površino, na drugi strani pa vtisnjeno oznako »C75«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov:

Klopidogrel je indiciran pri:

- odraslih bolnikov z miokardnim infarktom (od nekaj dni do manj kot 35 dni), ishemično kapjo (od 7 dni do manj kot 6 mesecev) ali dokazano periferno arterijsko boleznijo.
- odraslih bolnikov z akutnim koronarnim sindromom:
 - akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca), vključno z bolniki, katerim je bil vstavljen stent po perkutani koronarni intervenciji, v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (ASA – acetylsalicylic acid).
 - akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice v kombinaciji z ASA pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili in so primerni za trombolitično zdravljenje.

Preprečevanje aterotrombotičnih in trombemboličnih dogodkov pri atrijski fibrilaciji

Pri odraslih bolnikih z atrijsko fibrilacijo, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za žilne dogodke in ki niso primerni za zdravljenje z antagonisti vitamina K (VKA) ter imajo majhno tveganje za krvavitev, je klopidogrel v kombinaciji z ASA indiciran za preprečevanje aterotrombotičnih in trombemboličnih dogodkov, vključno z možgansko kapjo.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje:

- Odrasli in starostniki
Klopidogrel je treba dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg.

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca): zdravljenje moramo začeti z enkratnim udarnim odmerkom 300 mg klopidozrela in nadaljevati s 75 mg enkrat na dan (s 75 mg do 325 mg acetilsalicilne kisline (ASA) dnevno). Ker so bili visoki odmerki ASA povezani s povišanim tveganjem za krvavitve, se priporoča, da odmerki ASA ni večji od 100 mg. Optimalno trajanje zdravljenja še ni bilo formalno potrjeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo uporabo do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih (glejte poglavje 5.1).
- Akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice: klopidozrel je potrebno dajati v enkratnem dnevnem odmerku 75 mg, zdravljenje pa je potrebno začeti s 300 mg udarnim odmerkom v kombinaciji z ASA ter z/brez uporabe trombolitikov. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopidozrelom začeti brez udarnega odmerka. S kombiniranim zdravljenjem je potrebno začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristnosti zdravljenja s kombinacijo klopidozrela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z atrijsko fibrilacijo morajo klopidozrel dobivati v enem dnevnem odmerku 75 mg. ASA (75-100 mg na dan) je treba uvesti in nadaljevati v kombinaciji s klopidozrelom (glejte poglavje 5.1).

Če bolnik izpusti odmerek:

- če je zamuda manj kot 12 ur po pravem času: bolnik naj odmerek vzame takoj, potem pa naslednji odmerek ob pravem času.
 - če je zamuda več kot 12 ur: bolnik naj naslednji odmerek vzame ob pravem času; odmerka ne sme podvojiti.
- Pediatrična populacija
Klopidozrel naj se pri otrocih ne uporablja iz razlogov, ki zadevajo učinkovitost (glejte poglavje 5.1).
 - Okvarjeno delovanje ledvic
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4).
 - Okvarjeno delovanje jeter
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

za peroralno uporabo

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, nevedno v poglavju 6.1.
- Huda okvara jeter.
- Aktivna patološka krvavitev kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

Zaradi tveganja za pojav krvavitev in hematoloških neželenih učinkov je potrebno takoj preučiti potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali drugih ustreznih preiskav, kadar se v obdobju zdravljenja pojavijo klinični simptomi, ki nakazujejo krvavitve (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih antitrombotikih je potrebno klopidozrel uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za povečano

krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki se zdravijo z acetilsalicilno kislino, heparinom ali zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) vključno z zaviralci COX-2 ali s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI). Bolnike je potrebno skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogrela s peroralnimi antikoagulansi ni priporočljivo, ker lahko poveča jakost krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Če ima bolnik predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek začasno ni zaželen, je potrebno zdravljenje s klopidogrelom prenehati 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo zdravnike in zobozdravnike obvestiti, da jemljejo klopidogrel, preden določijo termin za kakršenkoli kirurški poseg in preden začnejo jemati katerokoli novo zdravilo. Klopidogrel podaljša čas krvavitve in ga je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolnike je treba obvestiti, da je ob jemanju klopidogrela (samega ali v kombinaciji z acetilsalicilno kislino) čas, potreben za zaustavitev krvavitve, lahko daljši kot običajno, in da morajo svojemu zdravniku poročati o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (mesto ali trajanje).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) so po uporabi klopidogrela poročali zelo redko, včasih po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, povezana ali z nevrološkimi spremembami, motnjo v delovanju ledvic ali povišano telesno temperaturo. TTP je potencialno usodno stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

Pridobljena hemofilija

Po uporabi klopidogrela je bila opisana pridobljena hemofilija. V primeru potrjenega izoliranega podaljšanja aktiviranega parcialnega tromboplastičnega časa (aPTČ) s krvavitvami ali brez njih, je treba pomisliti na pridobljeno hemofilijo. Bolnike s potrjeno diagnozo pridobljene hemofilije morajo obravnavati in zdraviti zdravniki specialisti; zdravljenje s klopidogrelom pa je treba prekiniti.

Nedavna ishemična kap

Zaradi pomanjkanja podatkov, klopidogrela ne moremo priporočati v prvih 7 dneh po akutni ishemični kapi.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Pri bolnikih, ki so slabi metabolizatorji CYP2C19, med uporabo priporočenih odmerkov klopidogrela nastane manj aktivnega presnovka klopidogrela in ima manjši učinek na delovanje trombocitov. Na voljo so testi za ugotavljanje bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Klopidogrel se v aktivni presnovek deloma presnovi s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka klopidogrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2).

Navzkrižne reakcije med tienopiridini

Bolnike je treba oceniti glede na anamnezo preobčutljivosti na tienopiridine (na primer na klopidogrel, tiklopidin in prasugrel), ker so poročali o navzkrižnih alergijah med tienopiridini (glejte poglavje 4.8). Tienopiridini lahko povzročijo blage do hude alergijske reakcije, na primer izpuščaj, angioedem ali hematološke navzkrižne reakcije, naprimer trombocitopenijo in nevtropenijo. Bolniki, ki so kdaj imeli alergijsko in/ali hematološko reakcijo na enega od tienopiridinov, imajo lahko večje tveganje za pojav enake ali druge reakcije na drug tienopiridin. Bolnike z znano alergijo na tienopiridine je priporočljivo kontrolirati glede znakov preobčutljivosti.

Ledvična okvara

Terapevtske izkušnje s klopidogetrelom so pri bolnikih z ledvično okvaro omejene. Zato je potrebno pri teh bolnikih klopidogetrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Izkušnje so omejene pri bolnikih z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo. Zato je potrebno pri tej skupini bolnikov klopidogetrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Zdravilo Klopidogetrel Teva Pharma B.V. vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje hidrogenerano ricinusovo olje, ki lahko povzroči želodčne težave in drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant: sočasna uporaba klopidogetrela in peroralnih antikoagulantov ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4). Uporaba 75 mg klopidogetrela na dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejeli varfarin. Vendar pa sočasna uporaba klopidogetrela in varfarina poveča tveganje krvavitev zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa: klopidogetrel je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina: acetilsalicilna kislina ni spremenila s klopidogetrelom doseženega zaviranja agregacije trombocitov, ki je bila sprožena z ADP-jem, vendar je klopidogetrel okreпил učinek acetilsalicilne kisline na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vseeno sočasna uporaba 500 mg acetilsalicilne kisline dvakrat na dan in dan ni pomembno povečala podaljšanja časa krvavitve, sprožene z jemanjem klopidogetrela. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in acetilsalicilno kislino je možna in lahko poveča tveganje za pojav krvavitev. Zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Vseeno so klopidogetrel in acetilsalicilno kislino sočasno uporabljali do enega leta (glejte poglavje 5.1).

Heparin: v klinični študiji, ki je bila izvedena pri zdravih osebah, uporaba klopidogetrela ni pomenila spremembe odmerka heparina ali spremembe učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega vpliva na zaviranje agregacije trombocitov, sproženo s klopidogetrelom. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in heparinom je možna in vodi do povečanega tveganja za pojav krvavitev. Zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Trombolitiki: varnost sočasne uporabe klopidogetrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Incidenca klinično pomembnih krvavitev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri uporabi trombolitikov in heparina sočasno z acetilsalicilno kislino (glejte poglavje 4.8).

NSAIDs: v klinični študiji, ki je bila izvedena pri zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba klopidogetrela in naproksena povečala prikrito izgubo krvi iz prebavil. Vendar pa je zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili trenutno nejasno, ali povečano tveganje za pojav gastrointestinalne krvavitve obstaja pri vseh nesteroidnih protivnetnih zdravilih. Zaradi tega je potrebno nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s COX-2 inhibitorji, in klopidogetrel sočasno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI; Selective serotonin re-uptake inhibitors): Selektivni zaviralci privzema serotonina vplivajo na aktivacijo trombocitov in povečajo nevarnost krvavitve, zato je ob sočasnem jemanju selektivnih zaviralcev privzema serotonina in klopidogetrela potrebna previdnost.

Drugo sočasno zdravljenje: Klopidogetrel se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopidogetrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Med zdravili, ki zavirajo CYP2C19, so omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin in kloramfenikol.

Zaviralci protonске črpalke (PPI):

Če sta bila klopidogetrel in omeprazol uporabljena skupaj istočasno ali v presledku 12 ur, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogetrela zmanjšala za 45 % (začetni odmerek) oz. 40 % (vzdrževalni odmerek). Povprečno zavrtje agregacije trombocitov se je zmanjšalo za 39 % (začetni odmerek) oz. 21 % (vzdrževalni odmerek). Pričakovati je mogoče, da ima podobno medsebojno delovanje s klopidogetrelom tudi esomeprazol.

Opazovalne in klinične študije so dale razhajajoče se podatke o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega/farmakodinamskega medsebojnega delovanja, kar zadeva večje kardiovaskularne dogodke. Zaradi previdnosti se je treba izogniti sočasni uporabi omeprazola ali esomeprazola (glejte poglavje 4.4).

Manj izrazita zmanjšana izpostavljenost presnovkov je bila opažena pri pantoprazolu ali lansoprazolu. Pri sočasni uporabi 80 mg pantoprazola enkrat dnevno, so se zmanjšale plazemske koncentracije aktivnega presnovka za 20 % (začetni odmerek) in 14 % (vzdrževalni odmerek), z zmanjšanjem zavrtja agregacije trombocitov za 15 % in 11 %. Ti rezultati kažejo, da se klopidogetrel lahko uporablja skupaj s pantoprazolom.

Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₂ (razen cimetidina, ki je CYP2C19 inhibitor) ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidogetrela.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili: Številne druge klinične študije so izvedli s klopidogetrelom in drugimi sočasno danimi zdravili, da bi proučili potencial za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije. Pri sočasni uporabi klopidogetrela z atenololom, nifedipinom, ali z obema - atenololom in nifedipinom - niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Poleg tega na farmakodinamično aktivnost klopidogetrela ni pomembno vplivala sočasna uporaba fenobarbitala ali estrogena.

Farmakokinetika digoksina ali teofilina ob sočasni uporabi klopidogetrela ni bila spremenjena. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogetrela.

Podatki študije CAPRIE kažejo, da se lahko fenitoin in tolbutamid, ki se presnavljata s CYP2C9, sočasno s klopidogetrelom varno uporabljata.

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah klopidogetrela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterotrombotično boleznijo pogosto uporabljajo, niso izvedli.

Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinična preskušanja klopidogetrela, sočasno prejeli različna zdravila, vključno z diuretiki, blokatorji beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze, kalcijevimi antagonisti, sredstvi za zmanjševanje ravni holesterola, koronarnimi vazodilatatorji, antidiabetiki

(vključno z inzulinom), antiepileptičnimi sredstvi in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ker kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidogetrelu med nosečnostjo ni, je kot previdnostni ukrep zaželeno, da se klopidogetrel v nosečnosti ne uporablja.

Študije pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano ali se klopidogetrel pri človeku izloča v materino mleko. Študije pri živalih so pokazale, da se klopidogetrel izloča v mleko. Iz previdnostnih razlogov naj se z dojenjem med zdravljenjem z zdravilom Klopidogetrel Teva Pharma B.V. ne nadaljuje.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale, da bi klopidogetrel vplival na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Klopidogetrel nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost klopidogetrela so vrednotili pri več kot 44.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 12.000 bolniki, ki so se zdravili 1 leto ali več. V celoti je bil klopidogetrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE, primerljiv z acetilsalicilno kislino v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT in ACTIVE-A, so predstavljeni spodaj. Poleg neželenih učinkov v kliničnih študijah so bile neželene reakcije prijavljene tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogostejše opisan učinek tako v kliničnih študijah kot v obdobju trženja zdravila, kjer so se najpogostejše pojavile prvi mesec zdravljenja.

V študiji CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih ali s klopidogetrelom ali acetilsalicilno kislino, celokupna incidenca kakršnihkoli krvavitev 9,3 %. Incidenca hujših primerov je bila podobna za klopidogetrel in za acetilsalicilno kislino.

V študiji CURE število velikih krvavitev s klopidogetrelom in acetilsalicilno kislino ni bilo prekoračeno v 7 dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem več kot pet dni pred kirurškim posegom. Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju do pet dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogetrel v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in 6,3 % za placebo v kombinaciji z acetilsalicilno kislino.

V študiji CLARITY je v skupini s klopidogetrelom v kombinaciji z acetilsalicilno kislino prišlo do splošnega povečanja krvavitev v primerjavi s skupino s placebom v kombinaciji z acetilsalicilno kislino. Incidenca večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna. To je veljalo za vse podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodiščnimi značilnostmi in tipom fibrinolitičnega ali heparinskega zdravljenja.

V študiji COMMIT je bil skupni delež večjih necerebralnih krvavitev ali cerebralne krvavitve nizek in podoben v obeh skupinah.

V ACTIVE-A je bil delež hujših krvavitev v skupini s klopidogrelom + acetilsalicilno kislino večji kot v skupini s placebom + acetilsalicilno kislino (6,7 % v primerjavi s 4,3 %). Hujše krvavitve so bile v obeh skupinah večinoma ekstrakranialne (5,3 % v skupini s klopidogrelom + acetilsalicilno kislino, 3,5 % v skupini s placebom + acetilsalicilno kislino), predvsem v prebavilih (3,5 % v prim. z 1,8 %). V skupini s klopidogrelom + acetilsalicilno kislino je bilo več intrakranialnih krvavitev (1,4 %) kot v skupini s placebom + acetilsalicilno kislino (0,8 %). Med skupinama ni bilo statistično značilne razlike v deležih krvavitev s smrtnim izidom (1,1 % klopidogrel + acetilsalicilna kislina, 0,7 % placebo + acetilsalicilna kislina) in hemoragičnih možganskih kapi (0,8 % v prim. z 0,6 %).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželene reakcije, ki so se pojavile v kliničnih študijah ali o katerih so poročali spontano, so našteje v spodnji razpredelnici. Njihova pogostnost je navedena z upoštevanjem naslednjega dogovora: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih in po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznani*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, pridobljena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost med tienopiridini (kot sta tiklopidin in prasugrel) (glejte poglavje 4.4)*
Psihiatrične motnje				halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		motnje okušanja

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznani*
Očesne bolezni		krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni			vrtočlavica	
Žilne bolezni	hematom			resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa			krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis, eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	retroperitonealna krvavitve	krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitve s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	modrice	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, z zdravili povzročen sindrom preobčutljivosti (sindrom DIHS, Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS, Drug Rash

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznani*
				with Eosinophilia and Systemic Symptoms), izpuščaj, eritematozni ali eksfoliativen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lichen planus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgijska, mialgija
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, zvišanje ravni kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	krvavitve na mestu vboda			povišana telesna temperatura
Preiskave		podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število trombocitov		

* Podatki se nanašajo na klopidoget s pogostnostjo "neznani".

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki klopidogeta lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru opaženih krvavitev je potrebno razmisliti o uvedbi ustreznega zdravljenja. Antidot farmakološkemu delovanju klopidogeta ni znan. Če je potrebno takojšnje korigiranje podaljšane časa krvavitve, lahko s transfuzijo trombocitov dosežemo nasprotni učinek klopidogeta.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Predklinični podatki o varnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina
Oznaka ATC: B01AC04

Mehanizem delovanja

Klopidogrel je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidogrel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogrela selektivno zavira vezavo adenosin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z ADP, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani vso njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7–10 dni) in normalno delovanje trombocitov se obnovi s hitrostjo, ki je v skladu s premenom trombocitov. Zavrtja je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade ojačenja trombocitne aktivacije s sproščenim ADP.

Ker aktivni presnovek nastane z delovanjem encimov CYP450, od katerih so nekateri polimorfni ali podvrženi zavrtju z drugimi zdravili, se ustrezno zavrtje trombocitov ne pojavi pri vseh bolnikih.

Farmakodinamični učinki

Večkratni odmerki po 75 mg na dan tvorijo pomembno zaviranje z ADP sprožene agregacije trombocitov od prvega dne. To se progresivno povečuje in doseže stanje dinamičnega ravnovesja ("steady state") med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečno opažena raven zaviranja z odmerkom 75 mg na dan med 40 % in 60 %. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, na splošno v 5 dneh po ukinitvi zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost klopidogrela so ovrednotili v 5 dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 88.000 bolnikov: študija CAPRIE je obsegala primerjavo klopidogrela in acetilsalicilne kisline, v študijah CURE, CLARITY, COMMIT in ACTIVE-A, pa so primerjali klopidogrel s placebom; oboje pa so bolniki dobivali v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in drugim standardnim zdravljenjem.

Nedavni miokardni infarkt (MI), nedavna kap ali ugotovljena periferna arterijska bolezen

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterotrombozo, ki se je odrazila z nedavnim miokardnim infarktom (<35 dni), nedavno ishemično kapjo (med 7 dni in 6 meseci) ali razvito periferno arterijsko boleznijo (PAD). Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupine, ki so prejemale klopidogrel 75 mg/dan ali acetilsalicilno kislino 325 mg/dan, spremljali so jih od 1 do 3 let. V podskupini z miokardnim infarktom je večina bolnikov prejemale acetilsalicilno kislino prvih nekaj dni po akutnem miokardnem infarktu.

Klopidogrel je v primerjavi z acetilsalicilno kislino značilno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (sestavljen opazovani dogodek miokardni infarkt, ishemična kap in žilna smrt). Pri analizi po načelu začetnega namena zdravljenja so v skupini, ki je prejemale klopidogrel, opazili 939 dogodkov in v skupini, ki je prejemale acetilsalicilno kislino, 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja (zmanjšanje RT) 8,7 %, [95 % IZ: 0,2 do 16,4]; p=0,045), kar ustreza preprečevanju pojava novega ishemičnega dogodka na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, pri dodatnih 10 [IZ: 0 do 20] bolnikih. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala značilne razlike med klopidogrelom (5,8 %) in acetilsalicilno kislino (6,0 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična kap in periferna arterijska bolezen (PAD)) je videti najmočnejšo korist (doseganje statistične značilnosti pri p=0,003) pri bolnikih, vključenih zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so doživeli tudi miokardni infarkt) (zmanjšanje

RT=23,7 %; IZ: 8,9 do 36,2), in šibkejšo (ni bila značilno različna od acetilsalicilne kisline) pri bolnikih s kapjo (zmanjšanje RT=7,3 %; IZ: -5,7 do 18,7 [p=0,258]). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v preskušanje samo na podlagi nedavnega miokardnega infarkta, je bil rezultat za klopidogetrel numerično sicer slabši, vendar se statistično ni razlikoval od acetilsalicilne kisline (zmanjšanje RT= -4,0 %; IZ: -22,5 do 11,7 [p=0,639]). Poleg tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi klopidogetrela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih ≤ 75 let.

Ker študija CAPRIE ni bila načrtovana za oceno učinkovitosti v posameznih podskupinah, ni jasno, ali so razlike pri zmanjšanju relativnega tveganja glede na vključitvene pogoje resnične ali slučajne.

Akutni koronarni sindrom

Študija CURE je vključevala 12.562 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca) do 24 ur po zadnji epizodi bolečine v prsih ali simptomih, skladnih z ishemijo. Bolniki so morali imeti bodisi spremembe elektrokardiograma (EKG), združljive z novo ishemijo, ali povišano vrednost srčnih encimov ali troponin I ali T na najmanj dvakratno zgornjo mejo normalnega. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela klopidogetrel (udarni odmerek 300 mg, nato 75 mg/dan, n=6.259) ali skupino, ki je prejela placebo (n=6.303), oboje prejeta v kombinaciji z acetilsalicilnsko kislino (75-325 mg enkrat na dan) in drugimi standardnimi terapijami. Bolniki so bili zdravljeni do enega leta. V študiji CURE je 823 (6,6 %) bolnikov sočasno prejelo terapijo z antagonisti receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparin so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov in sočasna uporaba heparinske terapije ni pomembno vplivala na relativni delež krvavitev med klopidogetrelom in placebom.

Delež bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom [srčno-žilna (SŽ) smrt, miokardni infarkt (MI) ali kap] je bil 582 (9,3 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 719 (11,4 %) v skupini, ki je prejela placebo, to je 20 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 10 % - 28 %; p=0,00009) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom (17 % zmanjšanje relativnega tveganja, če so bili bolniki zdravljeni konzervativno, 29 % kadar je bila izvedena perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTKA) z ali brez stenta in 10 %, če je bila izvedena premostitvena operacija koronarnih arterij (POKA)). Nove srčnožilne dogodke (primarni opazovani dogodek) so preprečili z zmanjšanjem relativnega tveganja: 22 % v 0. – 1. mesecu (IZ: 8,6, 33,4), 32 % v 1. – 3. mesecu (IZ: 12,8, 46,4), 4 % v 3. – 6. mesecu (IZ: -26,9, 26,7), 6 % v 6. – 9. mesecu (IZ: -33,5, 34,3) in 14 % v 9. – 12 mesecu (IZ: -31,6, 44,2) študije. Tako se pri zdravljenju več kot 3 mesece opazena korist v skupini, ki je prejela klopidogetrel in acetilsalicilnsko kislino, ni nadalje povečevala, medtem ko je tveganje za krvavitve ostalo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba klopidogetrela v študiji CURE je bila povezana z zmanjšano potrebo po zdravljenju s trombolitiki (zmanjšanje RT= 43,3 %; IZ: 24,3 %, 57,5 %) in inhibitorji glikoproteinov IIb/IIIa (zmanjšanje RT=18,2 %; IZ: 6,5 %, 28,3 %).

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (srčno-žilna smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini zdravljeni s klopidogetrelom in 1.187 (18,8 %) v skupini s placebom, to je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 % -21 %, p=0,0005) za skupino, zdravljeno s klopidogetrelom. Ta korist se je pokazala v glavnem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja incidence MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 363 (5,8 %) v skupini s placebom]. Učinka na delež ponovnih hospitalizacij zaradi nestabilne angine niso opazili.

Rezultati, pridobljeni pri populacijah z različnimi karakteristikami (npr. nestabilna angina, MI brez Q zobca, nizka do visoka raven tveganja, diabetes, potreba po revaskularizaciji, starost, spol, itd), so skladni z rezultati primarne analize. Zlasti post-hoc analiza podatkov 2172 bolnikov (17 % celotne populacije CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), je ob klopidogetrelu v primerjavi s placebom pokazala značilno 26,2 % zmanjšanje RT za sestavljen primarni opazovani dogodek (srčnožilna smrt, MI, možganska kap) in tudi značilno 23,9 % zmanjšanje RT za drug sestavljen

primarni opazovani dogodek (srčnožilna smrt, MI, možganska kap ali neodzivna ishemija). Poleg tega varnostne značilnosti klopidogetela v tej podskupini bolnikov niso bile skrb zbujajoče. Rezultati te podskupine se torej skladajo s celotnimi rezultati preskušanja.

Koristi, ki so jih opazili pri uporabi klopidogetela, so bile neodvisne od drugih akutnih in dolgotrajnih srčnožilnih terapij (kot je heparin /nizkomolekularni heparin, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, učinkovine za zniževanje lipidov, blokatorji beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze). Učinkovitost klopidogetela so opazili neodvisno od odmerka acetilsalicilnske kisline (75-325 mg enkrat na dan).

Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice sta bili varnost in učinkovitost klopidogetela vrednoteni v dveh randomiziranih, s placebom kontroliranih, dvojno slepih študijah, CLARITY in COMMIT.

V študijo CLARITY je bilo vključenih 3.491 bolnikov v 12 urah po nastopu akutnega miokardnega infarkta z elevacijo ST spojnice, ki so bili predvideni za trombolitično terapijo. Bolniki so dobivali klopidogetel (300 mg udarni odmerek, nato pa 75 mg na dan, $n=1.752$) ali placebo ($n=1.739$), oboje v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (150 do 325 mg kot udarni odmerek, nato 75 do 162 mg na dan) in fibrinolitичnim sredstvom in po potrebi s heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodki so bili navzočnost kompozita zaradi infarkta zamašene arterije na angiogramu pred odpustom ali smrt ali ponovni miokardni infarkt pred koronarno angiografijo. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena angiografija, sta bila primarna opazovana dogodka smrt ali ponovni miokardni infarkt do 8. dneva oziroma do odpusta. Populacijo bolnikov je sestavljalo 19,7 % žensk in 29,2 % bolnikov v starosti ≥ 65 let. Skupno je 99,7 % bolnikov prejelo fibrinolitike (fibrinsko specifične: 68,7 %, nefibrinsko specifične: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % blokatorji beta, 54,7 % zaviralce angiotenzinske konvertaze in 63 % statine.

Primarni opazovani dogodek je bil opažen pri 15,0 % bolnikov v skupini s klopidogetelom in 21,7 % bolnikov v skupini s placebom, kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 6,7 % in 36 % zmanjšanje verjetnosti v prid klopidogetela (95 % IZ od 24 % do 47 %; $p<0,001$) v glavnem zaradi zmanjšanja pojavnosti zaradi infarkta zamašenih arterij. Ta koristen učinek se je pojavljal v vseh podskupinah, ki so bile predhodno opredeljene glede na bolnikovo starost ali spol, mesto infarkta in tip uporabljenega fibrinolitika ali heparina.

V študijo COMMIT z 2x2 faktorsko raziskovalno zasnovo je bilo vključenih 45.852 bolnikov v 24 urah po nastopu simptomov, ki bi lahko kazali na miokardni infarkt in z neustreznimi vrednostmi EKG, ki so to potrjevale (elevacija ST spojnice, depresija ST spojnice ali levokračni blok). Bolniki so 28 dni oziroma do odpusta dobivali klopidogetel (75 mg na dan, $n=22.961$) ali placebo ($n=22.891$) v kombinaciji z acetilsalicilnsko kislino (162 mg na dan). Sestavljeni opazovani dogodki so bili smrt zaradi kateregakoli vzroka ali prvi pojav ponovnega infarkta, kapi ali smrt. Populacijo bolnikov je sestavljalo 27,8 % žensk, 58,4 % bolnikov starih ≥ 60 let (2 % ≥ 70 let) in 54,5 % bolnikov, ki so prejeli fibrinolitike.

Klopidogetel je pomembno zmanjšal relativno tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 7 % ($p=0,029$) in relativno tveganje za ponovni infarkt, kap ali smrt za 9 % ($p=0,002$), kar je predstavljalo absolutno zmanjšanje za 0,5 % oziroma 0,9 %. Ta koristen učinek se je pojavil pri vseh starostih, obeh spolih in ob jemanju fibrinolitikov ali brez njega, opažen pa je bil že po 24 urah.

Atrijska fibrilacija

Študiji ACTIVE-W in ACTIVE-A, ločeni preskušanja v programu ACTIVE, sta vključili bolnike z atrijsko fibrilacijo (AF), ki so imeli vsaj en dejavnik tveganja za žilne dogodke. Na podlagi meril za vključitev so zdravniki bolnike vključili v ACTIVE-W, če so bili kandidati za zdravljenje z antagonistom vitamina K (VKA), npr. z varfarinom. Študija ACTIVE-A pa je vključila bolnike, ki niso mogli prejemati zdravljenja z VKA, ker zanj niso bili primerni ali ga niso želeli.

Študija ACTIVE-W je pokazala, da je bilo zdravljenje z antagonisti vitamina K učinkovitejše kot zdravljenje s klopidogetrelom in acetilsalicilno kislino.

Študija ACTIVE-A (n = 7.554) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, ki je primerjala klopidogetrel 75 mg/dan + acetilsalicilno kislino (n = 3.772) in placebo + acetilsalicilno kislino (n = 3.782). Priporočeni odmerek acetilsalicilne kisline je bil od 75 do 100 mg na dan. Bolnike so zdravili do 5 let.

V program ACTIVE so bili randomizirani bolniki, ki so imeli dokumentirano AF, tj. bodisi permanentno AF ali vsaj 2 epizodi intermitentne AF v zadnjih 6 mesecih ter vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: starost ≥ 75 let ali starost od 55 do 74 let in bodisi sladkorno bolezen, ki je zahtevala zdravljenje z zdravili, ali dokumentiran predhodni MI ali dokumentirano koronarno bolezen; zdravljenje zaradi sistemske hipertenzije; predhodno možgansko kap, tranzitorno ishemično atako (TIA) ali sistemski embolus (ne v osrednjem živčevju); disfunkcijo levega prekata z iztisnim deležem levega prekata (LVEF) < 45 %; ali dokumentirano bolezen perifernih žil. Povprečna ocena CHADS₂ je bila 2,0 (razpon: od 0 do 6).

Glavna merila za nevključitev bolnikov so bila potrjena peptična ulkusna bolezen v preteklih 6 mesecih, predhodna intracerebralna krvavitev, pomembna trombocitopenija (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$), potreba po klopidogetrelu ali peroralnih antikoagulantih ali intoleranca za katero od obeh snovi.

Triinsedemdeset odstotkov (73 %) bolnikov, vključenih v študijo ACTIVE-A, je bilo neprimernih za prejemanje VKA po zdravnikovi oceni, nezmožnosti upoštevanja kontrol INR (internacionalnega normaliziranega razmerja), nagnjenosti k padcem ali poškodb glave, ali specifičnega tveganja krvavitve; pri 26 % bolnikov je zdravnikova odločitev temeljila na tem, da bolnik ni želel jemati VKA.

V populaciji bolnikov je bilo 41,8 % žensk. Povprečna starost je bila 71 let, 41,6 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let. V celoti je 23,0 % bolnikov prejelo antiaritmike, 52,1 % blokatorje beta, 54,6 % zaviralce ACE in 25,4 % statine.

Primarni opazovani dogodek (čas do prvega pojava možganske kapi, MI, sistemske embolije (ne v osrednjem živčevju) ali žilne smrti) je doseglo v skupini s klopidogetrelom + acetilsalicilno kislino 832 (22,1 %) bolnikov in v skupini s placebom + acetilsalicilno kislino 924 (24,4 %) bolnikov (relativno zmanjšanje tveganja 11,1 %, 95 % IZ: od 2,4 % do 19,1 %, $p = 0,013$), predvsem kot posledica velikega zmanjšanja incidence možganskih kapi. Možganska kap se je pojavila pri 296 (7,8 %) bolnikih, ki so prejeli klopidogetrel + acetilsalicilno kislino, in pri 408 (10,8 %) bolnikih, ki so prejeli placebo + acetilsalicilno kislino (relativno zmanjšanje tveganja 28,4 %, 95 % IZ: od 16,8 % do 38,3 %, $p = 0,00001$).

Pediatrična populacija

V študiji povečevanja odmerka, ki je zajela 86 novorojenčkov ali dojenčkov, starih do 24 mesecev, s tveganjem tromboze (PICOLO), so klopidogetrel ocenili v zaporednih odmerkih 0,01, 0,1 in 0,2 mg/kg pri novorojenčkih in dojenčkih ter 0,15 mg/kg samo pri novorojenčkih. Odmerek 0,2 mg/kg je dosegel povprečno 49,3 % zavrtje (agregacija trombocitov povzročena s 5 μM ADP), primerljivo kot pri odraslih ob uporabi klopidogetrela v odmerku 75 mg/dan.

Randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin (CLARINET) je zajela 906 pediatričnih bolnikov (novorojenčkov in dojenčkov) s cianotično prirojeno srčno hibo, paliativno oskrbljeno s sistemsko-pljučnim arterijskim spojem (šantom). Bolnike so randomizirali na prejemanje klopidogetrela 0,2 mg/kg (n = 467) ali placeba (n = 439) obenem s sočasnim osnovnim zdravljenjem do tedaj, ko je bila opravljena operacija druge stopnje. Povprečni čas med paliativno oskrbo s spojem in prvo

uporabo raziskovanega zdravila je bil 20 dni. Približno 88 % bolnikov je sočasno prejelo acetilsalicilno kislino (v razponu od 1 do 23 mg/kg/dan). Med skupinama ni bilo značilnih razlik v primarnem sestavljenem opazovanem dogodku, ki je obsegal smrt, trombozo spoja ali srčno intervencijo pred starostjo 120 dni po dogodku, za katerega je bilo ocenjeno, da je trombotične narave: v skupini s klopidogrelom je bilo takšnih 89 (19,1 %) in v skupini s placebom 90 (20,5 %) (glejte poglavje 4.2). Najpogostejše opisani neželeni učinek tako v skupini s klopidogrelom kot v skupini s placebom je bila krvavitev, vendar se pojavljanje krvavitev med skupinama ni značilno razlikovalo. Med dolgoročnim varnostnim spremljanjem te študije je 26 bolnikov, ki so pri enem letu starosti še vedno imeli spoj, prejelo klopidogrel do 18. meseca starosti. Med tem dolgoročnim spremljanjem niso ugotovili novih težav ali zadržkov v zvezi z varnostjo.

Preskušnji CLARINET in PICOLO so izvedli z uporabo pripravljene raztopine klopidogrela. V študiji relativne biološke uporabnosti pri odraslih je imela pripravljena raztopina klopidogrela podoben obseg in rahlo večjo hitrost absorpcije glavnega krožečega (neaktivnega) presnovka kakor odobrena tableta.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidogrel hitro absorbira. Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopidogrela v plazmi (približno 2,2–2,5 ng/ml po enem 75-mg peroralnem odmerku) se je pojavila približno 45 minut po odmerjanju. Absorpcija je najmanj 50 %, na podlagi metabolitov klopidogrela, izločenih z urinom.

Distribucija

Klopidogrel in glavni krožeči (neaktivni) metabolit se *in vitro* reverzibilno vežeta na humane plazemske proteine (98 % oziroma 94 %). Pri vezavi *in vitro* ni nasičenja v širokem koncentracijskem razponu.

Biotransformacija

Klopidogrel se v jetrih izdatno presnovi. Klopidogrel se *in vitro* in *in vivo* presnovi po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami in povzroči hidrolizo v neaktiven karboksilnokislinski derivat (85 % presnovkov v obtoku), druga pa z več encimi citokroma P450. Klopidogrel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogrel, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka 2-oksoklopidogrela povzroči nastanek aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopidogrela. *In vitro* poteka ta presnovna pot s CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

C_{max} aktivnega presnovka je po enem 300-mg polnilnem odmerku klopidogrela dvakrat večja kot po štirih dneh uporabe vzdrževalnega odmerka 75 mg. C_{max} je dosežena približno 30 do 60 minut po uporabi zdravila.

Eliminacija

Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega klopidogrela pri človeku, se ga je približno 50 % izločilo z urinom in približno 46 % z blatom v 120 urnem intervalu po odmerjanju. Po enem peroralnem odmerku 75 mg je razpolovni čas klopidogrela približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega (neaktivnega) krožečega metabolita je bil 8 ur po enkratnem in večkratnem dajanju.

Farmakogenetika

CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogrela in njegovo antitrombotično delovanje, merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19.

Alel CYP2C19*1 ustreza polno funkcionalni presnovi, medtem ko alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 nista funkcionalna. Na račun alelov CYP2C19*2 in CYP2C19*3 gre večina alelov z zmanjšanim delovanjem pri Kavkazijcih(85%) in pri Azijcih (99 %), ki so slabi metabolizatorji. Drugi aleli, povezani z odsotno ali zmanjšano presnovo, so redkejši in vključujejo CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8. Bolnik, ki je slab metabolizator, ima dva hipofunkcijska alela, kot je pojasnjeno zgoraj. Objavljene pogostnosti genotipa slabega metabolizatorja s CYP2C19 so približno 2% pri Kavkazijcih, 4% pri črnih in 14% pri Kitajcih. Na voljo so testi za določitev bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Opravljen je bila navzkrižna študija 40 zdravih preiskovancev, po 10 v vsaki od štirih metabolizatorskih skupin s CYP2C19 (ultrahitri, dobri, srednji, slabi). Študija je ocenila farmakokinetiko in antiagregacijski odziv po uporabi odmerka 300 mg in potem 75 mg/dan ter 600 mg in potem 150 mg/dan, vsako od obeh shem skupaj 5 dni (stanje dinamičnega ravnovesja). Med ultrahitrimi, dobrimi in srednjimi metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti aktivnemu presnovku in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku za 63 do 71 % manjša kot pri dobrih metabolizatorjih. Po odmerni shemi 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih zmanjšal: povprečno IPA (5 μ M ADP) je bilo 24 % (24 ur) in 37 % (5. dan) v primerjavi z 39 % (24 ur) in 58 % (5. dni) pri dobrih metabolizatorjih ter 37 % (24 ur) in 60 % (5. dan) pri srednjih metabolizatorjih. Ko so slabi metabolizatorji prejeli shemo 600 mg/150 mg, je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku večja kot s shemo 300 mg/75 mg. Poleg tega je bilo IPA 32 % (24 ur) in 61 % (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg, in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale shemo 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerka shema za to populacijo bolnikov v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

V skladu z zgornjimi rezultati so izsledki metaanalize, ki je zajela 6 študij, 335 bolnikov, zdravljenih s klopidogetrom in v stanju dinamičnega ravnovesja. Pokazala je, da se je v primerjavi z dobrimi metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku pri srednjih metabolizatorjih za 28 % zmanjšala, pri slabih metabolizatorjih se je zmanjšala za 72 %, zavrtje agregacije trombocitov (5 μ M ADP) pa se je zmanjšalo tako, da je bila razlika IPA v primerjavi z dobrimi metabolizatorji pri prvih 5,9 % in pri drugih 21,4 %.

Vpliv CYP2C19-genotipa na klinične izide pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrom, ni bil ocenjen v prospektivnih, randomiziranih, kontroliranih preskušanjih. Opravljene pa so bile številne retrospektivne analize za oceno tega učinka pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrom, za katere so na voljo rezultati genotipizacije: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) in ACTIVE-A (n = 601), poleg tega pa tudi številne objavljene kohortne študije.

V TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (Collet, Sibbing, Giusti) je imela kombinirana skupina bolnikov, ki so bili ali srednji ali slabi metabolizatorji, večji delež kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali trombozo na žilni opornici kot dobri metabolizatorji.

V študiji CHARISMA in eni kohortni študiji (Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri slabih metabolizatorjih v primerjavi z dobrimi.

V študijah CURE, CLARITY, ACTIVE-A in eni od kohortnih študij (Trenk) niso odkrili večjega deleža dogodkov glede na metabolizatorsko stanje.

Nobena teh analiz ni imela zadostne velikosti za odkritje razlik v izidu pri slabih metabolizatorjih.

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogetra v teh posebnih skupinah bolnikov ni znana.

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetela na dan, je bila pri osebah s hudo ledvično boleznijo (očistek kreatinina 5 do 15 ml/min) inhibicija z ADP sprožene agregacije trombocitov manjša (25 %) od tiste, opažene pri zdravih osebah. Vendar je bilo podaljšanje časa krvavitve podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah, ki so prejemale 75 mg klopidogetela na dan. Dodatno je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogetela na dan 10 dni pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bilo zavrtje z ADP izzvane agregacije trombocitov podobno kot pri zdravih preiskovancih. Tudi povprečno podaljšanje časa krvavitve je bilo v obeh skupinah podobno.

Rasa

Prevalenca alelov CYP2C19, ki povzročijo srednjo ali slabo presnovo s CYP2C19, se razlikuje glede na raso/etnično pripadnost (glejte Farmakogenetika). V literaturi je za azijske populacije na voljo malo podatkov za oceno kliničnih posledic genotipizacije tega CYP na dogodke kliničnega izida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V nekliničnih študijah pri podganah in pavijanih so bili najpogosteje opaženi neželeni učinki jetrne spremembe. Pojavile so se pri odmerkih, ki so bili vsaj 25-krat večji od odmerkov pri človeku, pri prejetanju kliničnega odmerka 75 mg na dan, in so bile posledica učinka na jetrne presnovne encime. Pri ljudeh, ki so prejemali terapevtski odmerek klopidogetela, niso opazili nobenega učinka na jetrne presnovne encime.

Pri podganah in pavijanih so poročali tudi o slabem želodčnem prenašanju (gastritis, želodčne erozije in/ali bruhanje), pri uporabi zelo velikih odmerkov.

Ni bilo dokazov o kancerogenem učinku pri dajanju klopidogetela 78 tednov mišim in 104 tedne podganam v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri človeku pri prejetanju kliničnega odmerka 75 mg/dan).

Klopidogetel so preučevali v številnih študijah genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo*, ki niso pokazale nobenega genotoksičnega učinka.

Ugotovili so, da klopidogetel nima nobenega učinka na plodnost podganjih samcev in samic ter da ni teratogen pri podganah ali kuncih. Ko so klopidogetel dajali podganam v obdobju laktacije, je povzročil rahlo upočasnitev razvoja mladičev. Posebne farmakokinetične študije, ki so jih opravili z radioaktivno označenim klopidogetelom, so pokazale, da se izvorna spojina ali njeni presnovki izločajo v mleko. Neposrednega (blaga toksičnost) ali posrednega (neprijeten okus) učinka zato ni mogoče izključiti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
hidroksipropil celuloza (E463)
krospovidon (tip A)
hidrogenirano ricinusovo olje
natrijev laurilsulfat

Filmska obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila v HDPE steklenički je bila dokazana za naslednje obdobje:

- steklenička s 30 tabletami: 30 dni
- steklenička s 100 tabletami: 100 dni

Preostale tablete je potrebno odstraniti po preteku tega obdobja.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani pretisni omoti iz aluminija za enkratno odmerjanje, ki se odlepijo in perforirani pretisni omoti za enkratno odmerjanje iz aluminija ter HDPE stekleničke z zaporkami iz polipropilena ter silikagel sušilno sredstvo.

- Perforirani pretisni omoti, ki se odlepijo, vsebujejo 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ali 100x1 filmsko obložena tableta.
- Perforirani pretisni omoti vsebujejo 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ali 100x1 filmsko obložena tableta.
- Stekleničke vsebujejo 30 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJ ZA PROMET

16.06.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{DD. mesec LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI ZAHTEVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Madžarska

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne
BN22 9AG East Sussex
Velika Britanija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Francija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI ALI ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA – pretisni omoti, ki se odlepijo (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ali 100x1 filmsko obložena tableta)

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki bromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje tudi laktozo in hidrogenirano ricinusovo olje. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

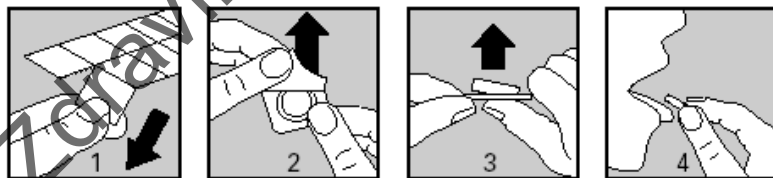
4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBIN

14x1 filmsko obložena tableta
28x1 filmsko obložena tableta
30x1 filmsko obložena tableta
50x1 filmsko obložena tableta
84x1 filmsko obložena tableta
90x1 filmsko obložena tableta
100x1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POTA (I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.



1. Oddvojite posamezno enoto pretisnega omota od preostalega traku z nežnim trganjem vzdolž perforacije okoli le-te.
2. Previdno odlepите zadnjo stran.
3. Potisnite tableto iz omota.
4. Tableto položite v usta in jo pogoltnite skupaj z vodo ali drugo tekočino.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

PODATKI, KI MORAJJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ali 100x1 filmsko obložene tablete)

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLICA za pretisne omote (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ali 100x1 filmsko obložena tableta)

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki bromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje tudi laktozo in hidrogenirano ricinusovo olje. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14x1 filmsko obložena tableta
28x1 filmsko obložena tableta
30x1 filmsko obložena tableta
50x1 filmsko obložena tableta
84x1 filmsko obložena tableta
90x1 filmsko obložena tableta
100x1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POTA UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVILA ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Klopido­grel Teva Pharma B.V. 75 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 or 100x1 filmsko obložena tableta)

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLICA za stekleničke (30 ali 100 filmsko obloženih tablet)****1. IME ZDRAVILA**

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki bromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje tudi laktozo in hidrogenirano ricinusovo olje. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

HDPE steklenička po 30 tablet:
Zavržite 30 dni po odprtju stekleničke.

HDPE steklenička po 100 tablet:
Zavržite 100 dni po odprtju stekleničke.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVILA ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

ETIKETA STEKLENIČKE (30 in 100 filmsko obloženih tablet)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

HDPE steklenička po 30 tablet:
Zavržite 30 dni po odprtju stekleničke.

HDPE steklenička po 100 tablet:
Zavržite 100 dni po odprtju stekleničke.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmsko obložene tablete klopidogrel

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V.
3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V.
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel Teva Pharma B.V.
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. klopidogrel in spada v skupino zdravil imenovano »zaviralci agregacije trombocitov«. Zdravilo preprečuje, da bi se določene strukture v krvi (trombociti oziroma krvne ploščice) zlepljale in povzročale nastanek krvnih strdkov. Ti lahko preprečijo pretok krvi do pomembnih delov vašega telesa, tudi srca in možganov.

Če imate aterosklerozo (otrdele krvne žile), je pri vas prisotno povečano tveganje za nastanek krvnega strdka v krvnih žilah večje. Zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. jemljejo odrasli za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (trombov) ter tako preprečuje pojav resnih dogodkov, kot je srčni napad in kap.

Zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. vam je bilo predpisano v naslednjih primerih:

- Imate stanje otrdelih arterij in ste pred kratkim doživeli srčni napad, kap ali imeli stanje, ki je znano kot periferna arterijska bolezen (obolenje krvnih žil z izjemo tistih v možganih in srcu).
- ste doživeli hudo obliko bolečine v prsih, znano kot "nestabilna angina" ali "miokardni infarkt" (srčni napad). Pri zdravljenju tega stanja vam je zdravnik v zamašeno ali zoženo arterijo morda moral vstaviti stent (žično opornico), da bi žilo tako razširil in obnovil pretok krvi. Zdravnik vam bo moral predpisati tudi acetilsalicilno kislino (učinkovina proti bolečinam in za zniževanje zvišane telesne temperature, kakor tudi za preprečevanje strjevanja krvi).
- imate neredno bitje srca, motnjo, imenovano "atrijska fibrilacija", in ne morete prejemati zdravil, imenovanih "peroralni antikoagulantni" (antagonisti vitamina K), ki preprečujejo nastajanje novih krvnih strdkov in preprečujejo rast obstoječih krvnih strdkov. Povedati so vam morali, da so "peroralni antikoagulantni" pri tej motnji učinkovitejši kot acetilsalicilna kislina ali kombinirana uporaba zdravila Klopidogrel Teva Pharma B.V. in acetilsalicilne kisline. Zdravnik naj bi vam predpisal zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. skupaj z acetilsalicilno kislino, če ne morete prejemati "peroralnih antikoagulantov", ali če nimate tveganja za večjo krvavitev.

2. Kaj morate vedeti preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V.

Ne jemljite zdravila Klopidogrel Teva Pharma B.V.

- če ste alergični na klopidogrel ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedno v poglavju 6).
- če imate hudo jetrno obolenje.
- če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, kot je želodčna razjeda ali krvavitev v možganih.

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas ali če ste kakorkoli v dvomih, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V..

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo tega zdravila se posvetujte z zdravnikom v naslednjih primerih:

- Če pri vas obstaja povečano tveganje za pojav krvavitve. Na primer:
 - o če ste pred kratkim utrpeli resno poškodbo,
 - o če ste imeli pred kratkim kirurški poseg ali načrtujete kirurški poseg (vključno z zobozdravstvenimi posegi),
 - o če imate kakršnokoli krvno motnjo, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitve v telesu),
 - o če imate kakršnokoli bolezen, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (npr. želodčne razjede in poškodbe v očeh),
- Če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh.
- Če imate ledvično ali jetrno bolezen.
- Če ste imeli alergijo ali alergijsko reakcijo na katero koli zdravilo, ki ste ga jemali.

Ko jemljete zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V.:

- morate zdravniku povedati, če načrtujete operativni poseg (vključno z zobozdravstvenim posegom).
- morate zdravniku takoj povedati, če se pri vas pojavi bolezensko stanje (znano kot trombocitopenična purpura), ki vključuje spremembe vedenja, glavobol, komo, motnje vida, napade (krče), odpovedovanje ledvic, povišano telesno temperaturo, šibkost in krvavitev v trebuhu, črevesju ali na koži (vključno z drobnimi rdečimi pikami in večjimi odrgninami) (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).
- če se urežete ali poškodujete, se lahko krvavitev ustavi počasneje kot običajno. To je povezano z načinom delovanja vašega zdravila, saj le-to preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših urezninah ali poškodbah, npr. če se urežete ali pri britju, navadno ni razloga za skrb. Če pa vas glede krvavitve skrbi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).
- bo vaš zdravnik morda naročil preiskave krvi.

Otroci in mladostniki

Ne dajajte tega zdravila otrokom ali mladostnikom, ker ne deluje.

Druga zdravila in zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero od naslednjih zdravil:

- peroralne koagulanse (zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje strjevanja krvi), kot je varfarin. Sočasna uporaba z zdravilom Klopidogrel Teva Pharma B.V. ni priporočena.
- zaviralce glikoproteina IIb/IIIb (zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje strjevanja krvi). Na primer abciksimab, eptifibatid ali tirofiban.

- heparin (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje strjevanja krvi).
- zdravila, ki razgrajujejo krvne strdke (npr. alteplaza in streptokinaza).
- nesteroidna protivnetna zdravila (za lajšanje bolečin zaradi vnetih sklepov ali mišic). Na primer ibuprofen, diklofenak in meloksikam.
- omeprazol, esomeprazol ali cimetidin, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin ali klorampfenikol, zdravila za zdravljenje bakterijskih in glivičnih okužb,
- karbamazepin ali oksakarbazepin, zdravila za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- tiklopidin, druga antiagregacijska zdravila,
- selektivne zaviralce privzema serotonina (vključno a ne omejeno na fluoksetin ali fluvoksamin), zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje depresije,
- moklobemid, zdravila za zdravljenje depresije.

Jemanje teh zdravil v kombinaciji z zdravilom Klopidogrel Teva Pharma B.V. lahko poveča tveganje za pojav krvavitv.

Če ste doživeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina ali srčni napad), vam bo morda predpisan klopidogrel v kombinaciji z acetilsalicilno kislino, učinkovino proti bolečinam in za zniževanje zvišane telesne temperature. Občasna uporaba acetilsalicilne kisline (ne več kot 1.000 mg v obdobju 24 ur) na splošno ne povzroča težav, vendar se morate v primeru dolgotrajne uporabe v drugih okoliščinah pogovoriti s svojim zdravnikom.

Zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. s hrano in pijačo

Zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Priporočljivo je, da tega zdravila v nosečnosti ne uporabljate.

Če ste noseči ali sumite, da ste noseči, morate o tem obvestiti svojega zdravnika ali farmacevta, preden vzamete zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V.. Če med zdravljenjem z zdravilom Klopidogrel Teva Pharma B.V. zanosite, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj jemanje klopidogrela med nosečnostjo ni priporočljivo.

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojit.

Če dojite ali nameravate dojit, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Malo verjetno je, da bi zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. vsebuje tudi hidrogenirano ricinusovo olje

Ta lahko povzroči želodčne težave in drisko.

3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V.

Pri jemanju zdravila Klopidogrel Teva Pharma B.V. natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerek je ena 75 mg tableta na dan, ki jo zaužijete z vodo ali drugo tekočino. Zdravilo jemljite redno, vsak dan ob istem času. Zdravilo lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če ste imeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčna kap), vam lahko zdravnik na začetku zdravljenja da enkrat 300 mg zdravila Klopido[®]grel Teva Pharma B.V. Nato je običajni odmerek ena 75-mg tableta zdravila Klopido[®]grel Teva Pharma B.V. na dan.

Zdravilo Klopido[®]grel Teva Pharma B.V. morate jemati vse dokler vam ga vaš zdravnik predpisuje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Klopido[®]grel Teva Pharma B.V., kot bi smeli

Če vi (ali kdorkoli drug) meni, da ste pomotoma vzeli preveliko število tablet ali mislite, da jih je pogoltnil otrok, nemudoma obiščite najbližji oddelek nujne medicinske pomoči ali o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika. Prevelik odmerek bo najverjetneje povečal tveganje za pojav krvavitv. V bolnico oziroma k zdravniku s seboj prinesite to navodilo, preostale tablete in ovojnino, da bodo vedeli katere tablete ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopido[®]grel Teva Pharma B.V.

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Klopido[®]grel Teva Pharma B.V. in se nanj spomnite do 12 ur od vašega običajnega časa jemanja, takoj vzemite tableto. Naslednjo tableto pa vzemite ob običajnem času.

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Klopido[®]grel Teva Pharma B.V. in se nanj spomnite po več kot 12 urah, izpustite pozabljeni odmerek in naslednji odmerek vzemite ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili posamezne izpuščene odmerke.

Če ste prenehali jemati zdravilo Klopido[®]grel Teva Pharma B.V.

Zdravila Klopido[®]grel Teva Pharma B.V. ne smete prenehati jemati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Če se pri vas pojavi kateri od sledečih simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- povišana telesna temperatura, znaki okužbe (npr. vnetje grla), bledost kože ali huda utrujenost. To so lahko znaki zmanjšanja števila nekaterih krvnih celic.
- spremembe vedenja, glavoboli, koma, motnje vida, napadi (krči), odpovedovanje ledvic, povišana telesna temperatura, huda utrujenost, šibkost ali krvavitve iz želodca, črevesja ali kože (vključno z manjšimi rdečimi madeži ali večjimi odrgninami). To lahko pomeni, da je pri vas prisotna trombotična trombocitopenična purpura (redka motnja strjevanja krvi, ki lahko povzroči pojav številnih krvnih strdkov po celem telesu).
- znaki jetrnih težav, kot je porumenelost kože in očesnih beločnic (zlatenica), ki so lahko ali pa ne povezani s krvavitvijo, ki se pojavi pod kožo kot drobne rdeče pike, in/ali zmedenostjo (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).
- otekanje ust ali bolezni kože, kot so izpuščaj, srbenje in mehurji na koži. To so lahko znaki alergijske reakcije.

Krvavitve

Najpogostejši neželeni učinek (pojavi se pri 1 do 10 bolnikih na 100 bolnikov), o katerem so poročali ob jemanju zdravila, ki vsebujejo klopidogetrel, je krvavitev. Krvavitev se lahko pojavi kot krvavitev iz želodca ali črevesja, kot odrgnine, hematomi (neobičajne krvavitve ali odrgnine pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v urinu. V majhnem številu primerov so poročali tudi o očesnih krvavitvah, krvavitvah v glavi, pljučih ali sklepih.

Če se urežete ali poškodujete, lahko traja nekoliko dlje kot običajno, da se krvavitev ustavi. To je povezano z načinom delovanja zdravila. Pri manjših urezninah ali poškodbah (npr. če se urežete pri britju), to navadno ni zaskrbljujoče. Vendar pa se morate takoj posvetovati s svojim zdravnikom, če ste glede krvavitve v kakršnihkoli dvomih, če krvavitve postanejo resne ali se pojavijo krvavitve na neobičajnih mestih telesa (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- odrgnine, hematomi (neobičajne krvavitve pod kožo), krvavitve iz nosu, krvavitve iz želodca ali črevesja, povečane krvavitve na mestu vboda,
- driska, bolečine v želodcu, prebavne motnje ali zgaga;

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- glavobol in omotica,
- podaljšan čas krvavitve, krvavitve v dihalih, krvavitve v očesu, kri v urinu in/ali purpura (rdeče pike na koži, ki nastajajo zaradi krvavitve pod kožo),
- izpuščaj, srbenje, nenormalen občutek za dotik,
- razjede v želodcu in tankem črevesju, navzea, bruhanje, zaprtje, preveč plinov (vetrovi) in vnetje želodca, kar vodi do občutka slabosti, izgube apetita in nelagodja po hranjenju,
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, zaradi česar je povečana možnost pojava krvavitve in odrgnin,
- bolezn krvi, vključno z zmanjšanjem števila belih krvnih celic, zaradi česar je tveganje za okužbo večje;

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- zmanjšanje števila belih krvnih celic, zaradi česar je tveganje za okužbo večje (nevtropenija),
- vrtoglavica (omotičnost, ki je spremlja občutek vrtenja),
- krvavitve v trebuhu;

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- resno obolenje, ki se imenuje trombotična trombocitopenična purpura (redka motnja strjevanja krvi, ki povzroči pojav številnih krvnih strdkov po celem telesu). Simptomi lahko vključujejo spremembe vedenja, glavobole, komo, motnje vida, napade (krče), odpovedovanje ledvic, povišano telesno temperaturo, hudo utrujenost, šibkost ali krvavitve iz želodca, črevesja ali kože (vključno z manjšimi rdečimi madeži ali večjimi odrgninami).
- veliko zmanjšanje števila določenih krvnih celic, kar vodi do povečanega tveganja za pojav krvavitve ali odrgnin, okužb, bledosti kože in hudo utrujenost,
- splošne alergijske reakcije (na primer, splošni občutek toplote z nenadnim nelagodjem do nezavesti); težave pri dihanju, otekanje ali vnetje v ustih, kožne alergije, mehurji na koži,
- zmedenost in halucinacije,
- motnje okušanja,
- vnetje v ustih (stomatitis),
- vnetje krvnih žil, zmanjšanje krvnega tlaka,
- porumenelost kože in očesnih beločnic (zlatenica),
- krvavitve v pljučih, grlu, želodcu in črevesju, trebuhu ali sklepih,
- krvavitve iz pooperativnih ran in druge resne krvavitve,
- hude bolečine v trebuhu z bolečinami v hrbtu in sklepih ali brez njih ter bolečine v mišicah,
- driska,

- povišana telesna temperatura,
- spremembe ravni določenih snovi v krvi ali urinu. To je mogoče ugotoviti s preiskavami krvi ali urina.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujete z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel Teva Pharma B.V.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, steklenički in pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25°C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

HDPE stekleničke po 30 tablet:

Preostale tablete zavržite 30 dni po odprtju stekleničke.

HDPE stekleničke po 100 tablet:

Preostale tablete zavržite 100 dni po odprtju stekleničke.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V.

- Zdravilna učinkovina je klopidogrel. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki bromida).
- Pomožne snovi v jedru tablete so (glejte poglavje 2 »Zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. vsebuje laktozo« in »Zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje«: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, hidroksipropil celuloza (E463), krospovidon (tip A), hidrogenirano ricinusovo olje in natrijev lavrilsulfat. Pomožne snovi v filmski oblogi so: laktoza monohidrat, hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 4000, rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), indigotin (E132).

Izgled zdravila Klopidogrel Teva Pharma B.V. in vsebina pakiranja

- Svetlo roza do roza filmsko obložene tablete v obliki kapsul, ki imajo na eni strani gladko površino, na drugi strani pa vtisnjeno oznako »C75«.
- Zdravilo Klopidogrel Teva Pharma B.V. je na voljo v perforiranih pretisnih omotih iz aluminija, ki se odlepijo, in sicer po 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ali 100x1 tablet; ter perforiranih pretisnih omotih iz aluminija, in sicer po 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ali 100x1 tablet ali v HDPE stekleničkah z zaporkami iz polipropilena, varnimi pred otroci ter silikagel sušilnim sredstvom, ki vsebujejo 30 ali 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

- Navodila za odstranjevanje tablet iz pretisnega omota se nahajajo na škatlici, v katerem so shranjeni pretisni omoti, ki se odlepijo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalci

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Teva Pharma B.V.,
Computerweg 10,
3542 DR Utrecht,
Nizozemska

Izdelovalci:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Madžarska

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG,
Velika Britanija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Nizozemska

TEVA Santé SA,
Rue Bellocier,
89107 Sens,
Francija

Za vse morebitne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

Finnland
ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Malta

L-Irlanda
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 (0) 1977 628500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <mesec/LLLL>

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet