

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel ratiopharm 75 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci bezyłanu).  
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletki powlekana zawiera 3,80 mg oleju rycynowego uwodornionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe lub białawe, marmurkowe, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Klopidogrel wskazany jest u dorosłych w profilaktyce przeciwzakrzepowej w objawowej miażdżycy:

- U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwinnym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) oraz z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku  
Klopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę.

W razie pominięcia dawki:

- Przed upływem 12 godzin od przewidzianego czasu przyjęcia dawki: pacjent powinien niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie.
- Po upływie 12 godzin: pacjent powinien przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie i nie przyjmować podwójnej dawki.

- Dzieci i młodzież  
Klopidogrelu nie należy stosować u dzieci ze względu na skuteczność (patrz punkt 5.1).
- Zaburzenie czynności nerek  
Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).
- Zaburzenie czynności wątroby  
Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonność do krwawień jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

## Sposób podawania

Do podawania doustnego

Produkt może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub bez posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 2 lub w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienie, takie jak wrzód trawienny lub krwotok wewnątrzczaszkowy.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Krwawienia i zaburzenia hematologiczne*

Z powodu ryzyka krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, kiedy tylko objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia pojawią się podczas przebiegu leczenia (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych, i u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym inhibitory Cox-2. Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe jest tymczasowo niepożądane, leczenie kłopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy-stomatologów o przyjmowaniu kłopidogrelu przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego produktu leczniczego. Kłopidogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

Pacjenci powinni być poinformowani, że tamowanie krwawienia może trwać dłużej, niż zazwyczaj, jeśli przyjmują kłopidogrel, i że powinni informować lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu (miejsce oraz czas trwania).

#### *Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)*

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-TTP*) po leczeniu kłopidogrelem, czasami po krótkiej ekspozycji. Charakteryzuje się ona wystąpieniem trombocytopenii i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, skojarzonej albo ze zmianami neurologicznymi, albo z zaburzeniami czynności nerek, lub też z gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym stanem wymagającym natychmiastowego leczenia, włącznie z plazmaferezą.

#### *Świeży udar niedokrwienny*

Ze względu na brak danych, stosowanie kłopidogrelu nie jest zalecane podczas pierwszych 7 dni po ostrym udarze niedokrwiennym.

#### *Cytochrom P 450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetyka: U pacjentów ze słabym metabolizmem przez CYP2C19 kłopidogrel podawany w zalecanych dawkach tworzy mniej czynnego metabolitu kłopidogrelu i wywiera słabsze działanie na czynność płytek. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19 patrz punkt 4.4, patrz także punkt 5.2).

#### *Alergiczne reakcje krzyżowe*

Należy zebrać wywiad w kierunku występowania nadwrażliwości na inne tienopirydyny (takie jak tyklopidyna, prasugrel), gdyż zgłaszano występowanie alergicznych reakcji krzyżowych wśród tienopirydyn (patrz punkt 4.8). Należy uważnie monitorować pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na inne tienopirydyny, pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych nadwrażliwości na klopidogrel podczas leczenia.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu klopidogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania klopidogrelu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Doświadczenie ze stosowaniem klopidogrelu u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień, jest ograniczone. Dlatego klopidogrel należy stosować ostrożnie w tej populacji (patrz punkt 4.2).

#### *Substancje pomocnicze*

Clopidogrel ratiopharm zawiera olej rycynowy uwodorniony, który może powodować niestrawność i biegunkę

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

*Doustne leki przeciwzakrzepowe:* Jednoczesne stosowanie klopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie klopidogrelu w dawce 75 mg/dobę nie wpłynęło na farmakokinetykę S-warfaryny ani na wartość Międzynarodowego Znormalizowanego Wskaźnika Protrombinowego (ang. INR – *International Normalised Ratio*) u pacjentów leczonych długotrwale warfaryną, jednoczesne podawania klopidogrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia z uwagi na niezależny wpływ na hemostazę.

*Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa:* należy zachować ostrożność stosując klopidogrel u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie inhibitory glikoprotein IIb/IIIa (patrz punkt 4.4).

*Kwas acetylosalicylowy (ASA):* ASA nie modyfikował hamowania przez klopidogrel agregacji płytek indukowanej ADP, natomiast klopidogrel nasilał działanie ASA na indukowaną kolagenem agregację płytek. Jednak jednoczesne stosowanie 500 mg ASA dwa razy na dobę przez jeden dzień nie zwiększało znacząco wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przyjmowaniem klopidogrelu. Farmakodynamiczna interakcja między klopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4).

*Heparyna:* w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób, stosowanie klopidogrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez klopidogrel. Farmakodynamiczna interakcja między klopidogrelem i heparyną jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

*Leki trombolityczne:* bezpieczeństwo jednoczesnego podawania klopidogrelu, leków trombolitycznych swoistych lub nieswoistych dla fibryny oraz heparyn oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia

sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna, jak obserwowana przy jednoczesnym podawaniu leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8).

*NLPZ:* w badaniu klinicznym, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie kłopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Jednak z powodu braku badań interakcji z innymi NLPZ nie jest obecnie jasne, czy istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Zatem jednoczesne stosowanie NLPZ, w tym inhibitorów Cox-2, i kłopidogrelu wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

*Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:*

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Do leków hamujących działanie CYP2C19 zaliczane są: omeprazol i esomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, cyprofloksacyna, cymetydyna, karbamazepina, okskarbazepina i chloramfenikol.

*Inhibitory pompy protonowej (ang. PPI – Proton Pump Inhibitors):*

Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg o tej samej porze z kłopidogrelem, albo w odstępie 12 godzin prowadził do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit kłopidogrelu o 45% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem o 39% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca) działania hamującego agregację płytek krwi. Podobnych interakcji należy oczekiwać w przypadku esomeprazolu.

W badaniach obserwacyjnych i badaniach klinicznych opisywano niejednoznaczne dane dotyczące klinicznych następstw opisanych interakcji farmakokinetycznych (PK) lub farmakodynamicznych (PD) w odniesieniu do poważnych powikłań dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu lub esomeprazolu (patrz punkt 4.4).

Pantoprazol i lanzoprazol w mniejszym stopniu zmniejszały ekspozycję na metabolit kłopidogrelu. Stężenie czynnego metabolitu w osoczu podczas równoczesnego stosowania pantoprazolu w dawce 80 mg raz na dobę w przypadku dawki nasycającej i dawki podtrzymującej kłopidogrelu było mniejsze odpowiednio o 20% (dawka nasycająca) i 14% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem średniego zahamowania agregacji płytek krwi odpowiednio o 15% i 11%. Opisane wyniki wskazują na możliwość stosowania kłopidogrelu i pantoprazolu.

Brak jest danych wskazujących na to, aby inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak leki blokujące receptory H<sub>2</sub> (poza cymetydyną, która jest inhibitorem CYP2C19), lub leki zobojętniające sok żołądkowy wpływały na przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

Inne produkty lecznicze: przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z kłopidogrelem i innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi w celu zbadania potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych w przypadku jednoczesnego podawania kłopidogrelu z atenololem, nifedypiną lub z oboma lekami – atenololem i nifedypiną. Ponadto, na farmakodynamiczną aktywność kłopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu lub estrogenu.

Farmakokinetyka digoksyny oraz teofiliny nie zmieniała się po jednoczesnym podawaniu kłopidogrelu. Leki zobojętniające sok żołądkowy nie zmieniały stopnia wchłaniania kłopidogrelu.

Dane z badania CAPRIE wskazują, że fenytoina i tolbutamid, które są metabolizowane przez CYP2C9 mogą być bezpiecznie podawane jednocześnie z kłopidogrelem.

Oprócz informacji o specyficznych interakcjach produktów leczniczych, opisanych powyżej, nie przeprowadzono badań interakcji kłopidogrelu z niektórymi produktami leczniczymi zwykle podawanymi pacjentom z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy. Jednak pacjenci włączani do badań klinicznych z kłopidogrelem otrzymywali wiele jednocześnie podawanych produktów leczniczych, w tym leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACEI), antagoniści wapnia, leki obniżające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (włącznie z insuliną), leki przeciwpadaczkowe i antagoniści GPIIb/IIIa, bez klinicznie znaczących niepożądanych interakcji.

#### **4.6 Płodność, ciążę i laktację**

##### *Ciąża*

Ponieważ kliniczne dane na temat ekspozycji na kłopidogrel podczas ciąży nie są dostępne, z powodu ostrożności lepiej jest nie stosować kłopidogrelu podczas ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

##### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy kłopidogrel przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że kłopidogrel przenika do mleka. Z powodu ostrożności nie należy kontynuować karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Clopidogrel ratiopharm.

##### *Płodność*

W badaniach na zwierzętach nie wykazano żadnego wpływu kłopidogrelu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Kłopidogrel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Kłopidogrel był oceniany pod kątem bezpieczeństwa przez 1 rok lub dłużej. Klinicznie istotne niepożądane reakcje obserwowane w badaniu CAPRIE omówiono poniżej. W sumie w badaniu CAPRIE kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę był porównywalny z ASA w dawce 325 mg/dobę, bez względu na wiek, płeć i rasę. W uzupełnieniu do doświadczeń z badań klinicznych, niepożądane reakcje były zgłaszane spontanicznie.

Krwawienie jest najczęstszą reakcją zgłaszaną zarówno w badaniach klinicznych, jaki i po wprowadzeniu do lecznictwa, gdzie było przeważnie zgłaszane podczas pierwszego miesiąca leczenia.

W CAPRIE, u pacjentów leczonych albo kłopidogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3 %. Częstość występowania ciężkich przypadków była podobna dla kłopidogrelu i ASA.

##### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Niepożądane reakcje, które wystąpiły albo podczas badań klinicznych albo były spontanicznie zgłaszane są przedstawione w tabeli poniżej. Ich częstość jest zdefiniowana stosując następujące konwencje: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do

< 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy układów i narządów objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP – <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i> ) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)*
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), ból głowy parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospojówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem gazów	Krwotok pozaotrzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniak	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne, martwiczeoddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski,
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka



Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek		

\* Informacje odnoszące się do klopidoogrelu z częstością występowania „nieznana”.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie w następstwie podawania klopidoogrelu może prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia i wynikających z tego powikłań w postaci krwawień. W przypadku zaobserwowania krwawień należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Nie znaleziono antidotum dla farmakologicznego działania klopidoogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działania klopidoogrelu.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny, Kod ATC: B01AC-04.

##### *Mechanizm działania*

Klopidoogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit klopidoogrelu o działaniu hamującym agregację płytek klopidoogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Czynny metabolit klopidoogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y<sub>12</sub> i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego płytki poddane działaniu klopidoogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Klopidoogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.

Ponieważ czynny metabolit klopidoogrelu powstaje na skutek metabolizmu regulowanego przez enzymy CYP450, z których część wykazuje polimorfizm lub ich aktywność może być zahamowana przez inne produkty lecznicze, nie u wszystkich pacjentów dochodzi do oczekiwanego zahamowania agregacji płytek krwi.

##### *Działanie farmakodynamiczne*

Powtarzane dawki 75 mg na dobę powodują od pierwszego dnia znaczne zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek, które stopniowo narasta i osiąga stan równowagi między dniem 3. a dniem 7. W stanie równowagi, średni poziom hamowania obserwowany po dawce 75 mg na dobę wynosił między 40% a 60%. Agregacja płytek i czas krwawienia stopniowo powracają do wartości wyjściowych, zazwyczaj w ciągu 5 dni po zaprzestaniu leczenia.

#### *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

*Świeży zawał mięśnia sercowego (ang. M - Myocardial Infarction I), świeży udar niedokrwienny lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych*

Badanie CAPRIE obejmowało 19 185 pacjentów z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy, która manifestowała się jako świeży zawał mięśnia sercowego (< 35 dni), świeży udar niedokrwienny (między 7 dniami a 6 miesiącami) lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. PAD – *Peripheral Arterial Disease*). Pacjenci byli randomizowani do kłopidogrelu 75 mg/dobę lub ASA 325 mg/dobę i byli obserwowani przez 1 do 3 lat. W podgrupie z zawałem mięśnia sercowego, większość pacjentów otrzymywała ASA przez pierwsze kilka dni po ostrym zawałe mięśnia sercowego.

Kłopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem [analiza ITT (ang.)], zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej kłopidogrel i 1 020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR – *Relative Risk Redution*) 8,7 %, [95 % CI: 0,2 do 16,4];  $p=0,045$ ), co oznacza na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata, ochronę do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała jakichś znaczących różnic pomiędzy kłopidogrelem (5,8 %) a ASA (6,0 %).

W analizie podgrup wydzielonych na podstawie stanów kwalifikujących do włączenia do badania (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i PAD) korzyść wydaje się być największa (osiągając znamienność statystyczną przy  $p=0,003$ ) u pacjentów włączonych z powodu PAD (szczególnie tych, którzy również mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR = 23,7 %; CI: 8,9 do 36,2) i mniejsza (nie różna znamiennie od ASA) u pacjentów z udarem (RRR = 7,3 %; CI: -5,7 do 18,7 [ $p=0,258$ ]). U pacjentów, którzy zostali włączeni do badania jedynie na podstawie świeżego zawału mięśnia sercowego, kłopidogrel był liczbowo gorszy, ale nie statystycznie różny od ASA (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 do 11,7 [ $p=0,639$ ]). Ponadto, analiza podgrup na podstawie wieku sugerowała, że korzyść ze stosowania kłopidogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza niż to obserwowano u pacjentów  $\leq 75$  lat.

Ponieważ badanie CAPRIE nie posiadało mocy do oceny skuteczności w indywidualnych podgrupach, dlatego nie jest jasne, czy różnice we względnym zmniejszeniu ryzyka pomiędzy różnymi stanami są rzeczywiste, czy są wynikiem przypadku.

#### *Dzieci i młodzież*

W badaniu ze zwiększaniem dawki, obejmującym 86 noworodków lub niemowląt w wieku do 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy (PICOLO) kłopidogrel oceniano w kolejnych dawkach 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg mc. u noworodków i niemowląt oraz w dawce 0,15 mg/kg mc. wyłącznie u niemowląt. Dawka 0,2 mg/kg mc. powodowała największe procentowe zahamowanie na poziomie 49,3% (agregacji płytek indukowanej 5  $\mu$ M ADP), co było porównywalne z danymi uzyskanymi u dorosłych przyjmujących produkt Plavix w dawce 75 mg/dobę.

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych badaniu (CLARINET) 906 dzieci (noworodków i niemowląt) z wrodzoną siniczą wadą serca, u których w ramach leczenia paliatywnego zastosowano zespolenie tętnicze systemowo-płucne, przydzielono w sposób randomizowany do grupy otrzymującej kłopidogrel w dawce 0,2 mg/kg ( $n=467$ ) lub do

grupy otrzymującej placebo (n=439), jednocześnie z leczeniem podstawowym do chwili przeprowadzenia operacji drugiego stopnia. Średni czas od paliatywnej operacji wykonania zespolenia do pierwszego podania badanego produktu leczniczego wynosił 20 dni. Około 88% pacjentów otrzymywało równocześnie kwas acetylosalicylowy (w dawce od 1 do 23 mg/kg/dobę). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem pierwszorzędowego równorzędnego punktu końcowego (zgonu, zakrzepicy, zespolenia lub interwencji kardiologicznej) przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu uznanym za mające charakter zakrzepowy (89 [19,1%] w grupie kłopidogrelu i 90 [20,5%] w grupie placebo) (patrz punkt 4.2). Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym w grupach zarówno kłopidogrelu, jak i placebo, było krwawienie; nie stwierdzono jednak istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości krwawień. W długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa w fazie przedłużenia tego badania 26 pacjentów z zespoleniem ciągle istniejącym w chwili ukończenia jednego roku życia otrzymywało kłopidogrel przez 18 miesięcy życia. W trakcie tej długotrwałej obserwacji nie stwierdzono jakichkolwiek nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

Przeprowadzono badania CLARINET i PICOLO z użyciem sporządzanego przed podaniem roztworu kłopidogrelu. W badaniu względnej dostępności biologicznej u dorosłych po podaniu sporządzonego roztworu kłopidogrelu stwierdzono podobny stopień i nieco większą szybkość wchłaniania głównego krążącego (nieczynnego) metabolitu w porównaniu z zarejestrowaną tabletką.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po pojedynczych i powtarzanych dawkach doustnych 75 mg na dobę, kłopidogrel jest szybko wchłaniany. Średnie maksymalne stężenie w osoczu niezmienionego kłopidogrelu (około 2,2 – 2,5 ng/ml po jednej dawce 75 mg leku) występuje około 45 minut po podaniu produktu. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, na podstawie wydalania z moczem metabolitów kłopidogrelu.

### Dystrybucja

Kłopidogrel i główny krążący metabolit (nieczynny) wiążą się odwracalnie *in vitro* z białkami osocza ludzkiego (odpowiednio 98% i 94%). Wiązanie to *in vitro* nie ulega wysyceniu w szerokim zakresie stężeń.

### Metabolizm

Kłopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W warunkach *in vitro* jak i *in vivo* metabolizm kłopidogrelu odbywa się poprzez dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizując kłopidogrel do nieaktywnej pochodnej - kwasu karboksylowego (stanowi 85% krążących w osoczu metabolitów), natomiast w drugim pośredniczą liczne izoenzymy cytochromu P450. Początkowo kłopidogrel jest metabolizowany do metabolitu pośredniego - 2-oksokłopidogrelu, który następnie ulega przekształceniu w czynny metabolit, pochodną tiolową kłopidogrelu. Proces ten *in vitro* regulowany jest przez izoenzymy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Czynny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując ich agregację.

$C_{max}$  czynnego metabolitu jest dwukrotnie większe po pojedynczej dawce nasycającej 300 mg kłopidogrelu, niż po 4 dniach leczenia podtrzymującego dawką 75 mg.  $C_{max}$  występuje po około 30 do 60 minutach od przyjęcia dawki.

### Eliminacja

Po doustnej dawce kłopidogrelu znakowanego  $^{14}C$  u ludzi, w przybliżeniu 50% było wydalane w moczu i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinnym okresie po podaniu. Po podaniu pojedynczej dawki 75 mg kłopidogrelu okres półtrwania kłopidogrelu wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego metabolitu (nieczynnego) wynosił 8 godzin po pojedynczym i wielokrotnym podawaniu.

### Farmakogenetyka

CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jak i metabolitu pośredniego 2-oksoklopidoogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplateletowe działanie czynnego metabolitu klopidoogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi różnią się w zależności od genotypu CYP2C19.

Allel CYP2C19\*1 odpowiada w pełni funkcjonującemu metabolizmowi, natomiast allele CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 są nieczynne. Allele CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 odpowiadają za większość przypadków słabego metabolizmu u osób rasy białej 85% i 99% osób rasy żółtej. Inne allele związane z całkowitym lub częściowo zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i obejmują CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, and \*8. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z wyżej wymienionych nieczynnych alleli. Opublikowane dane dotyczące częstości występowania osób ze słabym metabolizmem CYP2C19 wskazują na około 2% w rasie białej, 4% w rasie czarnej i 14% w rasie żółtej. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

W badaniu przeprowadzonym metodą grup naprzemiennych, obejmującym 40 zdrowych ochotników, po 10 z każdej z czterech grup typu metabolizmu CYP2C19 (bardzo szybki, intensywny, pośredni i słaby), oceniano farmakokinetykę i działanie przeciwplateletowe przy użyciu schematu 300 mg a następnie 75 mg/dobę oraz 600 mg a następnie 150 mg/dobę, każdy podawany w sumie przez 5 dni (stan równowagi). Nie stwierdzono istotnych różnic w ekspozycji na czynny metabolit i średniego hamowania agregacji płytek (ang. IPA – *Inhibition Of Platelet Aggregation*) pomiędzy osobami z bardzo szybkim, intensywnym i średnim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 63-71% w porównaniu z osobami z intensywnym metabolizmem. Podczas stosowania schematu 300 mg/75 mg działanie przeciwplateletowe było osłabione u osób ze słabym metabolizmem ze średnią IPA (5  $\mu$ M ADP) wynoszącą 24% (24 godziny) i 37% (Dzień 5) w porównaniu do IPA 39% (24 godziny) i 58% (Dzień 5) u osób z intensywnym metabolizmem, oraz 37% (24 godziny) i 60% (Dzień 5) u osób ze średnim metabolizmem. Podczas podawaniu osobom ze słabym metabolizmem schematu 600 mg/150 mg ekspozycja na czynny metabolit była większa, niż przy schemacie 300 mg/75 mg. Dodatkowo IPA wynosiła 32% (24 godziny) i 61% (Dzień 5), czyli więcej, niż u osób ze słabym metabolizmem przyjmujących schemat 300 mg/75 mg i podobnie do innych grup metabolizmu CYP2C19 przyjmujących schemat 300 mg/75 mg. W badaniach klinicznych działania leczenia nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

Podobne do powyższych wyniki otrzymano w wyniku meta-analizy obejmującej 6 badań i 335 pacjentów leczonych klopidoogrelem w stanie równowagi, która wykazała, że ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 28% u pacjentów e średnim metabolizmem i o 72% u pacjentów ze słabym metabolizmem, natomiast hamowanie agregacji płytek (5  $\mu$ M ADP) było zmniejszone z różnicą w IPA wynoszącą, odpowiednio, 5.9% i 21.4%, w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne wyniki leczenia klopidoogrelem nie był oceniany w prospektywnych randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Przeprowadzono jednak liczne analizy retrospektywne w celu oceny tego wpływu u pacjentów leczonych klopidoogrelem, dla których znane były wyniki genotypowania: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), oraz ACTIVE-A (n=601), jak również liczne opublikowane badania kohortowe.

W badaniu TRITON-TIMI 38 oraz w trzech z badań kohortowych (Collet, Sibbing i Giusti) w połączonej grupie pacjentów ze średnim i słabym metabolizmem stwierdzono większy wskaźnik zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał mięśnia sercowego i udar) lub zakrzepicy w stencie w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

W badaniu CHARISMA oraz w jednym z badań kohortowych (Simon) zwiększony wskaźnik zdarzeń zaobserwowano tylko u pacjentów ze słabym metabolizmem w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

W badaniach CURE, CLARITY, ACTIVE-A oraz w jednym z badań kohortowych (Trenk) nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zdarzeń względem statusu metabolizmu.

Żadna z tych analiz nie była odpowiednia, aby wykazać różnice w wynikach leczenia u pacjentów ze słabym metabolizmem.

### Szczególne populacje

Farmakokinetyka czynnego metabolitu klopidogrelu nie jest znana w tych szczególnych populacjach.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Po powtarzanych 75 mg klopidogrelu na dobę u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min), hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było mniejsze (25%) niż obserwowane u zdrowych osób, jakkolwiek przedłużenie krwawienia było podobne do tego, które obserwowano u zdrowych osób otrzymujących 75 mg klopidogrelu na dobę. Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po wielokrotnych doustnych dawkach 75 mg na dobę przez 10 dni u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności niewydolnością wątroby zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było porównywalne do reakcji u zdrowych osób. Średni czas przedłużenia krwawienia był również podobny w obu grupach.

#### *Rasa*

Rozpowszechnienie alleli CYP2C19 wpływających na średni lub słaby metabolizm CYP2C19 różni się w poszczególnych rasach/grupach etnicznych (patrz Farmakogenetyka). Z uwagi na ograniczoną ilość danych dostępnych w piśmiennictwie niemożliwe jest określenie wpływu genotypów CYP na wyniki kliniczne po leczeniu klopidogrelem u populacji żółtej.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana, najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one po dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę i były konsekwencją oddziaływania na wątrobowe enzymy metabolizujące. Nie obserwowano wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące u ludzi otrzymujących klopidogrel w dawce terapeutycznej.

Po bardzo dużych dawkach odnotowano również u szczura i pawiana złą żołądkową tolerancję klopidogrelu (zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

Nie było dowodów na działanie rakotwórcze, gdy podawano klopidogrel przez 78 tygodni myszom i 104 tygodni szczurom w dawkach do 77 mg/kg mc. na dobę (odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę).

Klopidogrel był testowany w szeregu badań genotoksyczności *in vivo* i *in vitro* i nie wykazywał działania genotoksycznego.

Klopidogrel nie miał wpływu na płodność u samców i samic szczurów i nie był teratogeny ani u szczurów ani u królików. Klopidogrel podawany szczurom w okresie laktacji powodował niewielkie opóźnienie w rozwoju potomstwa. Specjalne badania farmakokinetyczne przeprowadzone przy użyciu znakowanego radioaktywnie klopidogrelu wykazały, że związek macierzysty lub jego metabolity są wydzielane do mleka. Nie można zatem wykluczyć skutku bezpośredniego (niewielkiej toksyczności) oraz pośredniego (pogorszenie smaku).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*  
Makrogol 6000  
celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
krospowidon, typ A  
olej rycynowy, uwodorniony

*Otoczka:*  
Makrogol 6000  
etyloceluloza (E462)  
tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/Aluminium zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych, zapakowane w pudełkach tekturowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Archie Samuel s.r.o.  
Slunná 16  
61700 Brno  
Czechy

## **8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOŁEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/554/001 – Pudełka po 14 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/09/554/002 – Pudełka po 28 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/09/554/003 – Pudełka po 30 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/09/554/004 – Pudełka po 50x1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/09/554/005 – Pudełka po 84 tabletki powlekane w blistrach z aluminium  
EU/1/09/554/006 – Pudełka po 90 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/09/554/007 – Pudełka po 100 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/09/554/008 – Pudełka po 7 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

23 września 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

*System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego*

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system monitorowania bezpieczeństwa stosowania przedstawionej w Module 1.8.1 w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, jest wprowadzony i funkcjonuje przed wprowadzeniem do leczenia i podczas obecności produktu na rynku.

### **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

W chwili przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest wymagane składanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania niniejszego produktu. Jeżeli jednak produkt znajduje się w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków, podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

Niniejszy wniosek dotyczy produktu generycznego. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania dla referencyjnego produktu leczniczego nie stwierdzono konieczności dodatkowych działań minimalizujących ryzyko.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

#### **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg tabletki powlekane  
Klopidogrel

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci bezyłanu).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również olej rycynowy uwodorniony. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy przeczytać załączoną ulotkę.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek powlekanych  
14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
50 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
90 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Archie Samuel s.r.o.  
Slunná 16  
61700 Brno  
Czechy

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/554/001	14 tabletek powlekanych
EU/1/09/554/002	28 tabletek powlekanych
EU/1/09/554/003	30 tabletek powlekanych
EU/1/09/554/004	50 tabletek powlekanych
EU/1/09/554/005	84 tabletki powlekane
EU/1/09/554/006	90 tabletek powlekanych
EU/1/09/554/007	100 tabletek powlekanych
EU/1/09/554/008	7 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg tabletki powlekane  
Klopidogrel

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Archie Samuel s.r.o.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Clopidogrel ratiopharm 75 mg tabletki powlekane Klopidogrel

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Clopidogrel ratiopharm i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Clopidogrel ratiopharm
3. Jak przyjmować lek Clopidogrel ratiopharm
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Clopidogrel ratiopharm
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Clopidogrel ratiopharm i w jakim celu się go stosuje

Clopidogrel ratiopharm zawiera substancję czynną klopidogrel, który należy do grupy leków zwanych lekami przeciwplatek. Płytki krwi (tak zwane trombocyty) są bardzo małymi ciałkami, które zlepiają się ze sobą podczas krzepnięcia krwi. Zapobiegając temu zlepianiu, leki przeciwplatekowe zmniejszają możliwość tworzenia się zakrzepów krwi (procesu, który nazywa się zakrzepicą).

Clopidogrel ratiopharm stosowany jest u osób dorosłych, aby zapobiec tworzeniu się zakrzepów w stwardniałych miażdżycowo naczyniach krwionośnych (tętnicach), w procesie znanym jako miażdżyca tętnic, które mogą prowadzić do wystąpienia zdarzeń związanych z miażdżycą tętnic (takich jak: udar mózgu, atak serca lub zgon).

Clopidogrel ratiopharm przepisuje się, żeby zapobiec zakrzepom krwi i zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych ciężkich przypadków, ponieważ:

- U pacjenta występuje miażdżycowe stwardnienie tętnic (także zwane miażdżycą tętnic) i
- U pacjenta poprzednio wystąpił atak serca, udar mózgu lub występuje stan znany jako choroba tętnic obwodowych (zaburzenie przepływu krwi w rękach lub nogach spowodowane zamknięciem naczyń krwionośnych) lub

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Clopidogrel ratiopharm

##### Kiedy nie przyjmować leku Clopidogrel ratiopharm:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na klopidogrel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- Jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który powoduje obecnie krwawienie, taki jak wrzód żołądka lub krwawienie wewnątrz mózgu;
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby.

Jeśli pacjent uważa, że dotyczy go którykolwiek z tych problemów lub ma jakiegokolwiek inne wątpliwości, powinien skonsultować się z lekarzem prowadzącym zanim zastosuje lek Clopidogrel ratiopharm.



### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Clopidogrel ratiopharm należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli występuje ryzyko krwawienia, takie jak:
  - stan chorobowy, który powoduje ryzyko wewnętrznego krwawienia (np wrzód żołądka)
  - zaburzenie krwi usposabiające do wewnętrznego krwawienia (krwawienie wewnątrz tkanek, narządów lub stawów ciała)
  - ostatnio doznany ciężki uraz
  - ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny (włącznie ze stomatologicznym)
  - planowany w następnych siedmiu dniach zabieg chirurgiczny (włącznie ze stomatologicznym)
- jeśli u pacjenta stwierdzono zakrzep w tętnicy mózgu (udar niedokrwienny), który wystąpił w ciągu ostatnich siedmiu dni
- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek lub wątroby
- jeśli pacjent miał w przeszłości alergię lub uczulenie na którykolwiek z leków stosowanych w leczeniu tej choroby.

Podczas stosowania leku Clopidogrel ratiopharm:

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta planowany jest zabieg chirurgiczny (w tym stomatologiczny).
- Należy również niezwłocznie poinformować lekarza o występowaniu schorzenia (zwanego zakrzepową plamicą małopłytkową-ang.TTP- *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*), objawiającego się gorączką i podskórnymi wybroczynami krwawymi, o wyglądzie czerwonych, punktowych plamek występujących z lub bez nie dającego się wyjaśnić uczucia skrajnego zmęczenia, stanem dezorientacji, zażółceniem skóry lub oczu (żółtaczka) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- W przypadku skaleczenia lub zranienia, czas jaki upłynie zanim krwawienie ustanie, może być nieco dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega powstawaniu zakrzepów krwi. Nie sprawia to zwykle kłopotów przy niewielkich skaleczeniach i zranieniach np. skaleczenia w czasie golenia. Tym niemniej, w przypadku wystąpienia krwawienia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- Lekarz prowadzący może zlecić przeprowadzenie badań krwi.
- 

### **Dzieci**

Nie należy stosować tego leku u dzieci, ponieważ nie wykazuje on działania leczniczego w tej grupie pacjentów.

### **Lek Clopidogrel ratiopharm a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych/stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować/stosować. Niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Clopidogrel ratiopharm i odwrotnie.

W szczególności należy poinformować lekarza w przypadku stosowania takich leków jak:

- doustne leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w celu hamowania procesu krzepnięcia krwi,
- niesteroidowe leki przeciwzapalne, zwykle stosowane do leczenia stanów bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów,
- heparyna, lub jakiegokolwiek inne leki podawane we wstrzyknięciach stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi,
- omeprazol, esomeprazol lub cymetydyna, leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych.
- flukonazol, worykonazol, ciprofloksacyna lub chloramfenikol, leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych i grzybiczych,
- fluoksetyna, fluwoksamina lub okskarbamazepina, leki stosowane w leczeniu depresji,
- karbamazepina lub okskarbamazepina, leki stosowane w leczeniu niektórych rodzajów

- padaczki,
- tyklopidyna i inne leki przeciwplatekcyjne.

Kwas acetylosalicylowy, substancja obecna w wielu lekach, stosowana w celu łagodzenia bólu i obniżenia gorączki: Sporadyczne zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (nie więcej niż 1000 mg w ciągu 24 godzin) nie powinno zazwyczaj powodować problemu, ale długotrwałe stosowanie w innych okolicznościach powinno być omówione z lekarzem prowadzącym.

#### **Stosowanie leku Clopidogrel ratiopharm z jedzeniem i pićm**

Clopidogrel ratiopharm może być stosowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że jest w ciąży, to zanim zastosuje lek Clopidogrel ratiopharm powinna poinformować o tym lekarza prowadzącego lub farmaceutę. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Clopidogrel ratiopharm, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem prowadzącym, ponieważ stosowanie klopidogrelu podczas ciąży nie jest zalecane.

Nie należy stosować tego leku w czasie karmienia piersią.

Należy zapytać lekarza prowadzącego, czy podczas stosowania tego leku można karmić dziecko piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby Clopidogrel ratiopharm wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

#### **Clopidogrel ratiopharm zawiera uwodorniony olej rycynowy**

Może on powodować niestrawność lub biegunkę.

### **3. Jak przyjmować lek Clopidogrel ratiopharm**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Clopidogrel ratiopharm to jedna tabletkę 75 mg na dobę stosowana doustnie z posiłkiem lub bez posiłku i codziennie o tej samej porze.

Clopidogrel ratiopharm należy stosować tak długo, jak zaleca go lekarz prowadzący.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Clopidogrel ratiopharm**

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub najbliższym oddziałem ratunkowym z powodu wystąpienia zwiększonego ryzyka krwawienia.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Clopidogrel ratiopharm**

Jeśli pacjent zapomni zażyć dawkę leku Clopidogrel ratiopharm, ale przypomniał sobie o tym w ciągu 12 godzin od czasu kiedy zwykle ją stosuje, powinien niezwłocznie zażyć tabletkę, a potem następną tabletkę zażyć o zwykłej porze. Jeśli pacjent zapomni o tym na dłużej niż 12 godzin, powinien po prostu zażyć następną pojedynczą dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

### **Przerwanie przyjmowania leku Clopidogrel ratiopharm**

**Nie należy przerywać leczenia, chyba że jest to zalecenie lekarza.** Przed przerwaniem należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi:**

- gorączka, objawy zakażenia lub uczucie skrajnego zmęczenia. Może to być spowodowane rzadko występującym zmniejszeniem liczby niektórych krwinek
- objawy zaburzenia czynności wątroby, takie jak zażółcenie skóry i (lub) oczu (żółtaczką), związane lub nie z krwawieniem, które pojawia się pod skórą w postaci czerwonych punktowych plamek i (lub) stanem dezorientacji (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”)
- obrzęk ust lub zaburzenia skóry, takie jak wysypki i świąd, pęcherze skórne. Może to być objawem reakcji alergicznych.

**Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania klopidogrelu jest krwawienie. Krwawienie**

może wystąpić jako krwawienie w żołądku lub jelitach, siniak, krwiak (dziwne krwawienie lub zasinienie pod skórą), krwawienie z nosa, krew w moczu. Donoszono także o małej liczbie przypadków krwawienia w oku, do wnętrza głowy, płuc lub stawów.

**Jeśli wystąpi przedłużone krwawienie podczas stosowania leku Clopidogrel ratiopharm.**

W przypadku skaleczenia lub zranienia, czas jaki upłynie zanim krwawienie ustanie, może być nieco dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega powstawaniu zakrzepów krwi. Nie sprawia to zwykle kłopotów po niewielkich skaleczeniach i zranieniach np. skaleczenia w czasie golenia. Tym niemniej, w przypadku wystąpienia krwawienia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

**Inne działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Clopidogrelu ratiopharm to:**

- Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):  
Biegunka, bóle brzucha, niestrawność lub zgaga.
- Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):  
Ból głowy, owrzodzenie żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, nadmiar gazów w żołądku lub jelitach, wysypki, świąd, zawroty głowy, uczucie ścierpnięcia lub zdrętwienia.
- Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób):  
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.
- Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:  
Żółtaczką; silne bóle brzucha z lub bez bólu pleców; gorączka, trudności w oddychaniu, czasami skojarzone z kaszlem; uogólnione reakcje alergiczne (na przykład ogólne uczucie gorąca z nagłym ogólnym złym samopoczuciem aż do omdlenia); obrzęk ust; pęcherze skórne; alergię skórną; owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej); obniżenie ciśnienia krwi; stan dezorientacji; omamy; bóle stawów; bóle mięśniowe; zaburzenia smaku.

Ponadto lekarz prowadzący może wykryć zmiany w wynikach badań krwi lub moczu.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Clopidogrel ratiopharm**

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym po Termin ważności i na blisterze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować leku Clopidogrel ratiopharm, jeśli zauważy się oznaki uszkodzenia blistra lub tabletek powlekanych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Clopidogrel ratiopharm**

Substancją czynną leku jest klopidogrel. Każda tabletkę zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci bezyłanu).

Pozostałe składniki to (patrz punkt 2 „Clopidogrel ratiopharm zawiera uwodorniony olej rycynowy”):

#### *Rdzeń tabletki:*

Makrogol 6000  
celuloza, mikrokrystaliczna (E460)  
krospowidon, typ A  
olej rycynowy, uwodorniony

#### *Otoczka:*

Makrogol 6000  
etyloceluloza (E462)  
tytanu dwutlenek (E171)

#### **Jak wygląda lek Clopidogrel ratiopharm i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane Clopidogrel ratiopharm są białe lub białawe, marmurkowe, okrągłe i obustronnie wypukłe. Są pakowane w pudełka tekturowe zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 i 100 tabletek w blisterach z aluminium. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

Archie Samuel s.r.o.  
Slunná 16  
61700 Brno  
Czechy

## Wytwórca

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 3 820 73 73	<b>Lietuva</b> UAB "Sicor Biotech" Tel: +370 5 266 0203
<b>България</b> Тева Фармасютикълс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02
<b>Česká republika</b> Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111	<b>Magyarország</b> Teva Magyarország Zrt. Tel.: +36 1 288 64 00
<b>Danmark</b> Teva Denmark ApS Tlf: +45 44 98 55 11	<b>Malta</b> Drugsales Ltd. Tel: +356 21 419070
<b>Deutschland</b> ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	<b>Nederland</b> ratiopharm Nederland B.V. Tel: +31 800 0228 400
<b>Eesti</b> UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Tel: +372 661 0801	<b>Norge</b> Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90
<b>Ελλάδα</b> Teva Ελλάς A.E. Τηλ: +30 210 72 79 099	<b>Österreich</b> ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97 007
<b>España</b> ratiopharm España, S.A. Tél: +34 91 567 29 70	<b>Polska</b> Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 345 93 00
<b>France</b> Teva Santé SAS Tél: +33 1 55 91 78 00	<b>Portugal</b> Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Tel: +351 21 423 59 10
	<b>România</b> Teva Pharmaceuticals S.R.L. Tel: +40 21 230 65 24
<b>Ireland</b> Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740	<b>Slovenija</b> Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
<b>Ísland</b> Teva UK Limited, Bretland Sími: +44 1323 501 111	<b>Slovenská republika</b> TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 57 26 79 11

<b>Italia</b> Teva Italia S.r.l. Tel: +39 02 89 17 98 1	<b>Suomi/Finland</b> ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
<b>Κύπρος</b> Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	<b>Sverige</b> Teva Sweden AB Tel: +46 42 12 11 00
<b>Latvija</b> UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā Tel: +371 677 849 80	<b>United Kingdom</b> Teva UK Limited Tel: +44 1323 501 111

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu/>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu