

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (ako hydrochlorid).

Pomocné látky:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 13 mg hydrogenovaného ricínového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové, okrúhle a mierne konvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Klopidogrel je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých:

- u pacientov po infarkte myokardu (od niekoľkých dní až do 35 dní), po ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhode (od 7 dní do menej ako 6 mesiacov) alebo s diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením.
- u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:
 - bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobených zavedeniu stentu po perkutánnom koronárnom zákroku, v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA).
 - akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu v kombinácii s ASA u farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombolytickú liečbu.

Pre podrobnejšie informácie pozri časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

- Dospelí a pacienti vo vyššom veku
Klopidogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg s jedlom alebo nalačno.
U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:
 - bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu):
liečba klopidogrelom musí byť iniciovaná jednou počiatočnou nasycovacou dávkou 300 mg, s následným podávaním klopidogrelu v dávke 75 mg jedenkrát denne (v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) od 75 mg do 325 mg denne). Vzhľadom na to, že vyššie dávky ASA boli spojené s vyšším rizikom krvácania, neodporúča sa, aby dávka ASA bola vyššia ako 100 mg. Optimálna dĺžka liečby nebola formálne stanovená. Údaje získané z klinického skúšania podporujú užívanie liečiva počas 12 mesiacov a maximálny prínos bol pozorovaný v treťom mesiaci užívania (pozri časť 5.1).
 - akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu: klopidogrel sa musí podávať ako jedna denná dávka 75 mg iniciovaná nasycovacou dávkou 300 mg, v kombinácii s ASA a s trombolitikami alebo bez nich. U pacientov starších ako 75 rokov musí byť liečba klopidogrelom iniciovaná bez nasycovacej dávky. Kombinovaná liečba sa musí začať čo najskôr ako je to možné po vzniku príznakov a musí pokračovať najmenej štyri týždne.

Prínos kombinácie klopidoogrelu s ASA dlhšie ako štyri týždne nebol sledovaný v tomto nastavení (pozri časť 5.1.).

- **Farmakogenetika**
Stav pomalého metabolizovania prostredníctvom CYP2C19 je spojený s nižšou odpoveďou na klopidoogrel. Optimálne dávkovanie u ľudí so pomalým metabolizovaním ešte nebolo stanovené (see section 5.2).
- **Pediatrickí pacienti**
Bezpečnosť a účinnosť klopidoogrelu u detí a adolescentov nebola stanovená.
- **Poškodenie funkcie obličiek**
Skúsenosti s liečbou pacientov s poškodením funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 4.4).
- **Poškodenie funkcie pečene**
Skúsenosti s liečbou pacientov so stredne ťažkým ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu sú obmedzené (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na klopidoogrel alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Ťažké poškodenie pečene.
- Aktívne patologické krvácanie ako napríklad peptický vred alebo intrakraniálna hemorágia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvácanie a hematologické poruchy

Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických účinkov, musí sa ihneď zvážiť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iných vhodných testov, len čo sa v priebehu liečby vyskytnú klinické symptómy svedčiace pre krvácanie (pozri časť 4.8). Podobne ako pri iných antiagregačných látkach, klopidoogrel sa musí podávať s opatnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch a tiež u pacientov, ktorí sú liečení ASA, heparínom, inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAIDs) vrátane Cox-2 inhibítorov. U pacientov sa musia pozorne vyhľadávať akékoľvek známky krvácania, vrátane okultného krvácania a to najmä v prvých týždňoch liečby a/alebo po invazívnom kardiologickom alebo po chirurgickom zákroku. Súčasné užívanie klopidoogrelu a perorálnych antikoagulantov sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.5).

Ak je u pacienta plánovaný chirurgický zákrok a užívanie antiagregačného lieku je dočasne nežiaduce, musí sa podávanie klopidoogrelu 7 dní pred zákrokom prerušiť. Pacienti musia informovať lekára a zubára o užívaní klopidoogrelu pred každým plánovaným chirurgickým zákrokom alebo pred tým, ako začnú užívať nový liek. Klopidoogrel predlžuje čas krvácania, preto sa musí podávať s opatnosťou pacientom s leziami s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnymi a intraokulárnymi).

Pacienti musia byť upozornení, že zastavenie krvácania môže počas liečby klopidoogrelom (buď samotným alebo v kombinácii s ASA) trvať dlhšie ako zvyčajne a že akékoľvek nezvyčajné krvácanie (miesto alebo doba trvania) sa musí hlásiť lekárovi.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) bola hlásená veľmi zriedkavo po užívaní klopidoogrelu, niekedy po krátkodobom užívaní. Charakterizuje ju trombocytopénia a mikroangiopatická hemolytická anémia sprevádzaná buď neurologickými príznakmi, renálnou dysfunkciou alebo horúčkou. TTP je stav, ktorý je potenciálne smrteľný a vyžaduje si okamžitú liečbu vrátane plazmaferézy.

Nedávno prekonaná ichemická cievna mozgová príhoda

Vzhľadom na nedostatok údajov sa podávanie klopidoogrelu počas prvých 7 dní od akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody neodporúča.

Cytochróm P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Podľa údajov z literatúry sú pacienti s geneticky zníženou funkciou CYP2C19 vystavení menšiemu systémovému účinku aktívneho metabolitu klopidoogrelu a majú znížené protidoštičkové odpovede a vo všeobecnosti sú vo vyššej miere vystavení kardiovaskulárnej príhode po infakte myokardu ako pacienti s normálnou funkciou CYP2C19 (pozri časť 5.2).

Keďže klopidoogrel je metabolizovaný na svoj aktívny metabolit čiastočne prostredníctvom CYP2C19, očakáva sa, že užívanie lieku, ktorý inhibuje aktivitu tohto enzýmu bude mať za následok zníženie hladiny aktívneho metabolitu klopidoogrelu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liekov inhibujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.5 zoznam inhibítorov CYP2C19, pozri taktiež časť 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Terapeutické skúsenosti s klopidoogrelom u pacientov s poškodením funkcie obličiek sú nedostatočné. Klopidoogrel sa preto musí používať u týchto pacientov s opatnosťou (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

Skúsenosti s liečbou pacientov so stredne ťažkým ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu, sú obmedzené. Týmto pacientom sa preto musí klopidoogrel podávať opatrne (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje hydrogenovaný ricínový olej, ktorý môže spôsobiť žalúdočné ťažkosti a hnačku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulancia: súčasné podávanie klopidoogrelu a perorálnych antikoagulancií sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.4).

Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa: klopidoogrel sa musí podávať s opatnosťou pacientom, ktorí sú súčasne liečení inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa (pozri časť 4.4).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): ASA neovplyvnila klopidoogrelom sprostredkovanú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov, ale klopidoogrel zvýšil účinok ASA na agregáciu trombocytov indukovanú kolagénom. Napriek tomu súčasné podávanie 500 mg ASA dvakrát denne po dobu jedného dňa výrazne nezvýšilo predĺženie času krvácania spôsobené užívaním klopidoogrelu. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi klopidoogrelom a kyselinou acetylsalicylovou, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom podávaní potrebná opatnosť (pozri časť 4.4). Napriek tomu sa klopidoogrel súčasne podával s ASA až po dobu 1 roka (pozri časť 5.1).

Heparín: v klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch nebola počas užívania klopidoogrelu potrebná úprava dávky heparínu a ani klopidoogrel neovplyvňoval účinok heparínu na koaguláciu. Súčasné podávanie heparínu s klopidoogrelom neovplyvnilo inhibíciu zrážania trombocytov indukovanú klopidoogrelom. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi klopidoogrelom a heparínom, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom užívaní potrebná opatnosť (pozri časť 4.4).

Trombolytík: bezpečnosť súčasného užívania klopidoogrelu, trombolytík s fibrínovou špecificitou alebo bez nej a heparínov sa hodnotila u pacientov s akútnym infarktom myokardu. Výskyt klinicky závažného krvácania bol podobný ako pri súčasnom podávaní trombolytík a heparínu s ASA (pozri časť 4.8).

NSAIDs: v klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch zvýšilo súčasné podávanie klopidoogrelu a naproxenu okultné gastrointestinálne krvácanie. Vzhľadom na nedostatok štúdií

zaoberajúcich sa interakciami s inými NSAID nie je v súčasnosti jasné, či existuje zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania pri všetkých NSAIDs. Z tohto dôvodu sa klopido­gre­l súčasne s NSAIDs vrátane Cox-2 inhibítorov musí podávať opatrne (pozri časť 4.4).

Iné súčasne podávané lieky: Keďže sa klopido­gre­l metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzýmu by vyústilo do zníženia hladín aktívneho metabolitu klopido­gre­lu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

K liečivám inhibujúcim CYP2C19 patria: omeprazol a ezomeprazol, fluvoxamín, fluoxetín, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidín, ciprofloxacín, cimetidín, karbamazepín, oxkarbamazepín a chloramfenikol.

Inhibítory protónovej pumpy (PPI): V klinickej crossover štúdií bol podávaný klopido­gre­l buď samotný (s nasycovacou dávkou 300 mg s následným podávaním 75 mg/deň) alebo s omeprazolom (80 mg podaných súčasne s klopido­gre­lom) 5 dní. Pri súčasnom podaní klopido­gre­lu a omeprazolu bolo vystavenie systémovému účinku aktívneho metabolitu klopido­gre­lu znížené o 45% (deň 1) a o 40% (deň 5). Pri súčasnom podaní klopido­gre­lu a omeprazolu sa priemerná inhibícia agregácie krvných doštičiek s 5 µM ADP znížila o 39% (24 hodín) a 21% (deň 5). V inej štúdií sa ukázalo, že podanie klopido­gre­lu a omeprazolu s intervalom 12 hodín po sebe nepredchádza ich vzájomnej interakcii, čo je pravdepodobne spôsobené inhibičným účinkom omeprazolu na CYP2C19. Je pravdepodobné, že ezomeprazol má podobný typ interakcie s klopido­gre­lom.

Sú zaznamenané neúplné údaje o klinických dôsledkoch tejto farmakokinetickej (PK)/farmakodynamickej (PD) interakcie v zmysle výskytu závažnej kardiovaskulárnej príhody z observačných a klinických štúdií. Je potrebné zabrániť súčasnému používaniu omeprazolu alebo ezomeprazolu (pozri časť 4.4). Nie sú dostupné presvedčivé údaje o farmakokinetickej interakcii klopido­gre­lu a iných PPIs.

Neexistuje dôkaz o tom, či iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako sú H₂ blokátory (okrem cimetidínu, ktorý inhibuje CYP2C19) alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopido­gre­lu.

Iné súčasne podávané lieky:

Uskutočnilo sa viacero klinických štúdií, v ktorých sa klopido­gre­l podával súčasne s inými liekmi. Ich cieľom bolo zistiť možné farmakodynamické a farmakokinetické interakcie. Ak sa klopido­gre­l podával súčasne s atenololom, nifedipínom alebo s kombináciou atenolol a nifedipín, nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakodynamické interakcie. Súčasné podávanie fenobarbitalu alebo estrogénu významne neovplyvnilo farmakodynamickú aktivitu klopido­gre­lu.

Farmakokinetika digoxínu alebo teofylínu sa pri súčasnom podávaní s klopido­gre­lom nezmenila. Antacidá neovplyvnili rozsah absorpcie klopido­gre­lu.

Údaje zo štúdií na ľudských pečevných mikrozómoch dokázali, že karboxylovaný metabolit klopido­gre­lu môže inhibovať aktivitu cytochrómu P₄₅₀ 2C9. To môže potenciálne viesť k zvýšeniu plazmatickej hladiny takých liečiv, ako napríklad fenytoín, tolbutamid a NSAIDs, ktoré sú metabolizované cytochrómom P₄₅₀ 2C9. Údaje zo štúdie CAPRIE poukazujú na to, že fenytoín a tolbutamid môžu byť s klopido­gre­lom bezpečne podávané.

Odhliadnuc od horeuvedených informácií týkajúcich sa špecifických liekových interakcií, neboli vykonané štúdie zamerané na interakcie klopido­gre­lu s niektorými liekmi, ktoré sa bežne podávajú pacientom s aterosklerotickým ochorením. Avšak pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií s klopido­gre­lom súčasne užívali rôznorodé liečivá vrátane diuretík, betablokátorov, ACEI, blokátorov kalciových kanálov, liečiv na zníženie hladiny cholesterolu, koronárnych vazodilatancií, antidiabetík (vrátane inzulínu), antiepileptík a antagonistov GPIIb/IIIa bez toho, aby sa objavili klinicky významné nežiaduce interakcie.

4.6 Gravidita a laktácia

Keďže nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o vystavení sa účinku klopidoogrelu počas tehotenstva, jeho užívanie sa v rámci bezpečnostných opatrení počas tehotenstva neodporúča.

Štúdie uskutočnené na zvieratách nepreukazujú priame alebo nepriame škodlivé účinky klopidoogrelu na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

Nie je známe, či sa klopidoogrel vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie klopidoogrelu do materského mlieka. Počas liečby Clopidogrelom Teva Generics B.V. sa z bezpečnostného hľadiska nemá pokračovať v dojčení.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klopidoogrel má len zanedbateľný alebo žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť pri užívaní klopidoogrelu bola sledovaná u viac ako 42 000 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, vrátane vyše 9 000 pacientov liečených 1 rok alebo dlhšie. Klinicky významné nežiaduce účinky pozorované v štúdiách CAPRIE, CURE, CLARITY a COMMIT sú uvedené ďalej. Tolerabilita klopidoogrelu 75 mg/deň v štúdii CAPRIE bola porovnateľná s tolerabilitou ASA 325 mg/deň, bez ohľadu na vek, pohlavie a rasu. Nežiaduce reakcie boli získané nielen z klinických štúdií ale aj zo spontánnych hlásení.

Najčastejšou reakciou zaznamenanou počas prvého mesiaca liečby v klinických štúdiách a získanou aj z postmarketingových skúseností je krvácanie.

V CAPRIE bola incidencia akéhokoľvek krvácania u pacientov liečených klopidoogrelom alebo ASA 9,3%. Klinicky závažné krvácanie sa pri klopidoogrele vyskytlo u 1,4% a pri ASA u 1,6% pacientov.

V CURE bol výskyt klinicky závažného krvácania pri kombinácii klopidoogrel + ASA závislý na dávke ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 6,5%; >200 mg: 4,9%), ako aj pri kombinácii placebo + ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Riziko krvácania (život ohrozujúce, klinicky závažné, klinicky nezávažné, iné) pokleslo v priebehu sledovania: 0-1 mesiac (klopidoogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 mesiace (klopidoogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 mesiacov (klopidoogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 mesiacov (klopidoogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 mesiacov (klopidoogrel: 1,9%; placebo: 1,0%). V priebehu 7 dní po vykonaní koronárneho bypassu pacientom, ktorým bola zastavená liečba klopidoogrelom a ASA viac ako päť dní pred chirurgickým zákrokom, nedošlo k závažnému krvácaniu (4,4% klopidoogrel + ASA vs 5,3% placebo + ASA). U pacientov, ktorí pokračovali v liečbe v priebehu piatich dní pred vykonaním koronárneho bypassu, pri kombinácii klopidoogrel + ASA sa počet prípadov závažného krvácania vyskytol v 9,6% a pri placebe + ASA v 6,3%.

V CLARITY bolo celkovo zvýšené krvácanie v skupine klopidoogrel + ASA (17,4%) vs skupina placebo + ASA (12,9%). Výskyt závažného krvácania bol podobný medzi skupinami (1,3% pre klopidoogrel + ASA skupinu verzus 1,1% pre placebo + ASA skupinu). Toto bolo zhodné vo všetkých podskupinách pacientov definovaných základnými charakteristikami a typom fibrinolytickej alebo heparínovej liečby.

V COMMIT bol celkový počet necerebrálneho závažného krvácania alebo cerebrálneho krvácania nízka a podobná v oboch skupinách (0,6% v klopidoogrel + ASA skupine versus 0,5% v placebo + ASA skupine).

V nižšie zobrazenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie získané z klinických štúdií alebo zo spontánnych hlásení. Frekvencia ich výskytu je definovaná použitím nasledovných konvencií:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia, leukopénia, eozinofília	Neutropénia, aj závažná	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopenia, agranulocytóza, ťažká trombocytopénia, granulocytopenia, anémia
Poruchy imunitného systému				Sérová choroba, anafylaktoidné reakcie
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s facálnym koncom), bolesť hlavy, parestézia, závrat		Poruchy chute
Poruchy oka		Krvácanie oka (do spojivky, oka, retiny)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy ciev	Hematóm			Závažná hemoragia, hemoragia z pooperačných rán, vaskulitída, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemoragia), bronchospazmus, intersticiálna pneumónia

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia	Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obštipácia, flatulencia	Retroperitoneálne krvácanie	Gastrointestinálne a retroperitoneálne krvácanie s fatálnym koncom, pankreatitída, kolitída (vrátane ulceróznej a lymfocytickej kolitídy), stomatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest				Akútne zlyhanie pečene, hepatitída, abnormálne hodnoty pečeňových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Modrina	Vyrážka, pruritus, krvácanie do kože (purpura)		Bulózna dermatitída, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, erythema multiforme), angioedém, erytematózna vyrážka, urtikária, ekzém, lichen planus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Muskulo-skeletálne krvácanie (hemartróza), artritída, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria		Glomerulonefritída, zvýšenie kreatinínu v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Krvácanie v mieste vpichu			Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Predĺžený čas krvácania, pokles počtu neutrofilov, pokles počtu trombocytov		

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po podaní klopidoogrelu môže viesť k predĺženiu času krvácania a následne ku komplikáciám z krvácania. Ak sa vyskytnú krvácania, musí sa zvážiť adekvátne liečba. Nie je známe žiadne antidotum voči farmakologickému účinku klopidoogrelu. Ak sa vyžaduje rýchla korekcia predĺženého času krvácania, transfúzia trombocytov môže zvrátiť účinok klopidoogrelu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory agregácie trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC-04.

Klopidogrel je prodrug forma, ktorého metabolit je inhibítorom agregácie krvných doštičiek. Klopidogrel musí byť metabolizovaný prostredníctvom enzýmov CYP450 pre tvorbu aktívneho metabolitu, ktorý inhibuje agregáciu krvných doštičiek. Aktívny metabolit klopidogrelu selektívne inhibuje väzbu adenosín-difosfátu (ADP) na jeho receptory P2Y₁₂ na povrchu krvných doštičiek a následnú ADP-sprostredkovanú aktiváciu komplexu glykoproteínu GPIIb/IIIa, čím inhibuje agregáciu krvných doštičiek. Kvôli ireverzibilnému viazaniu sú krvné doštičky vystavené účinku ovplyvnené na zvyšok doby prežívania (približne 7-10 dní) a normálna funkcia krvných doštičiek sa obnoví rýchlosťou obnovy populácie krvných doštičiek. Agregácia krvných doštičiek indukovaná inými agonistami ako ADP je taktiež inhibovaná blokovaním ADP-indukovanej amplifikácie aktivácie krvných doštičiek.

Keďže aktívny metabolit je tvorený enzýmami CYP450, z ktorých niektoré sú polymorfné alebo ciele inhibície iných liekov, nie všetci pacienti budú mať primeranú inhibíciu funkcie krvných doštičiek.

Opakované dávky 75 mg/deň vyvolali výraznú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov už od prvého dňa; táto inhibícia sa postupne zvyšovala a dosiahla rovnovážny stav medzi tretím až siedmym dňom. Priemerná hodnota inhibície pozorovaná pri dávke 75 mg na deň sa po dosiahnutí rovnovážneho stavu pohybovala medzi 40-60%. Agregácia trombocytov a čas krvácania zvyčajne postupne klesali na východiskové hodnoty v priebehu 5 dní od prerušenia liečby.

Bezpečnosť a účinnosť klopidogrelu sa sledovala v 4 dvojito-zaslepených štúdiách zahŕňajúcich viac ako 80 000 pacientov: v štúdii CAPRIE sa klopidogrel porovnával s ASA a v štúdiách CURE, CLARITY a COMMIT sa klopidogrel porovnával s placebom, obidve liečivá boli podávané v kombinácii s ASA a ďalšou štandardnou liečbou.

Nedávny infarkt myokardu (IM), nedávna náhla cievna mozgová príhoda alebo diagnostikované periférne arteriálne ochorenie

V štúdii CAPRIE bolo zahrnutých 19 185 pacientov s aterosklerotickou manifestovanou nedávnym infarktom myokardu (<35 dní), nedávnou ischemickou náhlou cievnu mozgovou príhodou (7 dní až 6 mesiacov) alebo diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením (PAO). Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidogrel 75 mg/deň alebo ASA 325 mg/deň a boli sledovaní od 1 do 3 rokov. Väčšina pacientov v podskupine po infarkte myokardu užívala ASA počas prvých dní po akútnom infarkte myokardu.

V porovnaní s ASA klopidogrel výrazne znížil výskyt nových ischemických príhod (kombinovaný ukazovateľ: infarkt myokardu, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a smrť v dôsledku cievnych príčin). Bolo zaznamenaných 939 príhod v skupine klopidogrelu a 1 020 príhod v skupine ASA (zníženie relatívneho rizika (RRR) 8,7% [95% CI: 0,2 až 16,4]; p = 0,045), čo zodpovedá ďalším 10 novovzniknutým ischemickým príhodám, ktorým sa zabránilo u všetkých z 1 000 pacientov liečených počas 2 rokov, [CI: 0 až 20]. Analýza celkovej úmrtnosti, ako sekundárneho ukazovateľa, neukázala výrazný rozdiel medzi klopidogrelom (5,8%) a ASA (6,0%).

Analýzou podskupín kvalifikovaných podľa príhody (infarkt myokardu, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a PAO) sa ukázalo, že prínos je najväčší (štatisticky významný pri p = 0,003) u pacientov zaradených na základe PAO (najmä s prekonaným infarktom myokardu) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 až 36,2) a slabší (štatisticky nevýznamne odlišný od ASA) u pacientov s cievnu mozgovou príhodou (RRR = 7,3%; CI: -5,7 až 18,7 [p = 0,258]). U pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie výhradne na základe nedávno prekonaného infarktu myokardu, bol klopidogrel numericky menej účinný, ale tento rozdiel nebol štatisticky odlišný od ASA (RRR = -4,0%; CI: -22,5 až 11,7 [p = 0,639]). V podskupine analyzovanej na základe veku bol prínos klopidogrelu u pacientov nad 75 rokov menší ako u pacientov vo veku ≤75 rokov.

Vzhľadom na to, že cieľom štúdie CAPRIE nebolo hodnotiť účinnosť v jednotlivých podskupinách, nie je jasné, či sú rozdiely v znížení relatívneho rizika v podskupinách kvalifikovaných podľa príhody skutočné alebo náhodné.

Akútny koronárny syndróm

V štúdií CURE bolo zahrnutých 12 562 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu) a u ktorých sa prejavil v priebehu 24 hodín začiatok záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómy svedčiace pre ischémiu. Pacienti boli zaradení buď na základe zmien EKG spôsobených novou ischémiou alebo na základe minimálne dvojnásobného vzostupu hodnôt myokardiálnych enzýmov alebo troponínu I alebo T nad horný limit. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidoogrel (počiatočná dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, N=6 259) alebo do skupiny užívajúcej placebo (N=6 303), pričom obidvom skupinám bola v kombinácii podávaná ASA (75-325 mg jedenkrát denne) a iná štandardná liečba. Dĺžka liečby nepresahovala jeden rok. V CURE 823 (6,6%) pacientov dostávalo sprievodnú liečbu antagonistami receptorov GPIIb/IIIa. Viac ako 90% pacientov dostávalo heparíny a relatívny podiel krvácania nebol pri podávaní klopidoogrelu a placebo významne ovplyvnený sprievodnou liečbou heparínmi.

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako primárne sledovaný ukazovateľ [kardiovaskulárna (KV) smrť, infarkt myokardu (IM), alebo náhla cievna mozgová príhoda] bol 582 (9,3%) v skupine liečenej klopidoogrelom a 719 (11,4%) v skupine liečenej placebom. V skupine liečenej klopidoogrelom sa dosiahlo 20% zníženie relatívneho rizika (95% CI 10% -28%; $p = 0,00009$), [v prípade konzervatívnej liečby bolo zníženie relatívneho rizika 13%, 29% zníženie sa dosiahlo, keď pacienti podstúpili perkutánnu transluminálnu koronárnu angiografiu (PTCA) s implantáciou stentu alebo bez neho a 10% keď sa podrobili aorto-koronárnemu premosteniu (coronary artery bypass graft, CABG)]. Relatívne riziko vzniku nových kardiovaskulárnych príhod (primárny ukazovateľ) sa počas 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 -mesačných intervalov štúdie znížilo o 22% (CI: 8,6; 33,4), 32% (CI: 12,8; 46,4) 4% (CI: -26,9; 26,7), 6% (CI: -33,5; 34,3) a 14% (CI: -31,6; 44,2). Prínos pozorovaný v skupine užívajúcej klopidoogrel+ASA sa po 3 mesiacoch trvania liečby ďalej nezvyšoval, zatiaľ čo riziko hemorágie pretrvávalo (pozri časť 4.4).

Užívanie klopidoogrelu v CURE bolo spojené s poklesom nutnosti podávania trombolytickej terapie (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) a GPIIb/IIIa inhibítorov (RRR % 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia), bol v skupine liečenej klopidoogrelom 1 035 (16,5%) a v skupine liečenej placebom 1 187 (18,8%). V skupine liečenej klopidoogrelom sa znížilo relatívne riziko o 14% (95% CI z 6% -21%, $p = 0,0005$). Tento prínos bol dosiahnutý hlavne vďaka štatisticky významnej redukcii výskytu IM [287 (4,6%) v skupine liečenej klopidoogrelom a 363 (5,8%) v skupine liečenej placebom]. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na výskyt opakovanej hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris.

Výsledky získané u populácie s rozdielnymi charakteristikami (napríklad s nestabilnou angínou pectoris alebo non-Q infarktom myokardu, pacienti s nízkym až vysokým rizikom, s diabetes, s potrebou revaskularizácie, rozdielnym vekom, pohlavím a pod.) boli zhodné s výsledkami primárnej analýzy. Najmä, údaje z post-hoc analýzy 2 172 pacientov (17% z celkového počtu v štúdií CURE), ktorí sa podrobili zavedeniu stentu (Stent-CURE) ukázali, že klopidoogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2% RRR (zníženie relatívneho rizika) v prospech klopidoogrelu pre združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9% RRR pre druhý združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia). Okrem toho, bezpečnostný profil klopidoogrelu v tejto podskupine pacientov nevyvolal žiadne zvláštne obavy. Preto sú výsledky z tejto podskupiny v súlade s celkovými výsledkami štúdie.

Prínosy pozorované pri užívaní klopidoogrelu boli nezávislé od ďalšej akútnej a dlhotrvajúcej kardiovaskulárnej liečby (ako napríklad heparín/LMWH, antagonisty GPIIb/IIIa, lieky znižujúce

hladinu lipidov, betablokátory a ACE inhibítory). Účinnosť klopido­gre­lu bola pozorovaná nezávisle od dávky ASA (75-325 mg raz denne).

Bezpečnosť a účinnosť klopido­gre­lu bola sledovaná u pacientov s akútnym IM s eleváciou ST segmentu v 2 randomizovaných placebo­m kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách CLARITY a COMMIT.

V štúdií CLARITY bolo zahrnutých 3 491 pacientov so začiatkom infarktu myokardu s eleváciou ST do 12 hodín a plánovaných na trombolytickú liečbu. Pacienti dostávali klopido­gre­l (nasycovacia dávka 300 mg , ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, n=1 752) alebo placebo (n=1 739), v oboch skupinách s ASA (od 150 mg do 325 mg ako nasycovacia dávka, ďalej bola podávaná dávka od 75 do 162 mg/deň), fibrinolytikum a podľa vhodnosti heparín. Pacienti pokračovali v liečbe 30 dní. Primárny cieľový ukazovateľ bol výskyt kombinácie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt na angiograme pred prepustením z nemocnice alebo smrť alebo rekurentný IM pred koronárnou angiografiou. U pacientov, u ktorých sa nerobila angiografia bol primárny cieľový ukazovateľ smrť alebo rekurentný infarkt myokardu do 8. dňa alebo do prepustenia z nemocnice. Populácia pacientov zahŕňala 19,7% žien a 29,2 % pacientov ≥ 65 rokov. Z celkového počtu 99,7% pacientov dostávalo fibrinolytiká (s fibrínovou špecifitou: 68,7%, bez fibrínovej špecifity: 31,1%), 89,5% heparín, 18,7% betablokátory, 54,7% ACE inhibítory a 63% statíny.

Päťnásť percent (15,0%) pacientov v skupine s klopido­gre­lom a 21,7% v skupine s placebo­m dosiahlo primárny cieľový ukazovateľ, čo predstavuje 6,7% redukciu absolútneho rizika a 36% redukciu relatívneho rizika v prospech klopido­gre­lu (95% CI: 24,47%; $p < 0,001$), hlavne týkajúcej sa redukcie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt. Prínos bol konzistentný vo všetkých vopred definovaných podskupinách vrátane veku a pohlavia pacientov, lokalizácie infarktu, typu použitého fibrinolytika alebo heparínu.

2x2 faktoriálny dizajn štúdie COMMIT zahŕňal 45 852 pacientov so začiatkom príznakov suspektného IM do 24 hodín s vedľajšími EKG abnormalitami (napr. ST elevácia, ST depresia alebo blokáda ľavého ramienka). Pacienti užívali klopido­gre­l (75 mg/deň, n=22 961) alebo placebo (n=22 891), v kombinácii s ASA (162 mg/deň), počas 28 dní alebo do prepustenia z nemocnice. Primárne cieľové ukazovatele boli smrť z akejkoľvek príčiny a prvý výskyt reinfarktu, náhla cievna mozgová príhoda alebo smrť. Populácia zahŕňala 27,8% žien, 58,4% pacientov ≥ 60 rokov (26% ≥ 70 rokov) a 54,5% pacientov, ktorí dostávali fibrinolytiká.

Klopido­gre­l signifikantne redukoval relatívne riziko výskytu smrti z akejkoľvek príčiny o 7% ($p=0,029$) a relatívne riziko výskytu kombinácie reinfarktu, náhlej cievnej mozgovej príhody alebo smrti o 9% ($p=0,002$), čo predstavuje absolútnu redukciu 0,5% a 0,9%. Tento prínos bol konzistentný v celom rozsahu veku, pohlavia a s fibrinolytikami alebo bez nich a bol pozorovaný už do 24 hodín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Klopido­gre­l sa po jednorazovej a opakovanej dennej perorálnej dávke 75 mg rýchlo absorbuje. Priemerné vrcholové hladiny nezmeneného klopido­gre­lu v plazme (približne 2,2-2,5 ng/ml po jednorazovej perorálnej dávke 75 mg) sa dosahujú približne za 45 minút po podaní . Na základe merania koncentrácie metabolitov klopido­gre­lu v moči sa absorpcia odhaduje na minimálne 50 %.

Distribúcia

Klopido­gre­l a jeho hlavný cirkulujúci metabolit (neaktívny) sa *in vitro* reverzibilne viažu na proteíny ľudskej plazmy (98 % resp. 94 %). Väzba je *in vitro* v širokom koncentračnom rozsahu nesaturovateľná.

Metabolizmus

Klopido­gre­l sa extenzívne metabolizuje v pečeni. *In vitro* a *in vivo* sa klopido­gre­l metabolizuje dvoma hlavnými metabolickými cestami: jedna cesta je sprostredkovaná esterázami, ktorá vedie k hydrolýze na neaktívny derivát kyseliny karboxylovej (predstavuje 85 % metabolitov cirkulujúcich v plazme) a druhá cesta prostredníctvom cytochrómu P450. Klopido­gre­l sa najskôr metabolizuje na prechodný

metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následným metabolizmom prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vzniká aktívny metabolit, tiolový derivát klopidogrelu. *In vitro* je táto metabolická cesta sprostredkovaná CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 a CYP2B6. Aktívny tiolový metabolit, ktorý bol izolovaný *in vitro*, sa rýchlo a ireverzibilne viaže na receptory krvných doštičiek a tak inhibuje agregáciu krvných doštičiek.

Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky klopidogrelu značeného ^{14}C bolo u ľudí približne 50 % klopidogrelu vylúčeného močom a približne 46 % stolicou počas 120 hodín po podaní dávky. Po jednorazovom podaní dávky 75 mg je eliminačný polčas klopidogrelu približne 6 hodín. Po jednorazovom a opakovanom podaní bol eliminačný polčas hlavného cirkulujúceho metabolitu (inaktívneho) 8 hodín.

Farmakogenetika

Rôzne polymorfne enzýmy CYP450 aktivujú klopidogrel. CYP2C19 je zahrnutý do tvorby oboch aktívnych metabolitov a prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu. Farmakokinetika a účinok aktívneho metabolitu klopidogrelu na krvné doštičky, zisťované *ex vivo* skúškami agregácie krvných doštičiek, sa líšia podľa genotypu CYP2C19. Alela CYP2C19*1 zodpovedá plne funkčnému metabolizmu, kým alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za znížený metabolizmus. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 vykazujú 85%-né zníženie funkcie alel u bielej rasy a 99%-né zníženie funkcie u ázijskej rasy. Medzi iné alely, ktoré sú spojené so zníženým metabolizmom patrí CYP2C19*4, *5, *6, *7 a *8, avšak ich je menej častý všeobecne v populácii je menej častý. Publikované frekvencie výskytu bežných CYP2C19 fenotypov a genotypov sú uvedené dole v tabuľke.

Frekvencia výskytu CYP2C19 fenotypu a genotypu

	Frekvencia výskytu (%)		
	Biele rasa (n=1356)	Čierna rasa (n=966)	Žltá rasa (n=573)
Extenzívny metabolizmus: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Intermediárny metabolizmus: CYP2C19*1/*2 alebo *1/*3	26	29	50
Pomalý metabolizmus: CYP2C19*2/*2, *2/*3 alebo *3/*3	2	4	14

Doposiaľ bol vplyv genotypu CYP2C19 na farmakokinetiku aktívneho metabolitu klopidogrelu hodnotený u 227 osôb ze 7 publikovaných štúdií. Znížený CYP2C19 metabolizmus viedol k poklesu $C_{\max}$ a AUC aktívneho metabolitu o 30 – 50 % u intermediálnych a pomalých metabolizátorov po 300 mg alebo 600 mg nasycovacích dávkach a 75 mg udržiavacích dávkach. Nižšia expozícia aktívneho metabolitu má za následok menšiu inhibíciu krvných doštičiek alebo ich vyššiu reziduálnu reaktivitu. Znížené protidoštičkové odpovede na klopidogrel boli doposiaľ popísané pre intermediálnych a pomalých metabolizátorov v 21 hlásených štúdiách, ktoré zahŕňali 4 520 osôb. V závislosti od metódy použitej na vyhodnotenie odpovede je relatívny rozdiel v protidoštičkovej odpovedi medzi jednotlivými skupinami genotypov naprieč štúdiami rôzny, ale zvyčajne je väčší ako 30 %.

Súvislosť medzi genotypom CYP2C19 a výsledkom liečby klopidogrelom bola vyhodnotená v 2 post hoc analýzach klinických štúdií (podštúdie CLARITY [n=465] a TRITON-TIMI 38 [n=1 477]) a v 5 kohortných štúdiách (celkovo n=6 489). V štúdií CLARITY a v jednej z kohortných štúdií (n=765; Trenk) sa výskyt kardiovaskulárnych príhod súvisiaci s genotypom výrazne nelíšil. V štúdií TRITON-TIMI 38 a v 3 kohortných štúdiách (n=3 513; Collet, Sibbing, Giusti) sa u pacientov so stavom zhoršeného metabolizátora (kombinácia intermediálneho a pomalého) vyskytovali kardiovaskulárne príhody (smrť, infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda) alebo trombóza stentu vo vyššej miere v porovnaní s extenzívnymi metabolizátormi. V piatej kohortnej štúdií (n=2 208; Simon) sa pozoroval zvýšený výskyt príhod iba u pomalých metabolizátorov.

Farmakogenetické testy môžu identifikovať genotypy súvisiace s variabilitou aktivity CYP2C19.

Môžu existovať genetické alternatívy iných enzýmov CYP450 so schopnosťou ovplyvniť tvorbu aktívneho metabolitu klopido­gre­lu.

Osobitné skupiny populácie

U týchto osobitných skupín populácií nie je známa farmakokinetika aktívneho metabolitu klopido­gre­lu.

Poškodenie funkcie obličiek

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopido­gre­lu denne, u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 5 do 15 ml/min) bola inhibícia ADP-indukovanej agregácie trombocytov nižšia (25%) v porovnaní so zdravými jedincami, avšak predĺženie doby krvácania bolo podobné ako u zdravých jedincov užívajúcich 75 mg klopido­gre­lu denne. Okrem toho bola klinická znášanlivosť u všetkých pacientov dobrá.

Poškodenie funkcie pečene

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopido­gre­lu denne počas 10 dní u pacientov so závažným poškodením pečene bola inhibícia ADP-indukovanej agregácie trombocytov podobná tej, ktorá bola pozorovaná u zdravých jedincov. Priemerné predĺženie doby krvácania bolo tiež v oboch skupinách podobné.

Rasa

Prevalencia CYP2C19 aliel, ktorá vyúsťuje do intermediálneho a pomalého CYP2C19 metabolizmu sa líši podľa rasy/etnickej príslušnosti (pozri Farmakogenetika). Z literatúry je dostupné obmedzené množstvo údajov o ázijskej populácii, aby sa vyhodnotil klinický dosah genotypu tohto cytochrómu na klinický výsledok príhod.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Najčastejšie pozorovanými účinkami počas predklinických štúdií na potkanoch a na pavianoch boli zmeny týkajúce sa pečene. Tieto sa vyskytovali pri dávke predstavujúcej najmenej 25 násobok expozície pozorovanej u ľudí pri podávaní klinickej dávky 75 mg/deň a boli dôsledkom účinku na pečenné enzýmy zúčastnené na metabolizme. Pri terapeutickej dávke nebol u ľudí užívajúcich klopido­gre­l pozorovaný účinok na pečenné enzýmy.

Pri veľmi vysokých dávkach klopido­gre­lu sa u potkanov a pavianov vyskytli žalúdočné ťažkosti (gastritída, erózie a/alebo vomitus).

Nepreukázal sa karcinogénny účinok klopido­gre­lu pri podávaní myšiam počas 78 týždňov a potkanom počas 104 týždňov v dávke do 77 mg/kg/deň (predstavujúcej najmenej 25 násobok expozície pozorovanej u ľudí pri podávaní klinickej dávky 75 mg/deň).

Genotoxicita klopido­gre­lu bola testovaná v rôznych *in vitro* a *in vivo* štúdiách. Nepreukázala sa žiadna genotoxická aktivita.

Zistilo sa, že klopido­gre­l nemá účinok na plodnosť samčiek a samičiek potkanov a nemá teratogénny potenciál ani u potkanov ani u králikov. Pri podávaní dojčiacim potkanom, spôsobil klopido­gre­l nevýrazné spomalenie vývinu potomstva. Špecifické farmakokinetické štúdie uskutočnené s rádioaktívne označeným klopido­gre­lom preukázali, že liečivo a jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka. V dôsledku toho nie je možné vylúčiť možný priamy účinok (mierna toxicita), ako aj nepriamy účinok (nízka vnímavosť chuti).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Celulóza, mikrokryštalická
Koloidný oxid kremičitý
Krospovidón (typ A)
Makrogol 6000
Hydrogenovaný ricínový olej

Obalová vrstva:

Hydroxypropylcelulóza (E463)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Mastenec
Propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC-Al blistre obsahujúce 28, 30, 50, 56, 84, 90 a 100 filmom obalených tabliet alebo perforovaný blister s jednotlivou dávkou obsahujúci 28x1, 28x1 (kalendárne balenie), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 a 100x1 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Krka, d.d., Novo mesto-Locna
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJŇ A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi, ako je opísané vo verzii 8 z novembra 2009 predloženej v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

PSUR

Časový plán predkladania PSUR pre Clopidogrel Teva Generics B.V. sa má riadiť časovým plánom predkladania PSUR pre referenčný liek.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmom obalené tablety

Klopidogrel

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (ako hydrochlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje hydrogenovaný ricínový olej.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

28x1 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

30x1 filmom obalených tabliet

50 filmom obalených tabliet

50x1 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

56x1 filmom obalených tabliet

84 filmom obalených tabliet

84x1 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

90x1 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

100x1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Clpidogrel Teva Generics B.V. 75 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 filmom obalených tablet)

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmom obalené tablety

Klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Generics B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER (28 x 1 filmom obalených tabliet)

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmom obalené tablety

Klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Generics B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmom obalené tablety Klopidogrel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Clopidogrel Teva Generics B.V. a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Clopidogrel Teva Generics B.V.
3. Ako užívať Clopidogrel Teva Generics B.V.
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Clopidogrel Teva Generics B.V.
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. A NA ČO SA POUŽÍVA

Clopidogrel Teva Generics B.V. patrí do skupiny liekov nazývaných antiagregačné lieky. Krvné doštičky sú veľmi malé častice v krvi, ktoré sa počas zrážania krvi zhľukujú. Tomuto zhľukovaniu bránia antiagregačné lieky, ktoré znižujú možnosť vytvorenia krvnej zrazeniny (tento proces sa volá trombóza).

Clopidogrel Teva Generics B.V. sa používa na predchádzanie vzniku krvných zrazenín (trombus), ktoré sa formujú v skôrnatých cievach (artériách). Tento proces, ktorý môže viesť k aterosklerotickým príhodám (ako napríklad náhla cievna mozgová príhoda, srdcový záchvat alebo smrť), je známy ako aterosklerotická trombóza.

Clopidogrel Teva Generics B.V. Vám bol predpísaný ako ochrana pred vytvorením krvných zrazenín a na zníženie rizika výskytu nasledujúcich závažných príhod, pretože:

- máte skôrnaté cievy (tiež známe ako ateroskleróza) a
- prekonali ste infarkt myokardu, náhlu cievnu mozgovú príhodu alebo máte ochorenie periférnych artérií alebo
- mali ste závažný typ bolesti na hrudníku, ktorý je známy ako „nestabilná angína pectoris“ alebo ste prekonali "infarkt myokardu" (srdcový záchvat). Na liečbu týchto ťažkostí môže Váš lekár zaviesť do upchatej alebo zúženej tepny stent na znovuoobnovenie účinného prietoku krvi. Váš lekár Vám má predpísať aj kyselinu acetylsalicylovú (látku, ktorá je súčasťou mnohých liekov a používa sa na zmiernenie bolesti a na zníženie teploty a tiež na predchádzanie tvorby krvných zrazenín).

2. SKÔR AKO UŽIJETE CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Neužívajte Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- keď ste alergický (precitlivý) na klopidogrel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Clopidogrelu Teva Generics B.V..
- keď trpíte na choroby momentálne spôsobujúce krvácanie, napríklad ak máte žalúdočný vred alebo krvácanie do mozgu.
- keď máte ťažkú poruchu funkcie pečene.

Ak si myslíte, že sa Vás niečo z toho týka, alebo ak máte o tom pochybnosti, konzultujte to so svojim lekárom pred tým, než začnete užívať Clopidogrel Teva Generics B.V..

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Clopidogrelu Teva Generics B.V.

Ak sa na Vás vzťahuje niektorá z nasledujúcich situácií, musíte o tom informovať lekára predtým ako začnete užívať Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- keď máte riziko krvácania, ako napríklad
 - ochorenie pri ktorom je vyššie riziko vnútorného krvácania (napríklad žalúdočný vred)
 - ochorenie krvi, ktoré zvyšuje náchylnosť k vnútornému krvácaniu (krvácanie do tkanív, orgánov alebo kĺbov Vášho tela)
 - nedávne vážne zranenie
 - nedávny chirurgický zákrok (vrátane zubného)
 - naplánovaný chirurgický zákrok (vrátane zubného) v najbližších siedmych dňoch
- keď počas posledných siedmych dní vznikla vo Vašej mozgovej tepne zrazenina (ischemická mozgová príhoda/ mozgová príhoda vzniknutá na podklade nedokrvenia)
- keď trpíte poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

Počas užívania Clopidogrelu Teva Generics B.V.:

- Informujte Vášho lekára v prípade plánovaného chirurgického zákroku (vrátane zubného).
- Ihneď oznámte Vášmu lekárovi ak sa u Vás vyvinie zdravotný stav (známy ako trombotická trombocytopenická purpura alebo TTP), ktorý zahŕňa horúčku a modriny pod kožou, ktoré môžu vyzeráť ako nezreteľné červené bodky s nevysvetliteľnou extrémnou únavou alebo bez nej, zmätenosť, zožltnutie pokožky alebo očí (žltáčka) (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- Ak sa porežete alebo zraníte, zastavenie krvácania môže trvať trochu dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie pri holení, Vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak sa znepokojujete kvôli krvácaniu, musíte okamžite kontaktovať Vášho lekára (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- Váš lekár Vám môže nariadiť vyšetrenie krvi.

Clopidogrel Teva Generics B.V. nie je určený deťom a dospievajúcim.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Užívanie niektorých liekov môže ovplyvňovať účinok Clopidogrelu Teva Generics B.V. a naopak.

Oznámte svojmu lekárovi obzvlášť ak užívate:

- perorálne antikoagulanty, lieky zabraňujúce zrážaniu krvi
- nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa používajú na liečbu bolestivých a/alebo zápalových ochorení svalov alebo kĺbov
- heparín alebo iné lieky zabraňujúce zrážaniu krvi
- inhibitori protónovej pumpy (napríklad omeprazol) na žalúdočné obtiaže
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacín alebo chloramfenikol, lieky na liečbu bakteriálnych a hubových infekcií
- cimetidín, liek na liečbu žalúdočných obtiaží
- fluoxetín, fluvoxamín alebo moklobemid, lieky na liečbu depresie
- karbamazepín alebo oxkarbazepín, lieky na liečbu niektorých foriem epilepsie
- tiklopidín, iné antiagregačné látky (látky na potlačenie zrážania krvi).

Ak sa u Vás vyskytla závažná bolesť na hrudníku (nestabilná angína pectoris alebo srdcový záchvat), môžu Vám klopidogrel predpísať v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou. Je to látka prítomná v mnohých liekoch na zmiernenie bolesti a zníženie teploty. Príležitostné užívanie kyseliny acetylsalicylovej (nie viac ako 1 000 mg v priebehu 24 hodín) by nemalo spôsobiť žiadne problémy, ale pri dlhodobom podávaní za iných okolností sa musíte poradiť so svojim lekárom.

Užívanie Clopidogrelu Teva Generics B.V. s jedlom a nápojmi
Clopidogrel Teva Generics B.V. sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas tehotenstva a v čase dojčenia je vhodnejšie neužívať tento liek.

Ak ste tehotná, alebo sa domnievate, že ste tehotná musíte upozorniť svojho lekára alebo lekárnika ešte pred užívaním Clopidogrelu Teva Generics B.V. Ak otehotníte počas užívania Clopidogrelu Teva Generics B.V., okamžite sa poraďte so svojim lekárom, pretože počas tehotenstva sa užívanie klopidoogrelu neodporúča.

Ak užívate Clopidogrel Teva Generics B.V., o dojčení dieťaťa sa poraďte so svojim lekárom.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Clopidogrel Teva Generics B.V. ovplyvňuje Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Clopidogrelu Teva Generics B.V.

Clopidogrel Teva Generics B.V. obsahuje hydrogenovaný ricínový olej, ktorý môže spôsobiť zažívacie ťažkosti a hnačku.

3. AKO UŽÍVAŤ CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Vždy užívajte Clopidogrel Teva Generics B.V. S presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak ste mali ťažkú bolesť hrudi (nestabilná angína alebo srdcový infarkt), lekár Vám môže jedenkrát na začiatku liečby predpísať 300 mg Clopidogrelu Teva Generics B.V. (štyri 75 mg tablety). Potom, zvyčajná dávka je jedna tableta 75 mg Clopidogrel Teva Generics B.V. denne, užitá perorálne s jedlom alebo bez jedla a každý deň v rovnakom čase.

Clopidogrel Teva Generics B.V. musíte užívať tak dlho ako Vám predpíše lekár.

Ak užijete viac Clopidogrelu Teva Generics B.V., ako máte

Okamžite informujte svojho lekára alebo navštívte pohotovostné oddelenie najbližšej nemocnice, pretože hrozí zvýšené riziko krvácania.

Ak zabudnete užiť Clopidogrel Teva Generics B.V.

Ak zabudnete užiť dávku Clopidogrelu Teva Generics B.V., a spomeniete si počas nasledujúcich 12 hodín od zvyčajného času užívania, užite tabletu ihneď a nasledujúcu dávku užite v zvyčajnom čase.

Ak si spomeniete, že ste zabudli užiť liek po viac ako 12 hodinách, užite až nasledujúcu dávku v zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Pri balení 28x1 tableta si môžete skontrolovať deň, kedy ste užili poslednú tabletu podľa dňa, ktorý je vytlačený na blistri.

Ak prestanete užívať Clopidogrel Teva Generics B.V.

Neprerušujte liečbu. Pred prerušením sa skontaktujte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Clopidogrel Teva Generics B.V. môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom, ak pocítite:

- horúčku, príznaky infekcie alebo extrémnej únavy. Môžu byť dôsledkom zriedkavého zníženia počtu niektorých krviniek.
- príznaky pečienkových problémov ako je zožltnutie kože a/alebo očí (žltacka), či už spojené s podkožným krvácaním, ktoré sa prejavuje ako červené bodky, alebo bez neho a/alebo so zmätenosťou (pozri časť 2 „Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Clopidogrelu Teva Generics B.V.“).
- opuch v ústach alebo poruchy kože, ako napr. vyrážky a svrbenie, pľuzgiere na koži. Tieto môžu byť príznakom alergickej reakcie.

Najčastejším vedľajším účinkom (vyskytuje sa u 1 až 10 pacientov zo 100) hlásené v súvislosti s užívaním Clopidogrel Teva Generics B.V. je krvácanie.

Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdka alebo čriev, ako modriny, podliatiny (nezvyčajné krvácanie alebo podliatiny pod kožou), krvácanie z nosa, krv v moči. Zriedkavo bolo zaznamenané tiež krvácanie do oka, vnútrolebečné krvácanie, krvácanie do pľúc alebo do kĺbov.

Ak pri užívaní Clopidogrelu Teva Generics B.V. dlhšiu dobu krvácať.

Ak sa porežete alebo inak poraníte, zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie napríklad porezanie, poranenie pri holení, Vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak máte akékoľvek pochybnosti, musíte okamžite kontaktovať Vášho lekára (pozri časť 2 „Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Clopidogrelu Teva Generics B.V.“).

Ďalšie vedľajšie účinky hlásené pri používaní Clopidogrel Teva Generics B.V. sú:

Časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100): hnačka, bolesti brucha, poruchy trávenia alebo pálenie záhy.

Menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1 000): bolesť hlavy, žalúdočný vred, vracanie, pocity na vracanie, zápcha, nadmerná plynatosť v žalúdku alebo črevách, vyrážky, svrbenie, točenie hlavy, pocit mŕtvenia a znecitlivenia.

Zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 10 000): závrat.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10 000): žltacka, ťažká bolesť brucha spojená s bolesťou chrbta alebo bez nej, horúčka, ťažkosti s dýchaním niekedy spojené s kašľom, generalizované alergické reakcie, opuch v ústach, pľuzgiere na koži, alergické prejavy na koži, zápal sliznice ústnej dutiny (stomatitída), pokles krvného tlaku, zmätenosť, halucinácie, bolesti kĺbov, svalové bolesti, zmena vnímania chuti.

Váš lekár môže tiež zistiť zmeny v testoch Vašej krvi alebo moču.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Clopidogrel Teva Generics B.V. po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Clopidogrel Teva Generics B.V. obsahuje

- Liečivo je klopidoogrel. Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (ako hydrochlorid).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, koloidný oxid kremičitý, krosopovidón (typ A), makrogol 6000, hydrogenovaný ricínový olej v jadre tablety a hydroxypropylcelulóza (E463), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), mastenec a propylénglykol v obalovacej vrstve.

Ako vyzerá Clopidogrel Teva Generics B.V. a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú ružové, okrúhle a mierne konvexné.

Dodávajú sa v škatuľkách, ktoré obsahujú 28, 30, 50, 56, 84, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet v blisteroch alebo 28 x 1, 28x1 (kalendárne balenie), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 a 100x1 filmom obalených tabliet v perforovaných blisteroch s jednotlivou dávkou.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Teva Generics B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, The Netherlands

Výrobca:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютис Кълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt

Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Malta

Teva Ελλάς A.E.

Tel: +30 210 72 79 099

Danmark

Teva Denmark A.S.

Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228400

Deutschland

Teva Generics GmbH

Tel: (49) 351 834 0

Norge

Teva Sweden AB

Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Ελλάδα

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

España

TEVA PHARMA, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

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

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvija
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 12 03

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Polska

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 212 08 90

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

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

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.