

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel HEXAL 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogrelijevega besilata.

Pomožne snovi: vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 3,80 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele do belkaste, marmorirane, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Klopidogrel je indiciran pri odraslih za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri:

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

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Odrasli in starostniki

Klopidogrel se mora dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg.

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:

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

Če bolnik izpusti odmerek:

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

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Huda jetrna okvara.
- Aktivna patološka krvavitev, kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

Zaradi tveganja krvavitve in hematoloških neželenih učinkov moramo takoj pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali drugih ustreznih preiskav, kadarkoli se v času zdravljenja pojavijo klinični simptomi, ki nakazujejo krvavitev (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih antitrombotikih, moramo klopidogrel uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki so na zdravljenju z ASA, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) vključno z zaviralci COX-2. Bolnike morate skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno z okultno krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogrela s peroralnimi antikoagulantmi se ne priporoča, ker lahko poveča jakost krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Če ima bolnik predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek začasno ni zaželen, moramo klopidogrel ukiniti 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo obvestiti zdravnika in zobozdravnika, da jemljejo klopidogrel, pred vsakim načrtovanjem kirurškega posega in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo. Klopidogrel podaljša čas krvavitve in se mora uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolniki morajo biti obveščeni, da je lahko čas, potreben za zaustavitev krvavitve, daljši kot ponavadi, ko jemljejo klopidogrel (sam ali v kombinaciji z ASA) in da morajo poročati svojemu zdravniku o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (mesto ali trajanje).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) so poročali zelo redko po uporabi klopidogetela, včasih po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija povezana bodisi z nevrološkiimi spremembami, motnjo v delovanju ledvic ali vročino. TTP je potencialno smrtno stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

Nedavna ishemična kap

Zaradi pomanjkanja podatkov klopidogetela ne moremo priporočiti prvih 7 dni po akutni ishemični kapi.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Ledvična okvara

Terapevtske izkušnje s klopidogetelom so omejene pri bolnikih z ledvično okvaro. Zato moramo pri teh bolnikih klopidogetel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Izkušnje so omejene pri populaciji z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo. Zato moramo pri teh bolnikih klopidogetel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Klopidogetel HEXAL vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko razdraži želodec in povzroči drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant: sočasna uporaba klopidogetela s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4). Uporaba 75 mg klopidogetela na dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina (substrata CYP2C9) ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejeli varfarin. Vendar pa sočasna uporaba klopidogetela in varfarina poveča tveganje krvavitev zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa: klopidogetel moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejema sočasno zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina (ASA): ASA ni spremenila s klopidogetelom dosežene inhibicije z ADP-jem sprožene agregacije trombocitov, vendar klopidogetel ojača učinek ASA na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vendar pa sočasna uporaba 500 mg ASA dvakrat dnevno en dan ni pomembno povečala podaljšanja časa krvavitve, sprožene z jemanjem klopidogetela. Farmakodinamična interakcija med klopidogetelom in acetilsalicilno kislino je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitve. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4). Vendar pa so klopidogetel in ASA uporabljali sočasno do enega leta (glejte poglavje 5.1).

Heparin: v klinični študiji, izvedeni pri zdravih osebah, klopidogetrel ni zahteval spremembe odmerka heparina ali spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega učinka na inhibicijo agregacije trombocitov, sprožene s klopidogetrelom. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in heparinom je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitve. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4).

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

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs; "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs"): v klinični študiji, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba klopidogetrela in naproksena povečala okultno izgubo krvi iz prebavil. Vendar pa je zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi NSAIDs danes nejasno, ali je povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve pri vseh NSAIDs. Zaradi tega moramo NSAIDs, vključno s COX2 inhibitorji, in klopidogetrel sočasno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Drugo sočasno zdravljenje:

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

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

Zaviralci protonske črpalke (PPI):

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

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

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

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

Druga zdravila

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

Farmakokinetika digoksina ali teofilina nista bili spremenjeni ob sočasni uporabi klopidogetrela. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogetrela.

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

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah klopidogetrela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterosklotično boleznijo pogosto uporabljajo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preskušanje klopidogetrela, prejemali sočasno različna zdravila, vključno z diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI), kalcijevimi antagonisti, učinkovinami za zniževanje holesterola, koronarnimi vazodilatatorji, antidiabetiki (vključno z insulinom), antiepileptičnimi učinkovinami in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

Dojenje

Ni znano, ali se klopidogetrel pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogetrel izloča v materinem mleku. Iz varnostnih razlogov naj se z dojenjem med zdravljenjem z zdravilom Plavix ne nadaljuje.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Klopidogetrel nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Varnost klopidogetrela so vrednotili pri več kot 42.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 9.000 bolniki, ki so se zdravili 1 leto ali več. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY in COMMIT, so predstavljeni spodaj. V celoti je bil klopidogetrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE, primerljiv z ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg neželenih učinkov v kliničnih študijah so bili neželeni učinki prijavljeni tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogostejše opisan učinek tako v kliničnih študijah kot med postmarketinško uporabo, med katero so se najpogostejše pojavile prvi mesec zdravljenja.

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

V študiji CURE število velikih krvavitev s klopidogetrelom in ASA ni bilo prekoračeno v 7 dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem več kot 5 dni pred kirurškim posegom. Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju do 5 dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogetrel in ASA in 6,3 % za placebo in ASA.

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

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

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah ali poročani spontano, so naštet v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena upoštevaje naslednji dogovor: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	Nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				Serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije
Psihiatrične motnje				Halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		Intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		Motnje okusa
Očesne bolezni		Krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vrtoglavica	
Žilne bolezni	Hematom			Resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa			Krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni prebavil	Krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	Želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	Retroperitonealna krvavitev	Krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	Modrice	Izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		Bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, eritematozen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva				Mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgija, mialgija
Bolezni sečil		Hematurija		Glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Krvavitve na mestu vboda			Zvišana telesna temperatura
Preiskave		Podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki klopidogetra lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru krvavitve je potrebno zagotoviti ustrezno zdravljenje. Antidot farmakološkemu delovanju klopidogetra ni znan. Če se zahteva takojšnje korigiranje podaljšane časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje reverzno na učinek klopidogetra.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC04.

Klopidogetrel je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidogetrel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogetrela selektivno zavira vezavo adenozin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z

ADP, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani vso njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7–10 dni) in normalno delovanje trombocitov se obnovi s hitrostjo, ki je v skladu s premeno trombocitov. Zavrtja je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade ojačenja trombocitne aktivacije s sproščenim ADP.

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

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

Varnost in učinkovitost klopidozela so vrednotili v 4 dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 80.000 bolnikov: študija CAPRIE je obsegala primerjavo klopidozela in ASA, v študijah CURE, CLARITY in COMMIT pa so primerjali klopidozel s placebo; oboje pa so bolniki dobivali v kombinaciji z ASA in drugo standardno terapijo.

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

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

Klopidozel je pomembno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (sestavljen opazovani dogodek miokardni infarkt, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. Pri analizi vključenih bolnikov ("intention to treat analysis") so v skupini, ki je prejela klopidozel, opazili 939 dogodkov in v skupini, ki je prejela ASA, 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja (RT) 8,7 %, [95 % IZ: 0,2 do 16,4]; $p=0,045$), kar ustreza preprečevanju pojava novega ishemičnega dogodka na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, dodatnim 10 [IZ: 0 do 20] bolnikom. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala pomembne razlike med klopidozelo (5,8 %) in ASA (6,0 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična kap in periferna arterijska bolezen/PAD) je videti najmočnejšo korist (doseganje statistične značilnosti pri $p=0,003$) pri bolnikih, vključenih zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so doživeli tudi miokardni infarkt) (zmanjšanje RT=23,7 %; IZ: 8,9 do 36,2), in šibkejšo (ni bila pomembno različna od ASA) pri bolnikih s kapjo (zmanjšanje RT=7,3 %; IZ: -5,7 do 18,7 [$p=0,258$]). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v preskušanje samo na podlagi nedavnega miokardnega infarkta, je bil klopidozel numerično inferioren, vendar se statistično ni razlikoval od ASA (zmanjšanje RT= -4,0 %; IZ: -22,5 do 11,7 [$p=0,639$]). Razen tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi klopidozela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih ≤ 75 let.

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

Akutni koronarni sindrom

Študija CURE je vključevala 12.562 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca) do 24 ur po zadnji epizodi bolečine v prsih ali simptomih, konsistentnih z ishemijo. Bolniki so morali imeti bodisi spremembe elektrokardiograma (EKG), združljive z novo ishemijo, ali povišane srčne encime ali troponin I ali T na najmanj dvakratno zgornjo mejo normalnega. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je

prejemala klopidogetrel (začetni odmerek 300 mg, nato 75 mg/dan, n=6.259) ali skupino, ki je prejela placebo (n=6.303), oboje prejeto v kombinaciji z ASA (75 - 325 mg enkrat na dan) in drugimi standardnimi terapijami. Bolniki so bili zdravljeni do enega leta. V študiji CURE je 823 (6,6 %) bolnikov sočasno prejela terapijo z antagonisti receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov, sočasna uporaba heparinske terapije ni pomembno vplivala na relativni delež krvavitev med klopidogetrelom in placebo.

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

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

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

Rezultati, pridobljeni pri populacijah z različnimi karakteristikami (npr. nestabilna angina, MI brez Q zobca, visoka do nizka raven tveganja, diabetes, potreba po revaskularizaciji, spol, starost, itd), so skladni z rezultati primarne analize. Zlasti *post hoc* analiza podatkov 2172 bolnikov (17 % celotne populacije CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), je ob klopidogetrelu v primerjavi s placebo pokazala značilno, 26,2 % zmanjšanje RT za sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap) in tudi značilno, 23,9 % zmanjšanje RT za drug sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap ali neodzivna ishemija). Poleg tega varnostne značilnosti klopidogetrela v tej podskupini bolnikov niso bile skrb zbujajoče. Rezultati te podskupine se torej skladajo s celotnimi rezultati preskušanja.

Koristi, ki so jih opazili s klopidogetrelom, so bile neodvisne od drugih akutnih in dolgotrajnih srčnožilnih terapij (kot je heparin /nizkomolekularni heparin, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, učinkovinami za zniževanje lipidov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI)). Učinkovitost klopidogetrela so opazili neodvisno od odmerka ASA (75 - 325 mg enkrat na dan).

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

V študijo CLARITY je bilo vključenih 3.491 bolnikov v 12 urah po nastopu akutnega miokardnega infarkta z elevacijo ST spojnice, ki so bili predvideni za trombolitično terapijo. Bolniki so dobivali klopidogetrel (300 mg udarni odmerek, nato pa 75 mg na dan, n=1.752) ali placebo (n=1.739), oboje v kombinaciji z ASA (150 mg do 325 mg kot udarni odmerek, nato 75 mg do 162 mg na dan), fibrinolitičnim sredstvom in po potrebi heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodki so bili navzočnost kompozita (zaradi infarkta zamašene arterije) na angiogramu pred odpustom ali smrt ali ponovni miokardni infarkt pred koronarno angiografijo. Pri bolnikih, pri katerih

ni bila opravljena angiografija, sta bila primarna opazovana dogodka smrt ali ponovni miokardni infarkt do 8. dneva oziroma do odpusta. Populacijo bolnikov je sestavljalo 19,7 % žensk in 29,2 % bolnikov v starosti ≥ 65 let. Skupno 99,7 % bolnikov je dobivalo fibrinolitike (fibrinsko specifične: 68,7 %, nefibrinsko specifične: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, 54,7 % zaviralce ACE in 63 % statine.

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

V študijo COMMIT z 2x2 faktorsko raziskovalno zasnovo je bilo vključenih 45.852 bolnikov v 24 urah po nastopu simptomov, ki bi lahko kazali na miokardni infarkt, z neustreznimi vrednostmi EKG, ki so to potrjevale (elevacija ST spojnice, depresija ST spojnice ali levokračni blok). Bolniki so 28 dni oziroma do odpusta dobivali klopidogetrel (75 mg na dan, $n=22.961$) ali placebo ($n=22.891$) v kombinaciji z ASA (162 mg na dan). Sestavljeni opazovani dogodki so bili smrt zaradi kateregakoli vzroka ali prvi pojav ponovnega infarkta, kapi ali smrt. Populacijo bolnikov je sestavljalo 27,8 % žensk, 58,4 % bolnikov starost ≥ 60 let (26 % ≥ 70 let) in 54,5 % bolnikov, ki so dobivali fibrinolitike.

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

Pediatrična populacija

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

Randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin (CLARINET) je zajela 906 pediatričnih bolnikov (novorojenčkov in dojenčkov) s cianotično prirojeno srčno hibo, paliativno oskrbljeno s sistemsko-pljučnim arterijskim spojem (šantom). Bolnike so randomizirali na prejetje klopidogetrela 0,2 mg/kg ($n = 467$) ali placebo ($n = 439$) obenem s sočasnim osnovnim zdravljenjem do tedaj, ko je bila opravljena operacija druge stopnje. Povprečni čas med paliativno oskrbo s spojem in prvo uporabo raziskovanega zdravila je bil 20 dni. Približno 88 % bolnikov je sočasno prejelo ASA (v razponu od 1 do 23 mg/kg/dan). Med skupinama ni bilo značilnih razlik v primarnem sestavljenem opazovanem dogodku, ki je obsegal smrt, trombozo spoja ali srčno intervencijo pred starostjo 120 dni po dogodku, za katerega je bilo ocenjeno, da je trombotične narave: v skupini s klopidogetrelom je bilo takšnih 89 (19,1 %) in v skupini s placebom 90 (20,5 %) (glejte poglavje 4.2). Najpogosteje opisani neželeni učinek tako v skupini s klopidogetrelom kot v skupini s placebom je bila krvavitev, vendar se pojavljanje krvavitve med skupinama ni značilno razlikovalo. Med dolgoročnim varnostnim spremljanjem te študije je 26 bolnikov, ki so pri enem letu starosti še vedno imeli spoj, prejelo klopidogetrel do 18. meseca starosti. Med tem dolgoročnim spremljanjem niso ugotovili novih težav ali zadržkov v zvezi z varnostjo.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Distribucija

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

Presnova

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

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

Eliminacija

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

Farmakogenetika

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

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

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

večja kot s shemo 300 mg/75 mg. Poleg tega je bilo IPA 32 % (24 ur) in 61 % (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg, in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale shemo 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerna shema za to populacijo bolnikov v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

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

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

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

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Rasa

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah na podganah in pavijanih, so bile jetrne spremembe najpogostejše opaženi učinek. Pojavile so se pri odmerkih, ki predstavljajo najmanj 25-kratno izpostavljenost kot pri človeku ob prejemanju kliničnega odmerka 75 mg/dan in so bile posledica učinka na jetrne presnovne encime. Nobenega učinka na presnovne encime niso opazili pri ljudeh ob prejemanju terapevtskih odmerkov.

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

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

Klopidogetrel so preizkušali v številnih *in vitro* ter *in vivo* študijah genotoksičnosti in ni pokazal nobenega genotoksičnega učinka.

Ugotovili so, da klopidogetrel nima vpliva na plodnost podganih samcev in samic in ni teratogen niti za podgane ali kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopidogetrel povzročil blago zakasnitev razvoja mladičkov. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidogetrelom, so pokazale, da se izhodna spojina ali njeni metaboliti izločajo v mleko. Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (neprijetnost).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete:

makrogol 6000
mikrokristalna celuloza (E460)
krospovidon (vrsta A)
hidrogenirano ricinusovo olje

filmska obloga:

makrogol 6000
etilceluloza (E462)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnih pretisnih omotih za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu/Alu pretisni omoti, ki vsebujejo 14, 28, 30, 50, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet v kartonskih škatlah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemčija

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

EU/1/09/534/001 – 007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

28.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serije

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemčija

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predstavljen v modulu 1.8.1 pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in toliko časa, kolikor bo zdravilo v prometu.

Načrt za obvladovanje tveganja

Navedba smiselno ni potrebna.

Vloga temelji na referenčnem zdravilu, za katerega niso bila ugotovljena varnostna vprašanja, ki bi zahtevala dodatne aktivnosti za zmanjšanje tveganja.

Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

PSUR morajo biti predloženi v skladu s časovnim razporedom za predložitev PSUR za referenčno zdravilo.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČEVANJE

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Klopidogrel HEXAL 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogrelijevega besilata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi hidroženirano ricinusovo olje. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
84714 Miesbach
Nemčija

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

EU/1/09/534/001
EU/1/09/534/002
EU/1/09/534/003
EU/1/09/534/004
EU/1/09/534/005
EU/1/09/534/006
EU/1/09/534/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

Klopidogrel HEXAL 75 mg

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel HEXAL 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Acino Pharma GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. DRUGI PODATKI

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. NAVODILO ZA UPORABO

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

NAVODILO ZA UPORABO

Klopidogrel HEXAL 75 mg filmsko obložene tablete klopidogrel

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Klopidogrel HEXAL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel HEXAL
3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel HEXAL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel HEXAL
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO KLOPIDOGREL HEXAL IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Klopidogrel HEXAL vsebuje zdravilno učinkovino klopidogrel, ki spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci agregacije trombocitov. Trombociti so zelo majhne strukture, ki se zlepljajo pri strjevanju krvi. S preprečevanjem tega zlepljanja, zaviralci agregacije trombocitov zmanjšajo možnost nastanka krvnih strdkov (proces se imenuje tromboza).

Zdravilo Klopidogrel HEXAL se jemlje za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (trombov) v odtoknih krvnih žilah (arterijah), proces je znan kot aterotromboza in lahko vodi do aterotrombotičnih dogodkov (kot so kap, srčni napad ali smrt).

Zdravilo Klopidogrel HEXAL vam je predpisano za pomoč pri preprečevanju nastajanja krvnih strdkov in za zmanjšanje tveganja teh hudih dogodkov, ker:

- imate stanje odtoknih arterij (znano tudi kot ateroskleroza), in
- ste predhodno doživeli srčni napad, kap ali imeli stanje, ki je znano kot periferna arterijska bolezen (moten krvni pretok v rokah ali nogah, ki ga povzroči zapora žil) ali
- ste doživeli hudo obliko bolečine v prsih, znano kot "nestabilna angina" ali "miokardni infarkt" (srčni napad). Pri zdravljenju tega stanja vam je zdravnik v zamašeno ali zoženo arterijo morda moral vstaviti stent (žično opornico), da bi žilo tako razširil in obnovil pretok krvi. Zdravnik vam bo moral predpisati tudi acetilsalicilno kislino (učinkovina, ki je prisotna v številnih zdravilih proti bolečinam in za zniževanje zvišane telesne temperature, kakor tudi za preprečevanje strjevanja krvi).

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO KLOPIDOGREL HEXAL

Ne jemljite zdravila Klopidogrel HEXAL:

- če ste alergični na (preobčutljivza klopidogrel ali katerikoli sestavino zdravila Klopidogrel HEXAL;
- če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, kot je rana na želodcu ali krvavitev v možganih;
- če imate hudo jetrno obolenje.

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, ali če ste kakorkoli v dvomih, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden boste vzeli Klopido[®]gel HEXAL.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Klopido[®]gel HEXAL:

Če katerokoli od spodaj navedenih stanj velja za vas, morate o tem obvestiti svojega zdravnika, preden boste vzeli zdravilo Klopido[®]gel HEXAL:

- če imate tveganje za krvavitve, kot je:
 - zdravstveno stanje s tveganjem za notranjo krvavitev (kot je rana na želodcu)
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitev v tkivih, organih ali sklepih vašega telesa).
 - nedavna huda poškodba
 - nedaven kirurški poseg (vključno na zobeh)
 - načrtovan kirurški poseg (vključno na zobeh) v naslednjih 7 dneh
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh
- če imate ledvične ali jetrne bolezni

Ko jemljete zdravilo Klopido[®]gel HEXAL:

- morate povedati zdravniku, če imate predvideno kakšno operacijo (vključno z zobozdravstvenim posegom).
- morate takoj povedati zdravniku, če razvijete bolezensko stanje (znano tudi kot trombotična trombocitopenična purpura ali TTP) z zvišano telesno temperaturo in modricami pod kožo, ki se lahko pojavijo kot drobne rdeče pike, z ali brez nerazložljive hude utrujenosti, zmedenosti, porumenele kože ali oči (zlatenica) (glejte poglavje 4 »MOŽNI NEŽELENI UČINKI«).
- se lahko krvavitev ustavi počasneje kot ponavadi, če se urežete ali poškodujete. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj le to preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših urezninah ali poškodbah, npr. če se urežete pri britju, navadno ni razloga za skrb. Če pa vas glede krvavitve skrbi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4 »MOŽNI NEŽELENI UČINKI«).
- lahko vaš zdravnik naroči preiskave krvi.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Klopido[®]gel HEXAL ni namenjeno za uporabo pri otrocih ali mladostnikih.

Jemanje drugih zdravil

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

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na uporabo zdravila Klopido[®]gel HEXAL in obratno.

Še posebej pomembno je, da obvestite svojega zdravnika, če jemljete

- peroralne antikoagulate, zdravila, ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov,
- nesteroidna protivnetna zdravila, ki se običajno uporabljajo za lajšanje bolečine in/ali vnetja mišic ali sklepov,
- heparin, ali katerokoli drugo zdravilo v obliki injekcij, ki se uporablja za zmanjševanje strjevanja krvi,
- omeprazol, esomeprazol ali cimetidin, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin ali klorampfenikol, zdravila za zdravljenje bakterijskih in glivičnih okužb,
- fluoksetin, fluvoksamin ali moklobemid, zdravila za zdravljenje depresije,
- karbamazepin ali oksakarbazepin, zdravila za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- tiklopidin, druga antiagregacijska zdravila.

Če ste doživeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčni napad), so vam morda predpisali zdravilo Klopido[®]grel HEXAL v kombinaciji z acetilsalicilno kislino, učinkovino, ki je prisotna v številnih zdravilih, ki se uporabljajo za lajšanje bolečine in zniževanje zvišane telesne temperature. Priložnostna uporaba acetilsalicilne kisline (ne več kot 1.000 mg v kateremkoli 24 urnem obdobju) na splošno ne bi smela povzročati težav, vendar pa se morate o daljši uporabi v drugih okoliščinah posvetovati s svojim zdravnikom.

Jemanje zdravila Klopido[®]grel HEXAL skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Klopido[®]grel HEXAL lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Priporočljivo je, da se tega zdravila v nosečnosti ne uporablja.

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, morate o tem obvestiti svojega zdravnika ali farmacevta, preden vzamete zdravilo Klopido[®]grel HEXAL. Če med zdravljenjem z zdravilom Klopido[®]grel HEXAL zanosite, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj jemanje klopido[®]grela med nosečnostjo ni priporočljivo.

Med jemanjem tega zdravila ne smete dobiti. Če dobiti ali nameravate dobiti, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Klopido[®]grel HEXAL vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Klopido[®]grel HEXAL

Zdravilo Klopido[®]grel HEXAL vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko povzroči želodčne motnje ali drisko.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO KLOPIDOGREL HEXAL

Pri jemanju zdravila Klopido[®]grel HEXAL natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste imeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčna kap), vam lahko zdravnik na začetku zdravljenja da 300 mg zdravila Klopido[®]grel HEXAL v enkratnem odmerku (štiri 75-mg tablete). Nato je običajni odmerek ena 75-mg tableta zdravila Klopido[®]grel HEXAL na dan, ki jo lahko vzamete s hrano ali brez nje; odmerek morate jemati vsak dan ob istem času.

Zdravilo Klopido[®]grel HEXAL morate jemati, vse dokler vam ga vaš zdravnik predpisuje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Klopido[®]grel HEXAL, kot bi smeli

Zaradi povečanega tveganja krvavitve se posvetujte s svojim zdravnikom ali oddelkom najbližje bolnišnične nujne zdravniške pomoči.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopido[®]grel HEXAL

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Klopido[®]grel HEXAL in se nanj spomnite do 12 ur po ustaljenem času, takoj vzemite tableto in nato vzemite naslednjo tableto spet ob ustaljenem času jemanja. Če pozabite za več kot 12 ur, preprosto vzemite naslednji enkratni odmerek ob ustaljenem času. Ne jemljite dvojnega odmerka, da bi nadomestili posamezne izpuščene odmerke.

Če ste prenehali jemati zdravilo Klopidogrel HEXAL

Ne prekinite zdravljenja razen, če tako odloči zdravnik. Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden prekinete zdravljenje.

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

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

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

Pogostnost spodaj naštetih možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 uporabnikov)
- pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 uporabnikov)
- občasni (pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 uporabnikov)
- redki (pojavijo se pri 1 do 10 od 10.000 uporabnikov)
- zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 uporabnikov)
- ni znano (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, če se pri vas pojavijo:

- zvišana telesna temperatura, znaki okužbe ali huda utrujenost. To so lahko znaki redkega zmanjšanja števila določenih krvnih celic,
- znaki jetrnih težav, kot je porumenelost kože in/ali oči (zlatenica), ki so lahko, ali pa ne, povezani s krvavitvijo, ki se pojavi pod kožo kot drobne rdeče pike, in/ali zmedenostjo (glejte poglavje 2 »Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Klopidogrel HEXAL«).
- otekanje ust ali bolezni kože, kot so izpuščaj, srbenje in mehurji na koži. To so lahko znaki alergijske reakcije.

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali s klopidogrelom, je krvavitev. Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitve iz želodca ali črevesja, kot modrice, hematomi (neobičajne krvavitve ali modrice pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v urinu. V majhnem številu primerov so poročali tudi o očesnih krvavitvah, krvavitvah v glavi, pljučih ali sklepih.

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Klopidogrel HEXAL. Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se vam krvavitev ustavi. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete ali brižete, to navadno ni zaskrbljujoče. Vendar pa se morate takoj posvetovati s svojim zdravnikom, če ste glede krvavitve v kakršnihkoli dvomih (glejte poglavje 2 »Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Klopidogrel HEXAL«).

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali s Klopidogrelom HEXAL, so:

- Pogosti neželeni učinki:
driska, bolečina v trebuhu, slaba prebava ali zgaga.
- Občasni neželeni učinki:
glavobol, razjeda na želodcu, bruhanje, slabost, zaprtost, preveč plinov v želodcu ali črevesju, izpuščaji, srbenje, omotica, občutek mravljinčenja in omrtvelosti.
- Redki neželeni učinki:
vrtočlavica.
- Zelo redki neželeni učinki:
zlatenica, huda bolečina v trebuhu z ali brez bolečine v hrbtu, zvišana telesna temperatura, težave pri dihanju, ki so včasih povezane s kašljem, splošne alergijske reakcije, oteklina v ustih,

mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje okusa.
Poleg tega lahko zdravnik ugotovi spremenjene izvide preiskav krvi ali urina.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA KLOPIDOGREL HEXAL

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Klopido~~g~~rel HEXAL ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu po oznaki EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Navodila za shranjevanje zdravila so na škatli.

Ne uporabljajte zdravila Klopido~~g~~rel HEXAL, če ste opazili vidne znake poškodovanja pretisnega omota ali filmsko obloženih tablet.

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

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Klopido~~g~~rel HEXAL

zdravilna učinkovina je klopido~~g~~rel v obliki klopido~~g~~rel besilata. Ena tableta vsebuje 75 mg klopido~~g~~rela v obliki klopido~~g~~relijevega besilata.

Pomožne snovi so:

jedro tablete:

makrogol 6000

mikrokristalna celuloza (E460)

krospovidon (vrsta A)

hidrogenirano ricinusovo olje

filmska obloga:

makrogol 6000

etilceluloza (E462)

titanov dioksid (E171)

Izgled zdravila Klopido~~g~~rel HEXAL in vsebina pakiranja

Klopido~~g~~rel HEXAL 75 mg tablete so bele do belkaste, marmorirane, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete. Na voljo so v škatlah, ki vsebujejo 14, 28, 30, 50, 84, 90 in 100 tablet v pretisnih omotih iz aluminija. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemčija
Izdelovalec

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemčija

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde
België
Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

Representative office Sandoz d.d.
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6
1766 Sofia
Тел.: + 359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Jeseniova 30
13000 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
Email: office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Deutschland

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
Email: service@hexal.com

Luxembourg/Luxemburg

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: + 49 8024 908 0

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tímár u. 20.
H-1034 Budapest
Tel.: +36 1 430 2890
Email : info.hungary@sandoz.com

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
Email info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

Sambrook Pharmaceutical
4, KAZANTZAKI & AG. PANTELEIMONOS
GR- 13561 AG. ANARGYROI
Τηλ: + 30 210 8323 372

España

Bexal Farmaceutica S.A.
Av/Osa Mayor no 4, Area B
E-28023 Aravaca / Madrid
sandoz.responde@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IRL - Bantry Co. Cork
Tel: + 353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
info.sandoz-dk@sandoz.com

Italia

HEXAL S.p.A. c/o Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: + 39-02-96 541

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
For P. T. Hadjigeorgiou co ltd
Postal address: P.O. Box 53158-3301 Limassol,
Cyprus
Office address: Yildiz 31-3042 Limassol Cyprus
Τηλ: 00357 25372425
Fax: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Österreich

HEXAL Pharma GmbH
Carlbergergasse 44
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)53382000

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tanska/Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048 Riga
Tel: +371 67892006

United Kingdom

United Kingdom
Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

Navodilo je bilo odobreno

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie