

**DODATAK I**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

Lijek više nije odobren

## 1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel Teva Pharma B.V 75 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelbromida).

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 62,16 mg laktoza hidrata i 10 mg hidrogeniranog ricinusovog ulja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlo ružičaste do ružičaste filmom obložene tablete u obliku kapsula, s utisnutom oznakom „C75“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### *Prevenција aterotrombotičkih događaja*

Klopidogrel je indiciran u:

- odraslih bolesnika koji su pretrpjeli infarkt miokarda (u rasponu od nekoliko do najviše 35 dana), ishemijski moždani udar (u rasponu od 7 dana do najviše 6 mjeseci) ili imaju utvrđenu bolest perifernih arterija.
- odraslih bolesnika koji boluju od akutnog koronarnog sindroma:
  - Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), uključujući bolesnike koji se podvrgavaju ugradnji stenta nakon perkutane koronarne intervencije, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK).
  - Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta, u kombinaciji s ASK u medikamentozno liječenih bolesnika pogodnih za liječenje trombolitičkom terapijom.

#### *Prevenција aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja kod fibrilacije atrijske*

U odraslih bolesnika s fibrilacijom atrijske koji imaju najmanje jedan faktor rizika za krvožilne događaje, nisu podobni za terapiju antagonistima vitamina K (VKA) te imaju nizak rizik od krvarenja, klopidogrel je indiciran u kombinaciji s ASK za prevenciju aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje:

- Odrasli i starije osobe

Klopidogrel se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg.

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda): liječenje klopido­gre­lom treba započeti s jednokratnom udarnom dozom od 300 mg, a zatim nastaviti sa 75 mg jedanput dnevno (uz acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) 75 mg do 325 mg na dan). Budući da se više doze acetilsalicilatne kiseline povezuju s visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se da doza ASK ne bude veća od 100 mg. Optimalno trajanje liječenja još formalno nije utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podupiru trajanje liječenja do 12 mjeseci, a najveći učinak zabilježen je u trećem mjesecu liječenja (vidjeti dio 5.1.).
- Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta: liječenje klopido­gre­lom provodi se jednom dnevnom dozom od 75 mg, a započinje udarnom dozom od 300 mg u kombinaciji s ASK te s tromboliticima ili bez njih. Kod bolesnika starijih od 75 godina liječenje klopido­gre­lom ne treba započinjati udarnom dozom. Kombinirano liječenje treba započeti što je ranije moguće nakon pojave simptoma i nastaviti kroz najmanje 4 tjedna. Korist kombinacije klopido­gre­la s ASK u trajanju dužem od 4 tjedna nije ispitivana u ovom stanju (vidjeti dio 5.1.).

U bolesnika s fibrilacijom atri­ja, klopido­gre­l se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg. Primjenu ASK (75-100 mg na dan) treba započeti i nastaviti je davati u kombinaciji s klopido­gre­lom (vidjeti dio 5.1.).

Propuštena doza:

- Ako je prošlo manje od 12 sati od uobičajenog termina uzimanja lijeka: bolesnik treba odmah uzeti dozu, a sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.
  - Ako je prošlo više od 12 sati: bolesnik treba sljedeću dozu uzeti prema uobičajenom rasporedu i ne smije uzeti dvostruku dozu.
- Pedijatrijska populacija  
Klopido­gre­l se ne primjenjuje u djece zbog nedovoljnih podataka o djelotvornosti (vidjeti dio 5.1.).
  - Oštećenje funkcije bubrega  
Terapijsko iskustvo u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega je ograničeno (vidjeti dio 4.4.).
  - Oštećenje funkcije jetre  
Terapijsko iskustvo u bolesnika s umjereno narušenom funkcijom jetre koji mogu imati hemoragijsku dijatezu je ograničeno (vidjeti dio 4.4.).

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Može se uzimati uz obrok ili bez obroka.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 2 ili dijelu 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Aktivno patološko krvarenje, poput peptičkog ulkusa ili intrakranijalnog krvarenja.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### *Krvarenje i hematološki poremećaji*

Zbog opasnosti od krvarenja i hematoloških nuspojava, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili druge relevantne nalaze kad god se tijekom liječenja pojave klinički znakovi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8.). Kao i u slučaju drugih antitrombotičkih lijekova, klopido­gre­l s oprezom treba davati bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog povreda, kirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se liječe s ASK, heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući Cox-2 inhibitore ili selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI).. Bolesnike treba pomno nadzirati radi mogućih znakova

krvarenja, uključujući okultno krvarenje, i to poglavito tijekom prvih tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili kirurških zahvata. Ne preporučuje se istodobna primjena klopidogrela i drugih oralnih antikoagulanasa, jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5.).

Ako se bolesnik planira podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu, pa antitrombocitni učinak trenutno nije poželjan, primjenu klopidogrela treba prekinuti 7 dana prije zahvata. Bolesnici moraju obavijestiti liječnika i stomatologa o uzimanju klopidogrela prije planiranja bilo kakvog kirurškog zahvata i prije uzimanja bilo kojeg novog lijeka. Klopidogrel produljuje vrijeme krvarenja i mora se davati s oprezom bolesnicima koji imaju lezije s mogućnošću krvarenja (osobito gastrointestinalne i intraokularne).

Bolesnicima koji uzimaju klopidogrel (kao monoterapiju ili u kombinaciji s ASK) potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati dulje nego obično i da moraju obavijestiti liječnika o svakom neočekivanom krvarenju (odnosno o mjestu i trajanju krvarenja).

#### *Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)*

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene klopidogrela, katkad nakon kratke izloženosti lijeku. Karakteriziraju je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija kojoj mogu biti pridruženi neurološki ispadi, disfunkcija bubrega ili vrućica. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

#### *Stečena hemofilija*

Nakon primjene klopidogrela prijavljena je stečena hemofilija. U slučajevima kada je potvrđeno izolirano produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV), uz krvarenje ili bez njega, u obzir treba uzeti mogućnost stečene hemofilije. Bolesnike s potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije moraju liječiti specijalisti, a primjenu klopidogrela treba prekinuti

#### *Nedavni ishemijski moždani udar*

S obzirom da nema podataka, klopidogrel se ne preporučuje tijekom prvih 7 dana nakon akutnog ishemijskog moždanog udara.

#### *Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetika: u bolesnika koji su slabi CYP2C19 metabolizatori, pri primjeni preporučenih doza klopidogrela stvara se manja količina aktivnog metabolita te klopidogrel ima manji učinak na funkciju trombocita. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

S obzirom da se klopidogrel djelomično metabolizira do svog aktivnog metabolita pomoću enzima CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima rezultirati smanjenom koncentracijom aktivnog metabolita klopidogrela. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 (za popis inhibitora CYP2C19 vidjeti dio 4.5., također vidjeti dio 5.2.).

#### *Križne reakcije među tienopiridinima*

Kod bolesnika treba procijeniti prethodnu preosjetljivost na drugi tienopiridin u povijesti bolesti (kao što su klopidogrel, tiklopidin, prasugrel) budući da je zabilježena ukrižena reaktivnost među tienopiridinima (vidjeti dio 4.8). Tienopiridini mogu uzrokovati blage do teške alergijske reakcije poput osipa, angioedema ili hematoloških križnih reakcija kao što su trombocitopenija i neutropenija. Bolesnici koji su prethodno razvili alergijsku reakciju i/ili hematološku reakciju na jedan od tienopiridina mogu imati povišeni rizik od razvoja iste ili druge reakcije na drugi tienopiridin. Preporuča se nadzirati znakove preosjetljivosti u bolesnika s poznatom alergijom na tienopiridine.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Terapijsko je iskustvo s klopidogrelom u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega ograničeno. Stoga se tim bolesnicima klopidogrel mora davati s oprezom (vidjeti dio 4.2.).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Ograničeno je iskustvo u bolesnika s umjereno narušenom funkcijom jetre koji bi mogli imati hemoragičnu dijatezu. Klopido­grel se u toj skupini bolesnika mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2).

### *Pomoćne tvari*

Klopido­grel Teva Pharma B.V. sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje koje može uzrokovati probavne tegobe i proljev.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

*Oralni antikoagulansi:* ne preporučuje se istodobna primjena klopido­grela i oralnih antikoagulansa jer se može povećati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.4.). Iako primjena klopido­grela u dozi od 75 mg dnevno nije utjecala na farmakokinetiku S-varfarina ili INR (*International Normalised Ratio*) u bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju varfarinom, istodobna primjena klopido­grela s varfarinom povećava rizik od krvarenja zbog nezavisnih učinaka na hemostazu.

*Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa:* klopido­grel se s oprezom mora davati bolesnicima koji istodobno primaju inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (vidjeti dio 4.4.).

*Acetilsalicilatna kiselina (ASK):* ASK nije promijenila klopido­grelom posredovanu inhibiciju agregacije trombocita koju inducira ADP, ali je klopido­grel potencirao učinak ASK na agregaciju trombocita posredovanu kolagenom. Međutim, istodobna primjena 500 mg ASK dva puta na dan tijekom jednog dana nije značajno produljila vrijeme krvarenja već produljeno uzimanjem klopido­grela. Farmakodinamička interakcija između klopido­grela i acetilsalicilatne kiseline moguća je i ona može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je kod istodobne primjene potreban oprez (vidjeti dio 4.4.). Međutim, klopido­grel i ASK istodobno su primjenjivani u trajanju do jedne godine (vidjeti dio 5.1.).

*Heparin:* u jednoj kliničkoj studiji provedenoj na zdravim ispitanicima, primjena klopido­grela nije iziskivala promjenu doze heparina, niti je mijenjala učinak heparina na koagulaciju. Istodobna primjena heparina nije utjecala na inhibiciju agregacije trombocita induciranu klopido­grelom. Farmakodinamička interakcija između klopido­grela i heparina je moguća i može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je pri istodobnoj primjeni potreban oprez (vidjeti dio 4.4.).

*Trombolitici:* sigurnost istodobne primjene klopido­grela, fibrinskih ili afibrinskih specifičnih trombolitika i heparina procjenjivana je u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Incidencija klinički značajnog krvarenja bila je slična onoj zamijećenoj pri istodobnoj primjeni trombolitika i heparina s ASK (vidjeti dio 4.8.).

*Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL):* u jednoj kliničkoj studiji provedenoj na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena klopido­grela i naproksena povećala je gubitak krvi okultnim krvarenjem iz probavnog trakta. Međutim, zbog nepostojanja studija u kojima se prati interakcija s drugim lijekovima iz skupine NSAIL za sada nije jasno odnosi li se povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja na sve nesteroidne protuupalne lijekove. Stoga je potreban oprez pri istodobnoj primjeni NSAIL, uključujući Cox-2 inhibitore, i klopido­grela (vidjeti dio 4.4.).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): budući da lijekovi iz skupine SSRI utječu na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, potreban je oprez prilikom istodobne primjene SSRI i klopido­grela.

*Ostala istodobna terapija:* s obzirom da se klopidogrel do svog aktivnog metabolita djelomično metabolizira enzimom CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima rezultirati smanjenim razinama aktivnog metabolita klopidogrela. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Zbog opreza se ne preporučuje istodobna primjena klopidogrela i lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 (vidjeti dio 4.4. i 5.2.).

Lijekovi koji inhibiraju enzim CYP2C19 uključuju omeprazol i esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin i kloramfenikol.

**Inhibitori protonske pumpe (IPP):**

Omeprazol primjenjen u dozi od 80 mg na dan, istodobno s klopidogrelom ili s razmakom od 12 sati od primjene dvaju lijekova, smanjio je koncentraciju aktivnog metabolita klopidogrela za 45% (udarna doza) i 40% (doza održavanja). Smanjenje je bilo povezano s oslabljenom inhibicijom agregacije trombocita od 39% (udarna doza) i 21% (doza održavanja). Očekuju se i slične interakcije između esomeprazola i klopidogrela.

Podaci prijavljeni i iz opservacijskih i iz kliničkih studija o kliničkim implikacijama ove farmakokinetičke (PK)/farmakodinamičke (PD) interakcije u smislu značajnih kardiovaskularnih događaja nisu konzistentni. Stoga se zbog opreza ne preporučuje istodobna primjena s omeprazolom ili esomeprazolom (vidjeti dio 4.4).

Manje izraženo smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela opaženo je kod primjene pantoprazola i lanzoprazola.

Koncentracija aktivnog metabolita u plazmi bila je smanjena za 20% (udarna doza) i 14% (doza održavanja) tijekom istodobne terapije pantoprazolom u dozi od 80 mg jednom na dan. To je bilo povezano sa smanjenjem prosječne vrijednosti inhibicije agregacije trombocita od 15% odnosno 11%. Ovi rezultati upućuju na to da se klopidogrel može primjenjivati istodobno s pantoprazolom.

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H<sub>2</sub> blokatora (osim cimetidina koji je inhibitor CYP2C19) ili antacida, utječu na antitrombotičnu aktivnost klopidogrela.

**Ostali lijekovi:** Provedene su određene kliničke studije s klopidogrelom i nekim drugim istodobno primjenjivanim lijekovima kako bi se ispitala mogućnost farmakodinamičkih i farmakokinetičkih interakcija. Nisu primijećene klinički značajne farmakodinamičke interakcije pri istodobnoj primjeni klopidogrela i atenolola, odnosno nifedipina, ili klopidogrela i ta dva lijeka zajedno. Nadalje, na farmakodinamičku aktivnost klopidogrela nije značajno utjecala istodobna primjena fenobarbitala ili estrogena.

Farmakokinetika digoksina ili teofilina nije se mijenjala pri istodobnoj primjeni klopidogrela. Antacidi nisu utjecali na opseg apsorpcije klopidogrela.

Podaci iz studije CAPRIE pokazuju da se fenitoin i tolbutamid, koji se metaboliziraju pomoću CYP2C9, mogu sigurno primjenjivati istodobno s klopidogrelom.

Osim prethodno opisanih interakcija sa specifičnim lijekovima, nisu provedena ispitivanja interakcija klopidogrela s nekim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterotrombotskom bolesti. Međutim, bolesnici koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima s klopidogrelom istodobno su primali niz lijekova, među kojima su bili diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti kalcija, lijekovi za snižavanje kolesterola, koronarni vazodilatatori, antidijabetici (uključujući inzulin), antiepileptici te antagonisti glikoproteina IIb/IIIa i nisu primijećene klinički značajne štetne interakcije.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

S obzirom na to da nema dovoljno podataka o primjeni klopidogrela u trudnica, preporučljivo je, kao mjera opreza, ne koristiti klopidogrel za vrijeme trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.).

#### *Dojenje*

Nije poznato izlučuje li se klopidogrel u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se klopidogrel izlučuje u mlijeko. Kao mjera opreza, treba prestati s dojenjem za vrijeme liječenja lijekom Klopidogrel Teva Pharma B.V

#### *Plodnost*

U ispitivanjima na životinjama klopidogrel nije utjecao na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Klopidogrel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### *Sažetak profila sigurnosti primjene*

Sigurnost primjene klopidogrela ispitana je na više od 44 000 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, uključujući više od 12 000 bolesnika koji su lijek primali godinu ili više dana. Sveukupno su, u studiji CAPRIE, podaci za klopidogrel u dozi od 75 mg/dan bili slični podacima za ASK u dozi od 325 mg/dan, bez obzira na dob, spol ili rasu. Klinički značajne nuspojave opažene u studijama CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT i ACTIVE-A opisane su u daljnjem tekstu. Uz iskustvo iz kliničkih ispitivanja, nuspojave su prijavljivane i spontano.

Najčešće prijavljena nuspojava i u kliničkim ispitivanjima i u praćenju nakon stavljanja lijeka u promet je krvarenje, a zabilježeno je najčešće tijekom prvog mjeseca liječenja.

U studiji CAPRIE, u bolesnika koji su liječeni klopidogrelom ili ASK, ukupna incidencija bilo kakvog krvarenja iznosila je 9,3%. Incidencija teških slučajeva bila je slična za klopidogrel i ASK.

U studiji CURE, u kojoj je klopidogrel primjenjivan istodobno s ASK, nije bilo povećanja broja velikih krvarenja tijekom 7 dana nakon ugrađivanja srčane prenosnice u bolesnika koji su lijekove prestali uzimati više od pet dana prije kirurškog zahvata. U bolesnika koji su terapiju nastavili primati i unutar 5 dana do ugrađivanja prenosnice, stopa krvarenja bila je 9,6% za klopidogrel uz ASK, odnosno 6,3% za placebo uz ASK.

U studiji CLARITY, uočeno je ukupno povećanje krvarenja u grupi koja je primala klopidogrel uz ASK u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo uz ASK. Incidencija velikih krvarenja bila je slična u obje skupine. Konzistentni podaci dobiveni su i u podskupinama bolesnika koje su definirane prema početnim karakteristikama i tipu terapije fibrinolitikima ili heparinom.

U studiji COMMIT ukupna stopaocerebralnog velikog krvarenja ili cerebralnog krvarenja bila je niska i slična u obje skupine.

U studiji ACTIVE-A stopa velikih krvarenja bila je veća u skupini klopidogrel + ASK, nego u skupini placebo + ASK (6,7% naspram 4,3%). Velika su krvarenja najčešće bila ekstrakranijalnog porijekla u obje skupine (5,3% u skupini klopidogrel + ASK; 3,5% u skupini placebo + ASK), uglavnom iz probavnog trakta (3,5% naspram 1,8%). U skupini klopidogrel + ASK zabilježen je veći broj intrakranijalnih krvarenja u odnosu na skupinu placebo + ASK (1,4% naspram 0,8%). Nije bilo statistički značajne razlike među skupinama u stopama fatalnih krvarenja (1,1% u skupini klopidogrel + ASK i 0,7% u skupini placebo + ASK) i hemoragijskog moždanog udara (0,8% naspram 0,6%).

#### *Tablični popis nuspojave*

Nuspojave prikupljene u kliničkim studijama kao i nuspojave prijavljene spontano nabrojene su u tablici. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: česte ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje česte ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4.), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, stečena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
Poremećaji imunološkog sustava				serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, križno reaktivna preosjetljivost na lijekove iz skupine tienopiridinima (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4)*
Psihijatrijski poremećaji				halucinacije, konfuznost
Poremećaji živčanog sustava		intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi s fatalnim ishodom), glavobolja, parestezija, omaglica		poremećaj okusa
Poremećaji oka		krvarenje u oku (spojnica, unutrašnjost oka, mrežnica)		
Poremećaji uha i labirinta			vertoglavica	
Krvožilni poremećaji	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	epistaksa			krvarenje u dišnome sustavu (hemoptiza, plućno krvarenje), bronhospazam, intersticijski pneumonitis, eozinofilna pneumonija



Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Poremećaji probavnog sustava	gastro-intestinalno krvarenje, proljev, bol u trbuhu, dispepsija	ulkus želuca i dvanaesnika, gastritis, povraćanje, mučnina, konstipacija, flatulencija	retroperitonealno krvarenje	gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje s fatalnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis), stomatitis
Poremećaji jetre i žuči				akutno zatajenje jetre, hepatitis, poremećaj jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	modrice	osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, erythema multiforme), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvane lijekom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), eritematozni ili ekfolijativni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				mišićnokoštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija		glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu punkcije			vrućica
Pretrage		produljeno vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj trombocita		

\* Podaci se odnose na klopidogrel s učestalosti „nepoznato“.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

#### **4.9 Predoziranje**

Predoziiranje klopidogrelom može produljiti vrijeme krvarenja i naknadno dovesti do komplikacija s krvarenjem.. Ako se primijeti krvarenje, treba razmotriti primjerenu terapiju.

Nije pronađen antidot za farmakološku aktivnost klopidogrela. Ako je potrebno hitno korigirati produljeno vrijeme krvarenja, transfuzija trombocita može smanjiti učinak klopidogrela.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina, ATK oznaka: B01AC04.

#### *Mehanizam djelovanja*

Klopidogrel je predlijek, čiji je jedan metabolit inhibitor agregacije trombocita. Da bi nastao taj aktivni metabolit koji inhibira agregaciju trombocita, klopidogrel se mora metabolizirati pomoću enzima CYP450. Aktivni metabolit klopidogrela selektivno inhibira vezanje adenozin difosfata (ADP) za njegov receptor P2Y<sub>12</sub> na trombocitima te posljedično i ADP-om posredovano aktiviranje kompleksa GPIIb/IIIa, inhibirajući na taj način agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezanja, izloženi trombociti zahvaćeni su ovim učinkom do kraja svog životnog vijeka (oko 7-10 dana), a normalna funkcija trombocita obnavlja se brzinom koja odgovara brzini stvaranja novih trombocita. Također, klopidogrel inhibira agregaciju trombocita induciranu drugim agonistima, pored ADP-a, i to tako što blokira pojačanu aktivaciju trombocita oslobođenim ADP-om.

Budući da se aktivni metabolit klopidogrela stvara pomoću enzima CYP450, od kojih su neki polimorfni ili podložni inhibiciji drugim lijekovima, svi bolesnici neće imati adekvatnu inhibiciju trombocita.

#### *Farmakodinamički učinci*

Ponovljene doze klopidogrela od 75 mg na dan uzrokuju snažnu inhibiciju ADP-om posredovane agregacije trombocita od prvoga dana; to se progresivno pojačava i dostiže stanje dinamičke ravnoteže između dana 3 i dana 7. U stanju dinamičke ravnoteže prosječna opažena razina inhibicije, uz dozu od 75 mg na dan, iznosi između 40% i 60%. Agregacija trombocita i vrijeme krvarenja postupno se vraćaju na početne vrijednosti, obično unutar 5 dana od prekida uzimanja lijeka.

#### *Klinička djelotvornost i sigurnost primjene*

Sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela procijenjena je u 5 dvostrukoslijepih studija koje su uključivale više od 88 000 bolesnika: studija CAPRIE, u kojoj su uspoređivani klopidogrel i ASK, te studije CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A, u kojima je uspoređivano djelovanje klopidogrela u odnosu na placebo, a su obje terapije davane u kombinaciji s ASK i drugom standardnom terapijom.

#### *Nedavni infarkt miokarda (IM), nedavni moždani udar ili utvrđena bolest perifernih arterija*

Studija CAPRIE uključivala je 19 185 bolesnika s aterotrombozom koja se manifestirala kao nedavni infarkt miokarda (<35 dana), nedavni ishemijski moždani udar (između 7 dana i 6 mjeseci) ili utvrđena bolest perifernih arterija (BPA). Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale 75 mg klopidogrela ili 325 mg acetilsalicilatne kiseline na dan te su praćeni od 1 do 3 godine. U podskupini s infarktom miokarda većina je bolesnika prvih nekoliko dana nakon akutnog infarkta miokarda primala ASK.

U usporedbi s ASK, klopidogrel je značajno smanjio incidenciju novih ishemijskih događaja (kombinirani ishod infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara i vaskularne smrti). U analizi ITT (engl. 'intention to treat') zabilježeno je 939 slučajeva u skupini koja je primala klopidogrel, a 1020 u skupini koja je primala ASK (relativno smanjenje rizika, RRR – engl. relative risk reduction = 8,7% [95% CI: 0,2 do 16,4]; p=0,045) što, odgovara broju od dodatnih 10 bolesnika kojima je spriječen novi ishemijski događaj, na svakih 1000 bolesnika liječenih 2 godine [CI: 0 do 20]. Analiza ukupne

smrtnosti, sekundarnog ishoda studije, nije pokazala značajnu razliku između klopidogrela (5,8%) i ASK (6,0%).

U analizi podskupina sačinjenih prema stanju (infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, PAD) najveću su korist od liječenja (postignuta statistička značajnost pri  $p = 0,003$ ) imali bolesnici s bolešću perifernih arterija (BPA), posebno oni koji su u anamnezi imali infarkt miokarda (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2), a manja korist (ne značajno različita od učinka ASK) uočena je u bolesnika s moždanim udarom (RRR = 7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [ $p=0,258$ ]). U bolesnika koji su u studiju uključeni samo zbog nedavnog infarkta miokarda, klopidogrel je bio brojčano slabiji, ali se statistički nije razlikovao od ASK (RRR = -4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [ $p=0,639$ ]). Dodatno, analiza podskupina prema dobi ukazuje da je korist od liječenja klopidogrelom manja u bolesnika iznad 75 godina nego u onih  $\leq 75$  godina.

Kako kliničko ispitivanje CAPRIE nije za cilj imalo procijeniti djelotvornost u pojedinačnim podskupinama, nije jasno jesu li razlike relativnog smanjenja rizika unutar podskupina stvarne ili su slučajan rezultat.

### *Akutni koronarni sindrom*

Studija CURE uključivala je 12 562 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), koji su u zadnja 24 sata imali epizodu boli u prsištu ili simptome ishemije. Kriteriji za uključivanje u studiju bili su promjene u EKG-u povezane s novom ishemijom ili povećane vrijednosti srčanih enzima, ili troponin I ili T barem dva puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale klopidogrel (udarna doza od 300 mg, a nakon toga 75 mg/dan, N=6259) ili placebo (N=6303), oboje u kombinaciji s ASK (75 do 325 mg jedanput na dan) i drugom standardnom terapijom. Bolesnici su lijek primali do jedne godine. U studiji CURE, 823 (6,6%) bolesnika istodobno je primalo antagoniste receptora GPIIb/IIIa. Heparin je primalo više od 90% bolesnika, a na relativni stupanj krvarenja u skupini koja je primala klopidogrel i onoj koja je primala placebo nije značajno utjecalo istodobno liječenje heparinom.

Broj bolesnika koji su doživjeli primarni ishod [kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar] bio je 582 (9,3%) u skupini koja je primala klopidogrel i 719 (11,4%) u skupini koja je primala placebo, uz 20%-tno smanjenje relativnog rizika (95% CI od 10% do 28%;  $p=0,00009$ ) u skupini koja se liječila klopidogrelom (17% smanjenje relativnoga rizika u bolesnika koji su liječeni konzervativno, 29% u bolesnika podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) s ugradnjom stenta ili bez ugradnje stenta i 10% za bolesnike kojima je obavljeno aortokoronarno premoštenje (CABG, engl. *Coronary Artery Bypass Graft*). Novi su kardiovaskularni događaji (primarni ishod) spriječeni, sa smanjenjem relativnoga rizika od 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2) tijekom studijskih razdoblja od 0 do 1 mjesec, 1 do 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 9 mjeseci, odnosno 9 do 12 mjeseci. Tako se, nakon 3 mjeseca, zabilježena korist liječenja kombinacijom klopidogrela + ASK nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i nadalje postojala (vidjeti dio 4.4.).

Primjena klopidogrela u studiji CURE bila je povezana sa smanjenjem potrebe za trombolitičkom terapijom (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) i inhibitorima GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Broj bolesnika koji je doživio koprimarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija) bio je 1035 (16,5%) u skupini koja je primala klopidogrel, a 1187 (18,8%) u skupini koja je primala placebo, što znači smanjenje relativnoga rizika od 14% (95% CI: 6% do 21%,  $p=0,0005$ ) u skupini koja je primala klopidogrel. Na taj učinak najviše je utjecalo statistički značajno smanjenje incidencije infarkta miokarda [287 (4,6%) u skupini koja je primala klopidogrel i 363 (5,8%) u skupini koja je primala placebo]. Nije primijećen učinak na ponovljenu hospitalizaciju zbog nestabilne angine.

Rezultati koji su dobiveni u različitim populacijama (primjerice, nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda, niska do visoka razina rizika, šećerna bolest, potreba revaskularizacije, dob, spol itd.) bili su

sukladni rezultatima primarne analize. U tzv. post-hoc analizi 2.172 bolesnika (17% ukupne CURE populacije) koji su se podvrgli ugradnji stenta (Stent-CURE), podaci su pokazali da je klopidogrel u usporedbi s placebom, pokazao značajno smanjenje relativnog rizika od 26,2% za koprimarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar) kao i značajno smanjenje relativnog rizika od 23,9% za drugi koprimarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija). Osim toga, sigurnosni profil klopidogrela nije u toj podskupini bolesnika izazvao bilo kakvu zabrinutost. Prema tome, rezultati iz te podskupine su u skladu s cjelokupnim rezultatima ispitivanja.

Zabilježena korist liječenja klopidogrelom bila je neovisna o drugoj akutnoj ili dugotrajnoj kardiovaskularnoj terapiji (kao što su: heparin/heparini male molekularne težine, antagonisti GPIIb/IIIa, lijekovi za snižavanje kolesterola, beta blokatori i ACE inhibitori). Djelotvornost klopidogrela nije ovisila o dozi ASK (75 do 325 mg jedanput na dan).

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI), sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela procijenjena je u 2 randomizirane, dvostrukoslijepe, placebo kontrolirane studije, CLARITY i COMMIT.

Ispitivanje CLARITY uključivalo je 3491 bolesnika, koji su unutar 12 sati imali infarkt miokarda s elevacijom ST-spojnice i planirala im se trombolitička terapija. Bolesnici su primali klopidogrel (najprije udarnu dozu od 300 mg, a nakon toga dozu od 75 mg na dan, n=1752) ili placebo (n=1739), oboje u kombinaciji s ASK (150 do 325 mg kao udarna doza nakon čega je slijedila doza od 75 do 162 mg na dan), fibrinolitik i, po potrebi, heparin. Bolesnici su praćeni 30 dana. Primarni ishod bio je pojava okludirane koronarne arterije koja je najvjerojatnije dovela do infarkta miokarda na angiogramu učinjenom prije otpusta, smrt ili ponovljeni infarkt miokarda prije koronarne angiografije. Za bolesnike kojima nije učinjena angiografija primarni ishod bio je smrt ili ponovljeni infarkt miokarda do osmog dana liječenja ili do otpusta iz bolnice. Populacija bolesnika uključivala je 19,7% žena i 29,2% bolesnika  $\geq 65$  godina. Fibrinolitike je primalo 99,7% bolesnika (fibrin-specifični: 68,7%, fibrin-nespecifični: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% beta blokatore, 54,7% ACE inhibitore i 63% statine.

Petnaest posto (15,0%) bolesnika u skupini s klopidogrelom i 21,7% u skupini s placebom dostigli su primarni ishod, što predstavlja apsolutno smanjenje od 6,7% i smanjenje izgleda (engl. *odds reduction*) od 36% u korist klopidogrela (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), većinom povezano sa smanjenjem okluzije arterija povezanih s infarktom. Ovaj učinak bio je dosljedno prisutan u svim prethodno određenim podskupinama koje su uključivale dob i spol bolesnika, lokaciju infarkta i tip primijenjenog fibrinolitika ili heparina.

COMMIT ispitivanje faktorskog dizajna 2x2, uključivalo je 45 852 bolesnika koji su unutar posljednja 24 sata pretrpjeli simptome suspektne na infarkt miokarda, s pratećim abnormalnostima EKG-a (primjerice ST elevacija, ST depresija ili blok lijeve grane snopa). Bolesnici su primali klopidogrel (75 mg na dan, n=22 961) ili placebo (n=22 891), u kombinaciji s ASK (162 mg na dan), u trajanju do 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Uz koprimarni ishod bila je povezana smrt iz bilo kojeg uzroka i prvi ponovljeni infarkt, moždani udar ili smrt. Populacija bolesnika uključivala je 27,8% žena, 58,4% bolesnika  $\geq 60$  godina (26%  $\geq 70$  godina) i 54,5% bolesnika koji su primali fibrinolitike.

Klopidogrel je značajno smanjio relativni rizik od smrti bilo kojeg uzroka za 7% ( $p=0,029$ ) i relativni rizik kombinacije ponovljenog infarkta, moždanog udara ili smrti za 9% ( $p=0,002$ ), što je značilo ukupno smanjenje rizika od 0,5% odnosno 0,9%. Taj učinak je bio dosljedan u odnosu na dob, spol i primjenu fibrinolitika i opažen je unutar 24 sata.

### *Fibrilacija atriya*

Studije ACTIVE-W i ACTIVE-A, zasebna ispitivanja u programu ACTIVE, uključivale su bolesnike s fibrilacijom atriya (FA) koji su imali najmanje jedan faktor rizika za krvožilne događaje. Na osnovi uključujućih kriterija liječnici su bolesnike uključivali u studiju ACTIVE-W ako su bili kandidati za

terapiju antagonistima vitamina K (kao što je varfarin). Studija ACTIVE-A uključivala je bolesnike koji nisu mogli primiti terapiju VKA, zbog toga što nisu bili podobni ili nisu željeli primiti terapiju.

Studija ACTIVE-W pokazala je da je antikoagulantna terapija antagonistima vitamina K učinkovitija nego terapija klopidogrelom i ASK.

Studija ACTIVE-A (n=7554) bila je multicentrična, randomizirana, dvostrukoslijepa, placebom kontrolirana studija u kojoj je uspoređivan učinak klopidogrela u dozi od 75 mg/dnevno uz ASK (n=3772) u odnosu na placebo uz ASK (n=3782). Preporučena doza ASK iznosila je 75 do 100 mg/dnevno. Bolesnici su bili liječeni do 5 godina.

Bolesnici randomizirani u programu ACTIVE imali su dokumentiranu fibrilaciju atriya (FA), tj. ili permanentnu FA ili najmanje 2 epizode intermitentne FA u zadnjih 6 mjeseci te su imali najmanje jedan od sljedećih faktora rizika: dob  $\geq 75$  godina ili 55 do 74 godine te ili dijabetes koji zahtijeva terapiju lijekovima ili dokumentirani prethodni infarkt miokarda ili dokumentiranu bolest koronarnih arterija; ako su primali terapiju za sistemsku hipertenziju; prethodni moždani udar, prolazni ishemijski napadaj (TIA) ili ne-CNS sistemska embolija; disfunkcija lijevog ventrikula s ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula  $< 45\%$  ili dokumentirana periferna vaskularna bolest. Srednja vrijednost CHADS<sub>2</sub> iznosila je 2,0 (raspon 0-6).

Glavni kriterij za isključivanje bolesnika bili su dokumentirani peptički ulkus unutar zadnjih 6 mjeseci, prethodno intracerebralno krvarenje, značajna trombocitopenija (broj trombocita  $< 50 \times 10^9/l$ ), potreba za klopidogrelom ili oralnim antikoagulantima ili netolerancija prema bilo kojoj od dvije djelatne tvari.

73% bolesnika uključenih u studiju ACTIVE-A nisu bili sposobni uzimati terapiju VKA prema procjeni liječnika, zbog nemogućnosti praćenja INR (*International Normalised Ratio*), zbog sklonosti padanju ili traumatskim ozljedama glave ili zbog specifičnog rizika od krvarenja; za 26% bolesnika odluka liječnika bila je temeljena na nevoljnosti bolesnika za uzimanje terapije VKA.

Populacija bolesnika uključivala je 41,8% žena. Prosječna dob iznosila je 71 godinu, uz 41,6% bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina. Ukupno 23,0% bolesnika primalo je antiaritmike, 52,1% beta blokatore, 54,6% ACE inhibitore te 25,4% statine.

Broj bolesnika koji su dostigli primarni ishod (vrijeme do prve pojave moždanog udara, infarkta miokarda, ne-CNS sistemske embolije ili smrti od vaskularnog uzroka) bio je 832 (22,1%) u skupini liječenoj klopidogrelom + ASK te 924 (24,4%) u skupini placebo + ASK (relativno smanjenje rizika od 11,1%; 95% CI od 2,4% do 19,1%;  $p=0,013$ ), primarno zbog velikog smanjenja incidencije moždanih udara. Moždani udar doživjelo je 296 (7,8%) bolesnika koji su primali klopidogrel + ASK te 408 (10,8%) bolesnika koji su primali placebo + ASK (relativno smanjenje rizika od 28,4%; 95% CI, 16,8% do 38,3%;  $p=0,00001$ ).

#### *Pedijatrijska populacija*

U studiji s postupnim povećanjem doze u 86 novorođenčadi ili dojenčadi u dobi do najviše 24 mjeseca te s rizikom od tromboze (PICOLO), procijenjen je učinak klopidogrela u konsektivnim dozama od 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg u novorođenčadi i dojenčadi te u dozi od 0,15 mg/kg samo u novorođenčadi. S dozom od 0,2 mg/kg postignut je prosječni postotak inhibicije od 49,3% (5  $\mu$ M ADP-om inducirane agregacije trombocita), što je usporedivo s postotkom u odraslih koji uzimaju klopidogrel u dozi od 75 mg/dnevno.

U randomiziranoj, dvostrukoslijepoj studiji s paralelnim skupinama (CLARINET), 906 pedijatrijskih bolesnika (novorođenčad i dojenčad) s cijanotičnom kongenitalnom bolešću srca ublaženom sistemsko-plućnim arterijskim šantom, randomizirano je u skupinu koja je primala klopidogrel u dozi od 0,2 mg/kg (n=467) ili placebo (n=439) zajedno s istodobnom popratnom terapijom sve do drugog operativnog zahvata. Prosječno vrijeme između ugradnje šanta te prve primjene lijeka iz studije bilo je 20 dana. Približno 88% bolesnika istodobno je primalo ASK (u rasponu od 1 do 23 mg/kg/dnevno).

Nije bilo značajne razlike među skupinama u primarnom kompozitnom ishodu koji se odnosi na smrt, trombozu šanta ili kardiološku intervenciju prije 120-og dana starosti nakon događaja za koji se smatra da je trombološke prirode (89 [19,1%] za klopidogrel skupinu i 90 [20,5%] za placebo skupinu) (vidjeti dio 4.2). Krvarenje je bilo najčešće prijavljena nuspojava u klopidogrel i placebo skupini, međutim, nije bilo značajne razlike u učestalosti krvarenja među skupinama. U dugotrajnoj nastavnoj studiji o sigurnosti primjene, 26 bolesnika koji su još uvijek imali šant nakon godinu dana starosti, primali su klopidogrel do 18 mjeseci starosti. Nisu primijećeni problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka tijekom ove dugotrajne nastavne studije.

Studije CLARINET i PICOLO provedene su korištenjem konstituirane otopine klopidogrela. U relativnoj studiji bioraspodivnosti lijeka u odraslih, konstituirana otopina klopidogrela pokazala je sličan raspon i neznatno veću brzinu apsorpcije glavnog cirkulirajućeg (inaktivnog) metabolita u usporedbi s tabletom.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### *Apsorpcija*

Nakon jednokratne i ponovljenih oralnih doza od 75 mg na dan, klopidogrel se brzo apsorbira. Srednje vršne razine nepromijenjenog klopidogrela u plazmi (oko 2,2 - 2,5 ng/ml nakon jednokratne oralne doze od 75 mg), postižu se otprilike 45 minuta nakon uzimanja lijeka. Apsorpcija iznosi najmanje 50%, na temelju izlučivanja metabolita klopidogrela putem mokraće.

### *Distribucija*

Klopidogrel i glavni cirkulirajući (neaktivni) metabolit reverzibilno se *in vitro* vežu za proteine u ljudskoj plazmi (98% odnosno 94%). Vežanje nije zasićeno *in vitro* u širokom rasponu koncentracija.

### *Biotransformacija*

Klopidogrel se najvećim dijelom metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopidogrel se metabolizira kroz dva glavna metabolička puta: jednim posredovanim esterazom, koji dovodi do hidrolize u neaktivni derivat karboksilne kiseline (koji čini 85% cirkulirajućih metabolita) i drugim posredovanim višestrukim enzimima skupine citokroma P450. Klopidogrel se prvo metabolizira u intermedijarni metabolit 2-okso-klopidogrel. Naknadni metabolizam 2-okso-klopidogrela rezultira nastajanjem aktivnog metabolita, tiolnog derivata klopidogrela. Ovaj metabolički put u *in vitro* uvjetima posredovan je enzimima CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, i CYP2B6. Aktivni tiolni metabolit, koji je izoliran *in vitro*, brzo se i ireverzibilno veže na receptore na trombocitima i time inhibira agregaciju trombocita.

$C_{max}$  aktivnog metabolita je dvostruko veći nakon jednokratne udarne doze od 300 mg klopidogrela, nego nakon uzimanja doze održavanja od 75 mg tijekom četiri dana.  $C_{max}$  postiže se otprilike 30 do 60 minuta nakon doziranja.

### *Eliminacija*

Nakon oralne doze klopidogrela obilježenog s  $^{14}C$  u ljudi, približno 50% doze izlučilo se u mokraću, a približno 46% u stolicu u intervalu od 120 sati nakon doziranja. Nakon jednokratne oralne primjene klopidogrela u dozi od 75 mg, poluvijek klopidogrela iznosio je otprilike 6 sati. Poluvijek eliminacije glavnog cirkulirajućeg (neaktivnog) metabolita iznosio je 8 sati nakon jednokratne i ponovljene primjene.

### *Farmakogenetika*

CYP2C19 je uključen u formiranje aktivnog metabolita i 2-okso-klopidogrel intermedijarnog metabolita. Farmakokinetika i antitrombocitni učinak aktivnog metabolita klopidogrela, mjereni u *ex vivo* testovima agregacije trombocita, razlikuju se ovisno o genotipu CYP2C19.

CYP2C19\*1 alel odgovara potpuno funkcionalnom metabolizmu, dok su CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 aleli nefunkcionalni. CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 aleli čine većinu alela sa smanjenom funkcijom u slabih metabolizatora u bijelaca (85%) i Azijata (99%). Ostali aleli povezani sa odsutnim ili smanjenim metabolizmom uključuju CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 i \*8, ali oni su manje zastupljeni. Bolesnici sa

statusom slabih metabolizatora imaju 2 nefunkcionalna alela kako je definirano gore. Učestalost genotipova slabih CYP2C19 metabolizatora prema objavljenim podacima iznosi otprilike 2% za bijelce, 4% za crnce i 14% za Kineze. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

U križnoj studiji na 40 zdravih osoba, po 10 iz svake skupine CYP2C19 metabolizatora (ultrabrzi, brzi, umjereni i slabi), procijenjen je farmakokinetički i antitrombocitni odgovor primjenom doze od 300 mg, nakon čega je uslijedila doza od 75 mg/dan, te primjenom doze od 600 mg, nakon čega je uslijedila doza od 150 mg/dan, u trajanju od ukupno 5 dana (stanje dinamičke ravnoteže). Nisu opažene značajne razlike u izloženosti aktivnom metabolitu i prosječnoj vrijednosti inhibicije agregacije trombocita (IAT) između ultrabrzih, brzih i umjerenih metabolizatora. U slabih metabolizatora, izloženost aktivnom metabolitu bila je smanjena za 63-71% u usporedbi s brzim metabolizatorima. Nakon režima doziranja od 300 mg/75 mg, antitrombocitni odgovor smanjen je u slabih metabolizatora sa srednjom vrijednosti IAT (5  $\mu$ M ADP) od 24% (nakon 24 sata) te 37% (na dan 5), u usporedbi s vrijednostima IAT-e od 39% (24 sata) i 58% (dan 5) u brzih metabolizatora te 37% (24 sata) i 60% (dan 5) u umjerenih metabolizatora. Kad su slabi metabolizatori primili dozu od 600 mg/150 mg, izloženost aktivnom metabolitu bila je veća nego kod režima doziranja od 300 mg/75 mg. Dodatno, vrijednost IAT iznosila je 32% (24 sata) i 61% (dan 5), što je više nego u slabih metabolizatora koji su primali režim doziranja od 300 mg/75 mg i slično je ostalim skupinama CYP2C19 metabolizatora koje su primale doze od 300 mg/75 mg. U kliničkim studijama nije utvrđen odgovarajući režim doziranja za ovu populaciju bolesnika.

U skladu s gore navedenim rezultatima, metaanaliza, koja je uključivala 6 studija sa 335 osoba liječenih klopidogetrom u stanju dinamičke ravnoteže, pokazala je da je izloženost aktivnom metabolitu smanjena za 28% u umjerenih metabolizatora te 72% u slabih metabolizatora, dok je inhibicija agregacije trombocita (5  $\mu$ M ADP) smanjena, uz razlikame u vrijednosti IAT-e od 5,9%, odnosno 21,4%, u usporedbi s brzim metabolizatorima.

Utjecaj CYP2C19 genotipa na kliničke ishode u bolesnika liječenih klopidogetrom nije procijenjen u prospektivnim, randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima. Međutim, postoji veći broj retrospektivnih analiza za procjenu ovog učinka u bolesnika liječenih klopidogetrom, a za koje postoje rezultati genotipizacije: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) te ACTIVE-A (n=601), kao i određeni broj objavljenih kohortnih kliničkih studija.

U studiji TRITON-TIMI 38 i 3 kohortne studije (Collet, Sibbing, Giusti), stopa kardiovaskularnih događaja (smrt, infarkt miokarda i moždani udar) ili tromboze stenta bila je veća u kombiniranoj skupini bolesnika sa statusom umjerenih ili slabih metabolizatora nego u brzih metabolizatora.

U studiji CHARISMA i jednoj kohortnoj studiji (Simon), povećana stopa događaja bila je zapažena samo u slabih metabolizatora, u usporedbi s brzim metabolizatorima.

U studijama CURE, CLARITY, ACTIVE-A i jednoj od kohortnih studija (Trenk), nije uočena povećana stopa događaja temeljena na metabolizatorskom statusu.

Niti jedna od ovih analiza nije bila odgovarajuće veličine kako bi se otkrile moguće razlike u ishodu u slabih metabolizatora.

### Posebne populacije

Farmakokinetika aktivnog metabolita klopidogetra nije poznata za sljedeće posebne skupine bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nakon ponovljenih doza od 75 mg klopidogetra na dan, inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je niža (25%) u ispitanika s teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina od 5 do 15 ml/min) nego u zdravih ispitanika, iako je produljenje vremena krvarenja bilo slično onom

zabilježenom u zdravih bolesnika koji su primali 75 mg klopidogrela na dan. Osim toga, klinička podnošljivost bila je dobra u svih bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nakon ponovljenih dnevnih doza klopidogrela od 75 mg tijekom deset dana, u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je slična u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Srednje produljenje vremena krvarenja također je bilo slično u obje skupine.

#### *Rasa*

Prevalencija CYP2C19 alela koji rezultiraju umjerenim i slabim CYP2C19 metabolizmom razlikuje se prema rasi/etničkoj skupini (vidjeti dio "Farmakogenetika"). U literaturi su dostupni ograničeni podaci za procjenu kliničke implikacije genotipizacije ovog CYP enzima na ishode kliničkih događaja u azijskoj populaciji.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Tijekom nekliničkih ispitivanja na štakorima i babunima, najčešće zabilježeni učinci bile su promjene na jetri. One su se javljale pri dozama koje su bile barem 25 puta veće od izloženosti u bolesnika koji su primali kliničku dozu od 75 mg klopidogrela na dan i bile su posljedice učinka na jetrene metaboličke enzime. Učinak na jetrene metaboličke enzime nije primijećen u ljudi koji su primali terapijske doze klopidogrela.

Pri vrlo visokim dozama, također je zabilježena slaba želučana podnošljivost klopidogrela (gastritis, erozije želuca i/ili povraćanje) u štakora i babuna.

Nije bilo dokaza o karcinogenim učincima kad se klopidogrel davao miševima 78 tjedana i štakorima 104 tjedna u dozama do 77 mg/kg na dan (što predstavlja barem 25 puta veću izloženost nego u ljudi koji primaju kliničku dozu od 75 mg/dan).

Klopidogrel je testiran u mnogim genotoksičnim studijama *in vivo* i *in vitro* i nije pokazao genotoksičnu aktivnost.

Klopidogrel nije imao štetnih učinaka na fertilitet muških i ženskih štakora i nije pokazao teratogene učinke na štakorima i kunićima. Kad se davao ženkama štakora u vrijeme dojenja, klopidogrel je izazivao neznatno kašnjenje u razviku mladunčadi. Specifične farmakokinetičke studije provedene s radioaktivno označenim klopidogrelom pokazale su da se izvorna tvar ili njezini metaboliti izlučuju u mlijeko. Stoga se ne može isključiti izravni (slaba toksičnost) ili neizravni (loš okus) učinak.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra tablete*

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
hidroksipropil celuloza (E463)  
krospovidon (tip A)  
ricinusovo ulje, hidrogenirano  
natrijev laurilsulfat

#### *Film-ovojnica*

laktoza hidrat  
hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 4000



željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
Indigo carmine aluminium lake (E132)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

24 mjeseca.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) u primjeni je:

- Bočica sa 30 tableta: 30 dana
  - Bočica sa 100 tableta: 100 dana
- Sve tablete preostale na kraju tog razdoblja treba baciti.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminijski blisteri s odvojom folijom djeljivi na jedinične doze, aluminijski perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze i bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) i polipropilenskim zatvaračem ili polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i silika gelom kao sredstvom za sušenje.

- Blisteri s odvojom folijom djeljivi na jedinične doze koji sadržavaju 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ili 100x1 filmom obloženih tableta.
- Blisteri djeljivi na jedinične doze koji sadržavaju 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ili 100x1 filmom obloženih tableta.
- Bočice koje sadržavaju 30 ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/649/001-016

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

16.6.2011.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

<DD mjesec GGGG>

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

Lijek više nije odobren

**DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Lijek više nije odobren

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road, Hampden Park  
Eastbourne  
BN22 9AG East Sussex  
Ujedinjena Kraljevina

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
Francuska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I DJELOTVORNU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

Lijek više nije odobren

**A. OZNAČAVANJE**

Lijek više nije odobren

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VANJSKO PAKIRANJE blistera s odvojjivom folijom (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ili 100x1 filmom obloženih tableta)**

### 1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel Teva Pharma B.V mg filmom obložene tablete  
klopidogrel

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelbromida)

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

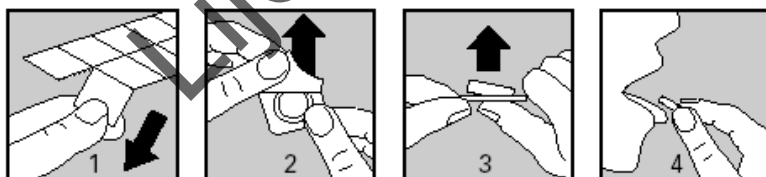
Također sadrži laktozu i hidrogenirano ricinusovo ulje. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 x1 filmom obloženih tableta  
28 x1 filmom obloženih tableta  
30 x1 filmom obloženih tableta  
50x1 filmom obloženih tableta  
84 x1 filmom obložene tablete  
90 x1 filmom obloženih tableta  
100 x1 filmom obloženih tableta

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.



1. Laganim potezom uzduž perforacije odvojiti jediničnu dozu od ostatka blistera.
2. Pažljivo odlijepiti stražnju stranu folije.
3. Istisnuti tabletu.
4. Staviti tabletu u usta i progutati s vodom ili nekom drugom tekućinom.

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg



**PODACI KOJE NAJMANJE MORA SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**(BLISTER 14 x1, 28 x1,30x1, 50x1, 84 x1, 90x1 ili 100x1 filmom obloženih tableta)**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva Pharma B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. DRUGO**

Lijek više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE blistera (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ili 100x1 filmom obloženih tableta)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmom obloženih tableta  
klopidogrel

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadržava 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelbromida)

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadržava i laktozu i hidrogenirano ricinusovo ulje. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14x1 filmom obloženih tableta  
28x1 filmom obloženih tableta  
30x1 filmom obloženih tableta  
50x1 filmom obloženih tableta  
84x1 filmom obloženih tableta  
90x1 filmom obloženih tableta  
100x1 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Lijek više nije odobren

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER (14x1, 28x1, 30 x1, 50x1, 90 x1 ili 100 x1 filmom obloženih tableta)**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva Pharma B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. DRUGO**

Lijek više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE bočica (30 ili 100 filmom obloženih tableta)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Klopidogrel Teva 75 mg filmom obložene tablete  
klopidogrel

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadržava 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelbromida)

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži laktozu i hidrogenirano ricinusovo ulje. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta  
100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Bočica od polietilena visoke gustoće s 30 tableta:  
Baciti 30 dana nakon prvog otvaranja bočice.

Bočica od polietilena visoke gustoće sa 100 tableta:  
Baciti 100 dana nakon prvog otvaranja bočice.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Lijek više nije odobren

**PODACI KOJE NAJMANJE MORA SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI (30 ili 100 filmom obloženih tableta)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmom obložene tablete  
klopidogrel  
Za primjenu kroz usta

**2. NAČIN PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Bočica od polietilena visoke gustoće s 30 tableta:  
Baciti 30 dana nakon prvog otvaranja bočice.

Bočica od polietilena visoke gustoće sa 100 tableta:  
Baciti 100 dana nakon prvog otvaranja bočice

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

30 filmom obloženih tableta  
100 filmom obloženih tableta

**6. DRUGO**

**B. UPUTA O LIJEKU**

Lijek više nije odobren



## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

### Klopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmom obložene tablete klopidogrel

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Klopidogrel Teva Pharma B.V. i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Klopidogrel Teva Pharma B.V.
3. Kako uzimati Klopidogrel Teva Pharma B.V.
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Klopidogrel Teva Pharma B.V.
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Klopidogrel Teva Pharma B.V. i za što se koristi

Klopidogrel Teva Pharma B.V. sadrži klopidogrel i pripada skupini lijekova koji se nazivaju „inhibitori agregacije trombocita“. Lijek djeluje sprječavajući nakupljanje određenih čestica u krvi („trombocita“) i time stvaranje krvnih ugrušaka koji mogu blokirati dotok krvi do važnih organa, pa tako i mozga i srca.

Ako imate zadebljanje arterija („aterosklerozu“), rizik od stvaranja krvnih ugrušaka u krvnim žilama je povećan. U odraslih Klopidogrel Teva Pharma B.V. smanjuje rizik od stvaranja krvnih ugrušaka te time smanjuje rizik od pojave ozbiljnih stanja, poput infarkta i moždanog udara.

Klopidogrel Teva Pharma B.V. Vam je propisan jer:

- imate otvrdnuće arterija te ste nedavno imali srčani udar, moždani udar ili poremećaj koji se zove bolest perifernih arterija (bolesti krvnih žila, osim onih u mozgu i srcu).
- ste imali teški oblik boli u prsištu, poznat pod nazivom „nestabilna angina“ ili „infarkt miokarda“ (srčani udar). Za liječenje tog stanja liječnik Vam može ugraditi stent (potpornicu) u začepljenu ili suženu arteriju da bi ponovno uspostavio učinkovit protok krvi. Liječnik će Vam propisati i acetilsalicilatnu kiselinu (tvar koju sadržavaju mnogi lijekovi za ublažavanje boli i snižavanje povišene temperature, kao i oni za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka).
- imate nepravilne otkucaje srca, stanje koje se zove „fibrilacija atrijska“, a ne možete uzimati lijekove poznate kao „oralni antikoagulansi“ (antagonisti vitamina K), koji sprječavaju stvaranje novih ugrušaka te rast postojećih ugrušaka. Trebalo Vam je biti rečeno da su za ovo stanje „oralni antikoagulansi“ učinkovitiji od acetilsalicilatne kiseline ili kombinirane primjene lijeka Klopidogrel Teva Pharma B.V. i acetilsalicilatne kiseline. Liječnik Vam treba propisati Klopidogrel Teva Pharma B.V. i acetilsalicilatnu kiselinu ako ne možete uzimati oralne antikoagulanse te nemate rizik od velikog krvarenja.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Klopidogrel Teva Pharma B.V.

**Nemojte uzimati Klopidogrel Teva Pharma B.V.:**

- ako ste alergični (preosjetljivi) na klopidogrel ili na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako patite od teške bolesti jetre.
- ako bolujete od neke druge bolesti koja izaziva krvarenje, primjerice, čira na želucu ili krvarenje u mozgu.

Ako mislite da se bilo što od navedenog odnosi na Vas, ili niste sigurni, obratite se svom liječniku prije uzimanja lijeka Klopidogrel Teva Pharma B.V.

### Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što počnete uzimati ovaj lijek, obavijestite svojega liječnika:

- ako imate povišen rizik od krvarenja, primjerice:
  - nedavno ste pretrpjeli teške ozljede
  - nedavno ste bili na operaciji ili imate zakazanu operaciju (uključujući i stomatološku operaciju)
  - imate neki krvni poremećaj zbog kojeg postoji veća vjerojatnost od pojave unutarnjeg krvarenja (krvarenja unutar tijela)
  - bolujete od neke druge bolesti zbog koje postoji veća vjerojatnost od pojave unutarnjeg krvarenja (npr. čira na želucu ili unutarnjih ozljeda oka)
- Ako ste imali krvni ugrušak u arteriji u mozgu (ishemijski moždani udar) koji se pojavio unutar posljednjih sedam dana.
- Ako imate bolest jetre ili bubrega.
- Ako ste imali alergiju ili reakciju na bilo koji lijek koji ste koristili za liječenje Vaše bolesti.

Dok uzimate Klopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Obavijestite svog liječnika ako planirate kirurški zahvat (uključujući stomatološke zahvate).
- Također, odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi medicinsko stanje (koje se naziva trombotična trombocitopenična purpura) sa simptomima koji uključuju promijenjeno ponašanje, glavobolje, komu, poremećaje vida, epileptičke napadaje, zatajenje bubrega, vrućicu, iscrpljenost, slabost ili krvarenje u želucu, crijevima ili koži (uključujući male crvene točkice ili područja većih modrica) (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").
- Ako se porežete ili ozlijedite, možda će biti potrebno više vremena da se krvarenje zaustavi. To je povezano s načinom na koji lijek djeluje jer sprječava mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka. Za manje posjekotine ili ozljede, kao što su, primjerice, porezotine nastale tijekom brijanja, ne trebate se zabrinjavati. Ako ste ipak zabrinuti zbog krvarenja, odmah obavijestite svog liječnika (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").
- Vaš liječnik će možda odrediti da Vam se naprave pretrage krvi.

### Djeca i adolescenti

Nemojte dati ovaj lijek djeci jer ne djeluje..

### Drugi lijekovi i Klopidogrel Teva Pharma B.V

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako uzimate ili ste nedavno uzimali neki od sljedećih lijekova:

- oralne antikoagulanse (lijekove koji zaustavljaju zgrušavanje krvi) poput varfarina. Ne preporuča se njihova primjena s lijekom Klopidogrel Teva Pharma B.V.
- inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (lijekove za zaustavljanje zgrušavanja krvi), primjerice abciximab, eptifibatid ili tirofiban
- heparin (lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi),
- lijekove za razgradnju krvnih ugrušaka (npr. alteplazu i streptokinazu),
- nesteroidne protuupalne lijekove, koji se obično primjenjuju za liječenje bolnih i/ili-upalnih stanja mišića ili zglobova, primjerice ibuprofen, diklofenak i meloksikam,
- omeprazol, esomeprazol ili cimetidin, lijekove za ublažavanje želučanih tegoba,

- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin ili kloramfenikol, lijekove za liječenje bakterijskih i gljivičnih infekcija,
- fluoksetin, fluvoksamin ili moklobemid, lijekove za liječenje depresije,
- karbamazepin ili okskarbazepin, lijekove za liječenje nekih oblika epilepsije,
- tiklopidin ili druge antitrombotične lijekove
- selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (uključujući, ali ne ograničeno na fluoksetin i fluvoksamin), lijekove koji se obično koriste za liječenje depresije,
- moklobemid, lijek za liječenje depresije.
- 

Istovremena primjena ovih lijekova s lijekom Klopidogrel Teva Pharma B.V. mogla bi povećati rizik od krvarenja.

Ako ste imali jaku bol u prsištu (nestabilna angina ili srčani udar), liječnik Vam može propisati klopidogrel u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom, tvari za ublažavanje boli i snižavanje temperature. Povremeno uzimanje acetilsalicilatne kiseline (ne više od 1000 mg u 24 sata) općenito ne izaziva probleme, ali o produljenom uzimanju u drugim okolnostima morate razgovarati s liječnikom.

#### **Klopidogrel Teva Pharma B.V. s hranom i pićem**

Klopidogrel Teva Pharma B.V. može se uzimati s obrokom ili bez obroka.

#### **Trudnoća i dojenje**

Ne preporučuje se uzimanje ovog lijeka za vrijeme trudnoće.

Ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego što počnete uzimati Klopidogrel Teva Pharma B.V. Ako zatrudnite za vrijeme uzimanja lijeka Klopidogrel Teva Pharma B.V., odmah se posavjetujte s liječnikom jer nije preporučeno uzimati klopidogrel za vrijeme trudnoće.

Ovaj se lijek ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Ako dojite ili planirate dobiti, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete bilo koji lijek.

#### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Klopidogrel Teva Pharma B.V. ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

#### **Klopidogrel Teva Pharma B.V. sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite mu se prije uzimanja ovog lijeka.

#### **Klopidogrel Teva Pharma B.V. hidrogenirano ricinusovo ulje**

To može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

### **3. Kako uzimati Klopidogrel teva Pharma B.V.**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta od 75 mg jednom na dan. Tabletu treba progutati s vodom ili nekom drugom tekućinom. Lijek trebate uzimati redovno i to svaki dan u isto vrijeme. Lijek možete uzeti s jelom ili neovisno od jela.

Ako ste imali jake bolove u prsištu (nestabilna angina ili srčani udar), liječnik Vam na početku liječenja može jednokratno dati 300 mg lijeka Klopidogrel Teva Pharma B.V. Nakon toga uobičajena doza lijeka Klopidogrel Teva Pharma B.V. je jedna tableta od 75 mg na dan.

Klopidogrel Teva Pharma B.V. trebate uzimati sve dok Vam ga liječnik propisuje.

**Ako uzmete više Klopidogrel Teva Pharma B.V. nego što ste trebali**

Ako ste Vi (ili netko drugi) progutali više tableta odjednom, odnosno ako mislite da je dijete progutalo ijednu tabletu, odmah se uputite u najbliži odjel hitne medicinske pomoći ili javite svojem liječniku. Preoziranje bi moglo povećati rizik od krvarenja. Ponesite ovu uputu, preostale tablete i pakovanje lijeka kako bi liječnici u bolnici ili Vaš liječnik znali koliko ste tableta progutali.

**Ako ste zaboravili uzeti Klopidogrel Teva Pharma B.V.**

Ako zaboravite uzeti jednu dozu lijeka Klopidogrel Teva Pharma B.V., ali se toga sjetite u roku od 12 sati, odmah uzmite tabletu, a sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme.

Ako zaboravite uzeti jednu dozu lijeka Klopidogrel Teva Pharma B.V., ali se ne sjetite unutar 12 sati od propuštene doze, preskočite zaboravljenu dozu i uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili onu koju ste zaboravili.

**Ako prestanete uzimati Klopidogrel Teva Pharma B.V.**

Ne prekidajte liječenje ako o tome niste prethodno razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Ako primijetite neki od sljedećih simptoma, odmah se javite svom liječniku:

- vrućicu, znakove infekcije (npr. upalu grla), blijedu kožu ili jači umor; ti simptomi mogu biti posljedica rijetkog smanjenja broja nekih krvnih stanica;
- promijenjeno ponašanje, glavobolje, komu, poremećaje vida, epileptičke napadaje, zatajenje bubrega, vrućicu, izrazit umor, slabost ili krvarenje u želucu, crijevima ili koži (uključujući manje crvene točkice ili područja većih modrica). Ti simptomi mogu upućivati na ozbiljnu bolest koja se zove trombotična trombocitopenična purpura (rijedak poremećaj zgrušavanja krvi koji uzrokuje stvaranje višestrukih krvnih ugrušaka u tijelu)
- znakove oštećenja funkcije jetre kao što su žuta boja kože i bjeloočnica (žutica), bez obzira na to jesu li povezani s krvarenjem koje se pojavljuje kao crvene točkice ispod kože i/ili zbnjenošću ili nisu (vidjeti dio 2 "Upozorenja i mjere opreza")
- oticanje u ustima ili kožne poremećaje kao što su osip i svrbež te mjehurići na koži; ovi simptomi mogu biti znakovi alergijske reakcije.

#### Krvarenje

Najčešća nuspojava (javlja se kod 1 do 10 na 100 korisnika) zabilježena kod lijekova koji sadržavaju klopidogrel jest krvarenje. Krvarenje se može pojaviti u obliku krvarenja u želucu ili crijevima, modrica, hematoma (neuobičajeno krvarenje ili modrica ispod kože), krvarenja iz nosa ili krvi u mokraći. U manjem su broju slučajeva zabilježena i krvarenja u oku, glavi, trbušnoj šupljini, plućima ili zglobovima.

Ako se porežete ili ozlijedite, može trajati nešto dulje nego obično da krvarenje prestane. To je povezano s načinom na koji lijek djeluje. Ne morate biti zabrinuti zbog manjih posjekotina ili ozljeda (primjerice onih nastalih tijekom brijanja). Ako, međutim, ipak imate neke sumnje, krvarenje se pojača ili se javi neuobičajeno krvarenje iz nekih dijelova tijela, odmah se javite svom liječniku (vidjeti dio 2 "Upozorenja i mjere opreza").

Zabilježene su sljedeće nuspojave.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- modrice, hematomi (neuobičajeno krvarenje ispod površine kože), krvarenje iz nosa, krvarenje u želucu ili crijevima, pojačano krvarenje na mjestu punkcije
- proljev, bol u truhu, loša probava ili žgaravica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- glavobolja i omaglica
- dulje krvarenje, krvarenje u glavi, krvarenje u oku, krv u urinu i/ili purpura (crvene mrlje na koži uzrokovane krvarenjem ispod površine kože)
- Osip, svrbež, poremećaj osjeta dodira
- Ulkus želuca i tankog crijeva, povraćanje, mučnina, zatvor, nadutost (vjetрови) i upala želuca koja uzrokuje mučninu, gubitak apetita i neugodu nakon jela
- smanjen broj trombocita, što povećava vjerojatnost krvarenja ili stvaranja modrica
- krvni poremećaji, uključujući smanjen broj bijelih krvnih stanica, što povećava vjerojatnost obolijevanja od infekcija.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- smanjen broj određenih bijelih krvnih stanica, što povećava rizik od infekcija (neutropenija)
- Vrtoglavica (omaglica popraćena osjećajem vrtnje)
- krvarenje u trbušnoj šupljini

Vrlo rijetke nuspojave (may affect up to 1 in 10,000 people):

- ozbiljna bolest koja se zove trombotična trombocitopenična purpura (rijedak poremećaj zgrušavanja krvi koji uzrokuje stvaranje višestrukih krvnih ugrušaka u tijelu). Simptomi mogu uključivati promijenjeno ponašanje, glavobolje, komu, poremećaje vida, epileptičke napadaje, zatajenje bubrega, vrućicu, izrazit umor, slabost ili krvarenje u želucu, crijevima ili koži (uključujući manje crvene točkice po koži ili veće modrice)
- izrazit pad broja crvenih krvnih stanica koji povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica kao i rizik od infekcija te uzrokuje bljedilo i jaki umor
- generalizirane alergijske reakcije (primjerice, sveukupni osjećaj vrućine s iznenadnom općom nelagodom do nesvestice); teškoće s disanjem, oticanje ili upala u usnoj šupljini, kožne alergijske reakcije, mjehuri na koži
- zbunjenost ili halucinacije
- poremećaj okusa
- upala sluznice usne šupljine (stomatitis)
- upala krvnih žila, pad krvnog tlaka
- žuta boja kože i bjeloočnica (žutica)
- krvarenje u plućima, grlu, želucu ili crijevima, trbušnoj šupljini ili zglobovima
- krvarenje postoperativnih rana ili neko drugo ozbiljno krvarenje
- jaka bol u truhu s bolovima u leđima ili bez njih, bol u zglobovima i mišićima
- proljev
- vrućica
- promjene u koncentracijama određenih tvari u krvi ili urinu koje se mogu otkriti pretragama krvi ili urina.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati Klopidogrel Teva Pharma B.V.**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, bočici ili blisteru nakon oznake "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

*Bočice od polietilena visoke gustoće s 30 tableta:*

Baciti sve tablete preostale 30 dana nakon prvog otvaranja bočice.

*Bočice od polietilena visoke gustoće sa 100 tableta:*

Baciti sve tablete preostale 100 dana nakon prvog otvaranja bočice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Klopido~~g~~rel Teva Pharma B.V. sadrži

Djelatna tvar je klopido~~g~~rel. Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopido~~g~~rela (u obliku klopido~~g~~relbromida).

Pomoćne tvari u jezgri tablete su (vidjeti dio 2 " Klopido~~g~~rel Teva Pharma B.V. sadrži laktozu i Klopido~~g~~rel Teva Pharma B.V. hidrogenirano ricinusovo ulje) laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza (E463), krosповidon (tip A), hidrogenirano ricinusovo ulje i natrijev laurilsulfat, te u ovojnici tablete: laktoza hidrat, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 4000, crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172) i indigo carmine aluminium lake (E132)

### Kako Klopido~~g~~rel Teva Pharma B.V. izgleda i sadržaj pakiranja

- Filmom obložene tablete su svijetlo ružičaste do ružičaste filmom obložene tablete u obliku kapsula, s utisnutom oznakom "C75" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.
- Klopido~~g~~rel Teva Pharma B.V. dostupan je u aluminijskim blisterima s odvojjivom folijom djeljivima na jedinične doze koji sadržavaju 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ili 100x1 tableta; aluminijskim perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze koji sadržavaju 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ili 100x1 tableta ili bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem ili polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i silika gelom kao sredstvom za sušenje koje sadržavaju 30 ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

- Upute o vađenju tableta iz blistera nalaze se na kutiji u kojoj su blisteri s odvojjivom folijom.

### Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:

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

Proizvođač:

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

Mađarska

TEVA UK Ltd  
Brampton Road,  
Hampden Park,  
Eastbourne,  
East Sussex,  
BN22 9AG,  
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

TEVA Santé SA,  
Rue Bellocier,  
89107 Sens,  
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49 731 402 02

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Teva Sweden AB  
Tlf: (46) 42 12 11 00

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Uputa je zadnji puta revidirana u <mjesec/GGGG.>

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.