



















Системноорганна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Треска
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

#### 4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения от кръвенето. Ако възникне кървене, трябва да се приложи подходяща терапия. Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, трансфузия на тромбоцитна маса може да противодейства на ефектите на клопидогрел.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, изключвайки хепарин, АТС код: B01AC-04.

Клопидогрел е предлекарство, един от чийто метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да бъде метаболизиран от CYP450 ензимите до получаване на активния метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му P2Y<sub>12</sub> рецептори, и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, повлияните тромбоцити остават засегнати до края на своя живот (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти освен АДФ също се инхибира чрез блокиране на увеличената тромбоцитната активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит се образува чрез CYP450 ензимите, някои от които са полиморфни или са обект на инхибиране от други лекарства, не всички пациенти ще имат адекватна тромбоцитна агрегация.

Многократно приложение на 75 mg дневно води до устойчиво инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига стационарно състояние между 3 и 7 ден. При стационарно състояние средното ниво на инхибиция, постигнато с 75 mg дневно е между 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се възвръщат към изходните стойности обикновено 5 дни след прекъсването на лечението.

Безопасността и ефективността на клопидогрел е била оценена в 4 двойно-слепи изпитвания, включили над 80 000 пациента: изпитването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и изпитванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел и плацебо и двата лекарствени продукта в комбинация с АСК и друго стандартно лечение.

*Пресен миокарден инфаркт (МИ), пресен мозъчен инсулт или установена периферна артериална болест*

Проучването CAPRIE включва 19 185 пациента с атеротромбоза манифестирана с пресен миокарден инфаркт (<35 дни), пресен исхемичен инсулт (между 7 дни и 6 месеца) или доказана периферна артериална болест (ПАБ). Пациентите са рандомизирани на 75 mg клопидогрел дневно или на 325 mg АСК и са проследени от една до три години. В подгрупата с миокарден инфаркт, повечето от пациентите са получавали АСК през първите дни след острия инфаркт на миокарда.

Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана основна цел включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. В групата с клопидогрел са възникнали 939 инцидента, а в групата с АСК-1 020 (редукция на относителния риск (RRR) с 8,7 % [95 % CI: 0,2 до 16,4];  $p = 0,045$ ), което съответства за всеки 1 000 пациента лекувани две години, допълнително предотвратени исхемични инциденти при 10 пациента [CI: 0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не показва значително различие между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6 %).

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефекта при пациентите с ПАБ (достига се статистическа значимост при  $p = 0,003$ ), (особено тези, които са с анамнеза и за миокарден инфаркт) (RRR = 23,7 %; CI: 8,9 до 36,2) и по-слаб (без значима разлика спрямо АСК) при пациентите с инсулт (RRR = 7,3 %; CI: -5,7 до 18,7) [ $p=0,258$ ]. При пациентите включени поради скоро прекаран миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без статистическа разлика спрямо АСК (RRR = -4 %; CI: -22,5 до 11,7 [ $p=0,639$ ]). Допълнително чрез подгруповия анализ по отношение на възрастта се установява, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при пациентите  $\leq 75$  години.

Тъй като в проучването CAPRIE не е имало възможност за оценка на ефективността в отделните подгрупи, не е ясно дали различията в редукцията на относителния риск при отделните състояния са реални или са случайни.

*Остър коронарен синдром*

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец) и наличието в първите 24 часа от началото на острия епизод на гръдна болка или симптоми в резултат на исхемия. Пациентите трябва да имат ЕКГ промени, говорещи за новопоявила се исхемия или повишени сърдечни ензими или тропонин I или T, в стойности поне два пъти по-високи от горна граница на нормата. Пациентите се рандомизират на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно,  $N = 6 259$ ) или плацебо ( $N = 6 303$ ), и двете групи в комбинация с АСК (75 - 325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6 %) пациенти получават едновременно и GPII/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин се прилага при повече от 90 % от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо не е била значително повлияна от едновременната терапия с хепарин.

Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (МИ) или инсулт] са 582 (9,3 %) в групата на клопидогрела и 719 (11,4 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10 - 28 %;  $p = 0,00009$ ) в групата на клопидогрела (17 % редукция на

относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с или без стент и 10 % при направен коронарно артериален байпас (CABG). Нови сърдечно-съдови инциденти (първична цел) са предотвратени, с редуция на относителния риск с 22 % (CI: 8,6, 33,4;), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3;) и 14 % (CI: -31,6, 44,2) съответно през 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9 и 9 - 12 месечни интервали на проучването. След третия месец, благоприятният ефект наблюдаван в групата на клопидогрел +АСК не нараства повече, но риска от хеморагия остава (вж. 4.4).

Употребата на клопидогрел в CURE проучването е свързана с намаляване на необходимостта от тромболитична терапия (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) и GPIIb/IIIa инхибитори (RRR = 18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %).

Броят на пациентите, при които са настъпили състояния, отговарящи на критериите за допълнителната първична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5 %) в клопидогрел групата и 1 187 (18,8 %) в плацебо групата, редуция на относителния риск с 14 % (95 % CI: 6 % - 21 %, p = 0,0005) в групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на ефекта на клопидогрел върху миокардния инфаркт [287 (4,6 %) при групата на клопидогрел и 363 (5,8 %) при плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализацията при нестабилна стенокардия.

Резултатите получени в групите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или МИ без Q зъбец, различна степен на риск, диабет, необходимост от реваascularизация, възраст, пол) са сходни с резултатите от първичните анализи. По-специално, в post-hoc анализ при 2 172 пациенти (17 % от цялата CURE популация) на които им е поставен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел сравнен с плацебо, демонстрира значимо RRR от 26,2 % в полза на клопидогрел за ко-първичната крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт) и също значимо RRR от 23,9 % за ко-вторичната крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профила на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не предизвиква никакъв особен проблем. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

Благоприятният ефект на клопидогрела е независим от друго спешно и продължително сърдечно-съдово лечение (като хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и АСЕ инхибитори). Ефикасността на клопидогрела е оценена независимо от дозата на АСК (75 - 325 mg веднъж дневно).

При пациенти с остър МИ с елевация на ST-сегмента, ефективността и безопасността на клопидогрел е била оценена в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани двойно слепи изпитвания, CLARITY и COMMIT.

Проучването CLARITY включва 3 491 пациента с начало на МИ с ST елевация в рамките на последните 12 часа и запланувано тромболитично лечение. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, n=1 752) или плацебо (n=1 739), и двете в комбинация с АСК (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитичен агент, и когато е било подходящо хепарин. Пациентите са проследени за 30 дни. Първичната крайна точка е била комбинирано появата на запушена артерия, свързана с инфаркта, на ангиограмата при изписване или смърт или повторен МИ преди коронарната ангиография. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повторен миокарден инфаркт до Ден 8 или до изписването. Популацията пациенти е включвала 19,7 % жени и 29,2 % пациенти  $\geq$ 65 години. Общо 99,7 % от пациентите са получили фибринолитици (фибрин специфични: 68,7 %, не-фибрин специфични: 31,1 %), 89,5 % хепарин, 78,7 % бета блокери, 54,7 % АСЕ инхибитори и 63 % статини.

Петнадесет процента (15,0 %) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7 % в плацебо групата са достигнали до първична крайна точка, което представлява абсолютно намаление от 6,7 % и 36 % относително намаление в полза на клопидогрел (95 % CI: 24, 47 %;  $p < 0,001$ ), главно свързано с намаление на запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитичното лечение или хепарин.

Проучването с 2x2 факториален дизайн COMMIT е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми подозрителни за МИ с подкрепящи ЕКГ абнормни находки (напр. ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок) в рамките на последните 24 часа. Пациентите са получили клопидогрел (75 mg/ден,  $n=22\ 961$ ) или плацебо ( $n=22\ 891$ ), в комбинация с АСК (162 mg/ден), за 28 дни или до изписване от болницата. Първичните крайни точки са били смърт по всякаква причина и първа поява на ре-инфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включила 27,8 % жени, 58,4 % пациенти  $\geq 60$  години (26 %  $\geq 70$  години) и 54,5 % пациенти, които са получили фибринолитици.

Клопидогрел значимо намалява относителния риск от смърт по всякаква причина със 7 % ( $p = 0,029$ ), и относителния риск за комбинацията от ре-инфаркт, инсулт или смърт с 9 % ( $p = 0,002$ ), което представлява абсолютно намаление съответно от 0,5 % и 0,9 %. Тази полза е налице независимо от възраст, пол, с или без фибринолитици, и е наблюдавана още в първите 24 часа.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След еднократно и многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. Основният пик на плазмените нива на непроменения клопидогрел (приблизително 2.2-2.5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) настъпва приблизително 45 минути след прием. Абсорбцията е най-малко 50 %, въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

### Разпределение

Клопидогрел и главният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (съответно 98 % и 94 %). *In vitro*, свързването не зависи от степента на насищане, при широки граници на концентрацията.

### Метаболизъм

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *In vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: един, осъществяван от естерази и водещ до хидролиза и получаване на неактивни деривати на карбоксилната киселина (85% от циркулиращите метаболити), и друг, осъществяван от множество цитохроми Р450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващият метаболизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. *In vitro* този метаболитен път се осъществява от CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо към тромбоцитните рецептори, което инхибира тромбоцитната агрегация.

### Елиминиране

След перорален прием на маркиран с C14 клопидогрел при хора приблизително 50 % се екскретират в урината и около 46 % през фекалиите за 120 часов интервал след приема. След еднократна перорална доза от 75 mg клопидогрел има полу-живот от приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

## Фармакогенетика

Няколко полиморфни CYP450 ензима активират клопидогрел. CYP2C19 е включен във формирането на активния метаболит и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромбоцитните ефекти на активния метаболит на клопидогрел, измерени чрез анализ на *ex-vivo* тромбоцитна агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа. CYP2C19\*1 алелът, съответства на цялостен функционален метаболизъм, докато CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 алелите съответстват на намален метаболизъм. CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 алелите са отговорни за 85% от намалената функция при бялата раса и 99% при азиатците. Други алели, свързани с намаления метаболизъм, включват CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 и \*8, но те се срещат по-рядко в общата популация. Публикуваните честоти за обичайните CYP2C19 фенотипове и генотипове са отразени в таблицата по-долу.

**Фенотипна и генотипна честота на CYP2C19P**

	Честота (%)		
	Бяла раса (n=1356)	Черна раса (n=966)	Азиатци (n=573)
Екстензивен метаболизъм: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Междинен метаболизъм: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Слаб метаболизъм: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3	2	4	14

Към днешна дата влиянието на CYP2C19 генотипа върху фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел е било оценено при 227 индивида от 7 описани проучвания. Намаленият CYP2C19 метаболизъм при междинни и слаби метаболитатори понижава  $C_{max}$  и AUC на активния метаболит с 30 – 50%, след натоварващи дози от 300 или 600 mg и поддържаща доза от 75 mg. Резултат от понижената експозиция на активния метаболит е пониска тромбоцитната инхибиция или по-висока остатъчна тромбоцитна реактивност. Според данните намалени антитромбоцитни отговори към клопидогрел са описани за междинни и слаби метаболитатори при 21 описани изпитвания, включващи 4 520 индивида. Сравнителната разлика в антитромбоцитния отговор между генотипните групи варира между проучванията в зависимост от използвания за оценка на отговора метод, но обикновено е по-голям от 30%.

Връзката между CYP2C19 генотипа и резултата от лечението с клопидогрел е оценена в анализи, последвали 2 клинични изпитвания (подпроучване CLARITY [n=465] и TRITON-TIMI 38 [n=1,477]) и 5 кохортни проучвания (общо n=6,489). В CLARITY и едно от кохортните проучвания (n=765; Trenk), честотата на сърдечносъдовите инциденти не се различава значително в зависимост от генотипа. В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните изпитвания (n=3,516; Collet, Sibbing, Giusti), пациентите с нарушен метаболитичен статус (общо междинен и слаб) са имали по-висока честота на сърдечносъдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стента, в сравнение с екстензивните метаболитатори. В петото кохортно изпитване (n=2,208; Simon), повишена честота на инцидентите е наблюдавана само при слаби метаболитатори.

Фармакогенетично изследване може да идентифицира генотипа свързан с вариабилност в активността на CYP2C19.

Възможно е наличието на генетични варианти на други CYP450 ензими с ефект върху способността за образуване на активния метаболит на клопидогрел.

## Специални популации

Фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел не е позната при тези специални популации.

### *Бъбречни нарушения*

След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 5 и 15 ml/min) инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%) отколкото наблюдаваното при здрави индивиди, въпреки това, удължаването на времето на кървене е сходно, с това наблюдавано при здрави индивиди, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, при всички пациенти, клиничната поносимост е била добра.

### *Чернодробни нарушения*

След многократно прилагане на доза от 75 mg клопидогрел дневно в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодродно нарушение, инхибирането на АДФ –индуцираната тромбоцитна агрегация е сходна с това наблюдавано при здрави индивиди. Удължаването на средното време на кървене също е било сходно в двете групи.

### *Раса*

Преобладаването на алелите на CYP2C19, определящи междинен и слаб CYP2C19 метаболизъм се различават в зависимост от расата/ етноса (вж. Фармакогенетика). Налични са, ограничени данни от литературата за азиатските популации за оценяване на клиничната значимост на това CYP генотипизиране по отношение на изхода от клиничните инциденти.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често установяват чернодробни промени, при дози надвишаващи най-малко 25 пъти терапевтичната доза при хора, които са в резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

При много високи дози при същите животни е установена и нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане).

Няма доказателства за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (съответстващо на най-малко 25-пъти по-висока доза от терапевтичната при хора).

Множеството *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност показват, че клопидогрел няма такъв ефект.

Клопидогрел не влияе върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и няма тератогенен ефект върху плъхове и зайци. Когато се прилага при кърмещи плъхове предизвиква слабо забавяне на развитието на поколението. Специфични фармакокинетични проучвания с маркиран клопидогрел показват, че първичната субстанция или нейни метаболити се екскретират в млякото, следователно пряк (слаба токсичност) или косвен ефект (леко вкусово усещане) не може да се изключи.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Ядро на таблетката:*

Макрогол 6000

Целулоза, микрокристална (E460)

Кроспиводин тип А

Рициново масло, хидрогенирано

Филмово покритие:  
Макрогол 6000  
Етилцелулоза (Е462)  
Титанов диоксид (Е171)

## **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

## **6.5 Данни за опаковката**

Блистери алуминий/алуминий, съдържащи 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 филмирани таблетки, опаковани в картонени кутии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/542/001 – 007

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

28.07.2009

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,  
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



**A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите отговорни за освобождаване на партидите

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Германия

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben  
Германия

**Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

*Система за лекарствена безопасност*

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, описана във версия 3.0, представена в Модул 1.8.1 на Заявлението за разрешаване за употреба, която да функционира преди пускането на продукта на пазара и докато той е на пазара.

*План за управление на риска*

Неприложимо

Заявлението за разрешаване за употреба се основава на референтен лекарствен продукт, за който не са известни съображения за безопасност, изискващи допълнителни дейности за минимизиране на риска.

*Периодични доклади за безопасност*

Цикълът за подаване на периодични доклади за безопасност трябва да следва цикъла за периодични доклади за безопасност на референтния продукт.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg филмирани таблетки  
Клопидогрел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като безилат)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също хидрогенирано рициново масло. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/542/001  
EU/1/09/542/002  
EU/1/09/542/003  
EU/1/09/542/004  
EU/1/09/542/005  
EU/1/09/542/006  
EU/1/09/542/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Cloridogrel 1A Pharma 75 mg филмирани таблетки  
Клопидогрел

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Acino Pharma GmbH

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### Clopidogrel 1A Pharma 75 mg филмирани таблетки Клопидогрел (Clopidogrel)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява Clopidogrel 1A Pharma и за какво се използва
2. Преди да приемете Clopidogrel 1A Pharma
3. Как да приемате Clopidogrel 1A Pharma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Clopidogrel 1A Pharma
6. Допълнителна информация

#### **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА CLOPIDOGREL 1A PHARMA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Clopidogrel 1A Pharma съдържа активното вещество клопидогрел, което принадлежи към групата лекарства, наречени антитромбоцитни лекарствени продукти. Тромбоцитите са много малки елементи, които се слепват един с друг при образуването на кръвни съсиреци. Чрез предотвратяване на това слепване, тромбоцитните антиагреганти намаляват риска от образуване на кръвни съсиреци (процес наречен тромбоза).

Clopidogrel 1A Pharma се прилага за предпазване от образуването на кръвни съсиреци (тромби) в уплътнените кръвоносни съдове (артерии), процес известен като атеротромбоза, което води до атеротромботични инциденти (като инсулт, коронарен инцидент, или смърт).

Предписан Ви е Clopidogrel 1A Pharma за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци и намаляване риска от тези сериозни инциденти защото:

- Вие имате състояние на уплътняване на артериите (известно също като атеросклероза), или
- Вие имате предхождащ коронарен инцидент, инсулт, или имате състояние известно като периферно артериално заболяване (нарушено кръвообращение в ръцете или краката поради запушване на кръвоносните съдове) или
- Вие сте имали тежка гръдна болка, състояние известно като “нестабилна стенокардия” или “миокарден инфаркт” (коронарен инцидент). За лечение на това състояние Вашия лекар може да постави стент в блокираната или стеснената артерия, за да възстанови ефективния кръвен поток. Може да Ви бъде предписана и ацетилсалицилова киселина (вещество, съдържащо се в много лекарства ползвани като обезболяващи и понижаващи температурата, както и предотвратяващи съсирването на кръвта) от Вашия лекар.



## 2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ CLOPIDOGREL 1A PHARMA

### Не приемайте Clopidogrel 1A Pharma:

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към клопидогрел или към някоя от останалите съставки на Clopidogrel 1A Pharma;
- Ако страдате от заболяване, което понастоящем причинява кървене, например стомашна язва или кървене в мозъка;
- Ако страдате от тежко чернодробно заболяване;

Ако смятате, че някои от тези се отнасят за Вас, или имате някакви съмнения, консултирайте се с Вашия лекар преди лечението с Clopidogrel 1A Pharma.

### Обърнете специално внимание при употребата на Clopidogrel 1A Pharma

Ако някое от изброените по-долу състояния се отнасят за Вас, трябва веднага да уведомите Вашия лекар преди да започнете употребата на Clopidogrel 1A Pharma:

- ако сте изложен на риск от кървене като
  - заболяване, което Ви излага на риск от вътрешно кървене (като стомашна язва)
  - имате нарушения в кръвта, които Ви правят склонни към вътрешни кръвоизливи (кървене в тъканите, органите или ставите на тялото Ви).
  - скорошна тежка травма
  - скорошна хирургична интервенция (включително стоматологична)
  - предстояща хирургична интервенция (включително стоматологична) през следващите седем дни
- ако сте имали съсирек в мозъчна артерия (исхемичен инсулт) възникнал през последните 7 дни
- ако имате бъбречно или чернодробно заболяване.

По време на употребата на Clopidogrel 1A Pharma:

- Трябва да информирате Вашия лекар, ако планирате хирургична интервенция (включително стоматологична).
- Трябва също незабавно да информирате Вашия лекар, ако развие състояние (известно още като тромботична тромбоцитопенична пурпура или ТТП), което включва повишена температура и синини по кожата, които могат да се проявят като малки червени точки, със или без необяснима прекомерна уморяемост, объркване, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) (вж точка 4 “ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ”).
- Ако се порежете или нараните, може да отнеме малко повече от обичайното време за да спре кървенето. Това е свързано с начина на действие на лекарството да предотвратява образуването на кръвни съсиреци. При малки порязвания и наранявания, като напр. порязване по време на бръснене, това е обикновено е без значение. Ако обаче кървенето Ви безпокои, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар (вж точка 4 “ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ”).
- Вашият лекар може да назначи изследвания на кръвта.

### Деца и юноши

Clopidogrel 1A Pharma не е предназначен за употреба от деца и юноши.

### Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Някои лекарства могат да окажат влияние върху действието на Clopidogrel 1A Pharma и обратно.

Трябва задължително да информирате Вашия лекар ако употребявате

- перорални антикоагуланти, лекарства използвани за намаляване съсирваемостта на кръвта,
- нестероидни противовъзпалителни лекарства, обичайно използвани за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите или ставите,
- хепарин или каквото и да е друго лекарство за намаляване съсирваемостта на кръвта,
- инхибитор на протонната помпа (напр. омепразол) за разстроен стомах.
- Флуконазол, вориконазол, ципрофлоксацин, или хлорамфеникол, лекарства за лечение на бактериални и гъбични инфекции,
- циметидин, лекарство за лечение на разстроен стомах,
- флуоксетин, флувоксаминили моклобемид, лекарства за лечение на депресия,
- карбамазепин или окскарбазепин, лекарства за лечение на някои форми на епилепсия,
- тиклопидин, друго антитромботчно средство

Ако сте преживели тежка гръдна болка (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт), може да Ви бъде предписан Clopidogrel 1A Pharma в комбинация с ацетилсалицилова киселина, вещество, съдържащо се в много лекарства ползвани като обезболяващи и понижаващи температурата. Инцидентна употреба на ацетилсалицилова киселина (не повече от 1 000 mg на 24 часа) не би представлявала проблем, но продължителната употреба при други обстоятелства трябва да се обсъди с Вашия лекар.

### **Прием на Clopidogrel 1A Pharma с храни и напитки**

Clopidogrel 1A Pharma може да се приема с или без храна.

### **Бременност и кърмене**

За предпочитане е да не се използва този лекарствен продукт по време на бременност и кърмене.

Ако сте бременна или подозирате, че сте бременна, трябва да уведомите Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Clopidogrel 1A Pharma. Ако забременеете по време на приема на Clopidogrel 1A Pharma веднага се посъветвайте с Вашия лекар, тъй като не се препоръчва употребата на клопидогрел по време на бременност.

Консултирайте се с Вашия лекар относно кърменето, докато приемате Clopidogrel 1A Pharma.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

### **Шофиране и работа с машини**

Clopidogrel 1A Pharma е малко вероятно да засегне способността Ви да шофирате или използвате машини.

### **Важна информация относно някои от съставките на Clopidogrel 1A Pharma:**

Clopidogrel 1A Pharma съдържа хидрогенирано рициново масло, което може да предизвика стомашно неразположение или диария.

## **3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ CLOPIDOGREL 1A PHARMA**

Винаги приемайте Clopidogrel 1A Pharma точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте имали силна гръдна болка (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт), Вашият лекар може да Ви даде 300 mg Clopidogrel 1A Pharma (4 таблетки от 75 mg) веднъж в началото на лечението. След това, обичайната доза е една таблетка от 75 mg Clopidogrel 1A Pharma дневно, която се приема през устата със или без храна, и по едно и също време всеки ден.

Трябва да вземате Clopidogrel 1A Pharma, докато Вашият лекар Ви го предписва.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Clopidogrel 1A Pharma**

Свържете се веднага с Вашия лекар или отидете до най-близкото спешно медицинско звено поради увеличен риск от кървене.

### **Ако сте пропуснали да приемете Clopidogrel 1A Pharma**

Ако забравите да вземете дозата Clopidogrel 1A Pharma, но си спомните в рамките на следващите 12 часа след обичайното време, веднага вземете таблетката си, а после приемете следващата в обичайния час. Ако сте забравили за повече от 12 часа, просто вземете следващата единична доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите индивидуални дози.

### **Ако сте спрели приема на Clopidogrel 1A Pharma**

Не спирайте лечението. Свържете се с Вашия лекар или фармацевт преди да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както всички лекарства, Clopidogrel 1A Pharma може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Информирайте Вашия лекар незабавно ако имате:**

- треска, признаци на инфекция или прекалена умора. Те могат да се дължат на рядко понижаване стойностите на някои кръвни клетки.
- признаци на чернодробни проблеми, като пожълтяване на кожата и/или очите (жълтеница), независимо от това дали са съпътствани от подкожни кръвоизливи, които се проявяват като малки червени точки и/или объркване (вж. точка 2 “Обърнете специално внимание при употребата на Clopidogrel 1A Pharma”).
- подуване на устата или нарушения на кожата като обриви и сърбежи, мехури по кожата. Това може да са симптоми на алергична реакция.

**Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция** (засягат 1 до 10 пациенти на 100) при клопидогрел е кървене. Кървенето може да се прояви като кървене в стомаха или червата, натъртване, хематом (необичайно кървене или образуване на синини под кожата), кървене от носа, кръв в урината. В малък брой от случаите, се съобщават също и кръвоизливи в очите, главата, белия дроб или ставите.

**Ако имате продължително кървене, когато приемате Clopidogrel 1A Pharma.** Ако се порежете или нараните, може да отнеме малко повече от обичайното време, за да спре кървенето. Това е свързано с начина на действие на лекарството да предотвратява образуването на кръвни съсиреци. При малки порязвания и наранявания, като напр. порязване по време на бръснене, това обикновено е без значение. Ако обаче кървенето Ви безпокои, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар (вж. точка 2 “Обърнете специално внимание при употребата на Clopidogrel 1A Pharma”).

Нежеланите реакции могат да се проявяват с определени честоти, които се определят както следва:

- много чести: засягат повече от 1 потребител на 10
- чести: засягат 1 до 10 потребители на 100
- нечести: засягат 1 до 10 потребители на 1 000
- редки: засягат 1 до 10 потребители на 10 000
- много редки: засягат по-малко от 1 потребител на 10 000
- с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата.

### **Други нежелани лекарствени реакции, съобщени при клопидогрел, са:**

- Чести нежелани реакции:  
Диария, коремна болка, лошо храносмилане или киселини.
  
- Нечести нежелани реакции:  
Главоболие, стомашна язва, гадене, повръщане, запек, увеличено количество на газове в стомаха или червата, обриви, сърбеж, замаяност, усещане за изтръпване и мравучкане.
  
- Редки нежелани реакции:  
Световъртеж.
  
- Много редки нежелани реакции:  
жълтеница; силна коремна болка със или без болка в гърба; треска, затруднения в дишането понякога придружени с кашлица; общи алергични реакции; оток на устата; мехури по кожата; алергични кожни реакции; възпаление на устната лигавица (стоматит); понижаване на кръвното налягане; объркване; халюцинации; ставна болка; мускулна болка; промяна на вкуса.

Освен това Вашият лекар може да установи промени в показателите при изследванията на кръвта и урината.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

## **5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ CLOPIDOGREL 1A PHARMA**

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Clopidogrel 1A Pharma след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте Clopidogrel 1A Pharma, ако забележите някакви видими белези на повреждане на блистерите или филмираните таблетки.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

### **Какво съдържа Clopidogrel 1A Pharma**

Активната съставка е клопидогрел. Всяка таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като безилат).

Другите съставки са:

*Ядро на таблетката:*

Макрогол 6000

Целулоза, микрокристална (E460),

Кроспиводин тип А

Рициново масло, хидрогенирано

*Филмово покритие:*

Макрогол 6000

Етилцелулоза (E462),

Титанов диоксид (E171)

### **Как изглежда Clopidogrel 1A Pharma и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетките Clopidogrel 1A Pharma са бели до почти бели, мозаечни, кръгли и двойно изпъкнали. Те се доставят в картонени кутии, съдържащи 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 таблетки, в алуминиеви блистери. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Германия

### **Производител**

Acino AG

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Германия

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

39179 Barleben

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België/Belgique/Belgien**

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3

D-82041 Oberhaching

Allemagne/Duitsland

Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

### **Luxembourg/Luxemburg**

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3

D-82041 Oberhaching

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

### **България**

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3

D-82041 Oberhaching

Германия

Тел.: + 49 89 6138825 – 0

### **Magyarország**

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3

D-82041 Oberhaching

Németország

Tel.: + 49 89 6138825 - 0

### **Česká republika**

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3

D-82041 Oberhaching

Německo

Tel: + 49 89 6138825 – 0

### **Malta**

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3

D-82041 Oberhaching

Il-Ġermanja

Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Deutschland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Tel: + 49 89 6138825 - 0  
[medwiss@lapharma.com](mailto:medwiss@lapharma.com)

**Eesti**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Saksamaa  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Ελλάδα**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Γερμανία  
Τηλ: + 49 89 6138825 – 0

**España**

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L  
C/ Ferraz 10, 1º izdq  
E-28008 Madrid  
Tel.: + 34 91 548 84 04

**France**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Allemagne  
Tél: + 49 89 6138825 - 0

**Ireland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germany  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Ísland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Þýskaland  
Sími: + 49 89 6138825 - 0

**Nederland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Duitsland  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Norge**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Tyskland  
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

**Österreich**

1A Pharma GmbH  
Eduard-Kittenberger-Gasse 56  
A-1235 Wien  
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

**Polska**

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.  
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50  
02-021 Warszawa  
Tel: + 48 22 213 11 45

**Portugal**

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A  
Alameda da Beloura  
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15  
P-2710-693 Sintra  
Tel: + 351 21 924 19 19

**România**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germania  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Slovenija**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Nemčija  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Slovenská republika**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Nemecko  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Italia**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germania  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Κύπρος**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Γερμανία  
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

**Latvija**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Vācija  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Lietuva**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Vokietija  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Suomi/Finland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Saksa  
Puh/Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Sverige**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Tyskland  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**United Kingdom**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germany  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Дата на последно одобрение на листовката** мм/ГГГГ.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.