

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg clopidogrelum (ve formě besylátu)

Pomocné látky: jedna potahovaná tableta obsahuje 3,80 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až šedobílé, tvrdé, kulaté a bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Clopidogrel je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů:

- U pacientů po infarktu myokardu (proběhlém před několika málo až méně než před 35 dny), po ischemické cévní mozkové příhodě (proběhlé před 7 dny až méně než před 6 měsíci) nebo s prokázaným onemocněním periferních cév

Pro další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

- Dospělí a starší pacienti
Clopidogrel se užívá v jedné denní dávce 75 mg.

V případě zapomenuté dávky:

- V průběhu méně než 12 hodin po pravidelné době: pacient by měl užít dávku okamžitě a další dávku užije již v pravidelnou dobu.
- Po více než 12 hodinách: pacient by měl užít další dávku v pravidelnou dobu a dávku nezdvojit.

- Pediatrická populace
Clopidogrel nemá být použit u dětí z důvodu obav ohledně účinnosti (viz bod 5.1).
- Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).
- Porucha funkce jater
U pacientů se středně těžkým onemocněním jater, kteří mohou mít sklon ke krvácení, jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání

Přípravek může být užit s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Precitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.
- Závažná porucha funkce jater.
- Aktivní patologické krvácení jako krvácení při peptickém vředu nebo intrakraniální hemoragie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krvácení a hematologické poruchy

Vzhledem k riziku krvácení a hematologických nežádoucích účinků by v případě, že se objeví během léčby podezření na krvácení, mělo být neodkladně zváženo vyšetření krevního obrazu a/nebo jiné vhodné vyšetření (viz bod 4.8). Stejně jako u ostatních antiagregancií by klopidoogrel měl být užíván s opatrností u pacientů s možným rizikem zvýšeného krvácení po traumatu, operaci nebo v důsledku jiných patologických stavů a v případě současného podání klopidoogrelu a ASA, heparinu, inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa nebo nesteroidních antiflogistik (NSAID) včetně cox-2 inhibitorů. Pacienti by měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví jakékoli známky krvácení včetně okultního krvácení, zvláště během prvních týdnů léčby a/nebo po invazivním kardiologickém výkonu nebo operaci. Současné podávání klopidoogrelu s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může zvýšit intenzitu krvácení (viz bod 4.5).

Pokud má pacient podstoupit plánovanou operaci a antiagregační účinek není dočasně žádoucí, je třeba klopidoogrel vysadit 7 dní před výkonem. Pacienti by měli před plánováním jakékoli operace nebo další farmakoterapie upozornit lékaře a zubní lékaře, že užívají klopidoogrel. Klopidoogrel prodlužuje dobu krvácivosti a měl by tedy být podáván pacientům s tendencí ke krvácení (zvláště gastrointestinálnímu a intraokulárnímu) opatrně.

Pacienty je třeba informovat, že pokud užívají klopidoogrel, mohla by zástava krvácení trvat déle než obvykle a že by měli o každém nezvyklém krvácení (místě výskytu nebo délce) informovat svého lékaře.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) byla po užití klopidoogrelu hlášena velmi zřídka, někdy po krátké expozici. Je charakterizována trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií spojenou buď s neurologickým nálezem, renální dysfunkcí nebo horečkou. TTP je potenciálně fatální stav vyžadující neodkladnou léčbu včetně plasmaférezы.

Nedávná cévní mozková příhoda

Vzhledem k nedostatku údajů nelze klopidoogrel doporučit během prvních 7 dnů po akutní ischemické cévní mozkové příhodě.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: U pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2C19, se při podávání doporučených dávek klopidoogrelu tvoří menší množství aktivního metabolitu a podávání klopidoogrelu má tak menší vliv na funkci krevních destiček. Jsou k dispozici testy pro jistění pacientova genotypu CYP2C19.

Vzhledem k tomu, že klopidoogrel je metabolizován na aktivní metabolit částečně cestou CYP2C19, je možné očekávat, že užití léčivých přípravků inhibujících aktivitu tohoto enzymu by se mohlo projevit snížením hladiny aktivního metabolitu klopidoogrelu. Klinický význam této interakce je nejasný. Z preventivních důvodů je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP2C19 (viz bod 4.5, kde je uveden seznam inhibitorů CYP2C19, a také viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Terapeutická zkušenost s klopidoogrelem u pacientů s poruchou renálních funkcí je omezená. Při podávání přípravku těmto pacientům je tedy nutná zvláštní opatrnost (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Zkušenosti jsou omezené i u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, kteří mají dispozici ke krvácení. Při podávání klopidoogrelu těmto pacientům je nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Clopidogrel Acino Pharma GmbH obsahuje hydrogenovaný ricinový olej, který může vyvolat žaludeční nevolnost a průjem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia: současné podávání klopidoogrelu s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může mít za následek zvýšenou intenzitu krvácení (viz bod 4.4). Ačkoliv podávání klopidoogrelu v dávce 75 mg/den pacientům dlouhodobě léčeným warfarinem nezměnilo farmakogenetiku S-warfarinu ani INR (International Normalised Ratio), současné podávání klopidoogrelu a warfarinu zvyšuje riziko krvácení z důvodu jejich nezávislých účinků na hemostázu.

Inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa: klopidoogrel by měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří současně užívají inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa (viz bod 4.4).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): ASA neovlivnila klopidoogrelem zprostředkovanou inhibici ADP-indukované agregace trombocytů, ale klopidoogrel zesílil účinek ASA na agregaci trombocytů indukovanou kolagenem. Nicméně současné podání 500 mg ASA 2x denně po dobu jednoho dne dále významně neprodloužilo prodlouženou dobu krvácivosti navozenou klopidoogrelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidoogrelem a kyselinou acetylsalicylovou, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4.).

Heparin: V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících si současné podání klopidoogrelu nevyžádalo úpravu dávky heparinu ani nijak neovlivnilo účinek heparinu na koagulaci. Současné podávání heparinu nemělo žádný vliv na inhibici agregace destiček indukovanou klopidoogrelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidoogrelem a heparinem, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4).

Trombolytika: Bezpečnost současného podávání klopidoogrelu, fibrin specifických nebo fibrin nespecifických trombolytických látek a heparinů byla posuzována u pacientů s akutním infarktem myokardu. Incidence klinicky významného krvácení byla podobná jako při podávání trombolytických látek a heparinu současně s ASA (viz bod 4.8).

NSAID: V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících zvýšilo současné podávání klopidoogrelu a naproxenu ztráty krve okultním krvácením do gastrointestinálního traktu. Vzhledem k nedostatku studií týkajících se interakcí s jinými NSAID není v současnosti jasné, dochází-li ke zvýšení rizika gastrointestinálního krvácení u všech léků této skupiny. Proto je nutno k podávání kombinace NSAID včetně cox-2 inhibitorů a klopidoogrelu přistupovat opatrně (viz bod 4.4).

Jiné kombinace:

Vzhledem k tomu, že klopidoogrel je metabolizován na aktivní metabolit částečně cestou CYP2C19, je možné očekávat, že podávání léčivých přípravků inhibujících aktivitu tohoto enzymu by mohlo vést ke snížení hladiny aktivního metabolitu klopidoogrelu a ke snížení klinické účinnosti klopidoogrelu. Klinický význam této interakce je nejasný. Z preventivních důvodů je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP2C19 (viz body 4.4 a 5.2).

Léčivými přípravky, které inhibují CYP2C19 jsou: omeprazol a esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloxacin, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin a chloramfenikol.

Inhibitory protonové pumpy (PPI):

Omeprazol 80 mg podávaný jednou denně buď ve stejnou dobu jako klopido-grel nebo v odstupu 12 hodin mezi podáními těchto dvou léčivých přípravků, snížil expozici aktivnímu metabolitu o 45 % (úvodní dávka) a o 40 % (udržovací dávka). Pokles byl spojen s 39% (úvodní dávka) a 21% (udržovací dávka) snížením inhibice agregace destiček. Očekává se, že podobné interakce vzniknou i při podávání esomeprazolu s klopido-grelem.

Jak v observačních, tak v klinických studiích byly hlášeny rozporné údaje týkající se klinických důsledků této farmakokineticko (PK)/farmakodynamické (PD) interakce z hlediska vážných kardiovaskulárních příhod. Z preventivních důvodů je třeba vyvarovat se současného podávání omeprazolu nebo esomeprazolu (viz bod 4.4).

Méně výrazné snížení expozice metabolitu bylo pozorováno při podávání pantoprazolu nebo lansoprazolu.

Při současném podávání pantoprazolu v dávce 80 mg jednou denně byly plazmatické koncentrace aktivního metabolitu sníženy o 20 % (úvodní dávka) a o 14 % (udržovací dávka). To bylo spojeno se snížením střední hodnoty inhibice agregace destiček o 15 % resp. o 11 %. Tyto výsledky značí, že klopido-grel může být s pantoprazolem podáván.

Nejsou žádné důkazy, že ostatní léčivé přípravky, které snižují žaludeční kyselost, jako např. blokátory H₂ (s výjimkou cimetidinu, který je inhibitorem CYP2C19) nebo antacida, interferují s antiagregační aktivitou klopido-grelu.

Jiné léčivé přípravky: Byla provedena řada klinických studií současného podávání klopido-grelu a jiných léčivých přípravků za účelem zjištění potenciálních farmakodynamických a farmakokinetických interakcí. Žádné klinicky významné farmakodynamické interakce nebyly pozorovány při současném podávání klopido-grelu s atenololem ani nifedipinem nebo atenololem a nifedipinem současně. Dále bylo zjištěno, že farmakodynamická aktivita klopido-grelu nebyla významně ovlivněna současným podáváním fenobarbitalu nebo estrogenu.

Farmakokinetika digoxinu nebo teofylinu se při současném podávání s klopido-grelem neměnila. Antacida neovlivňují rozsah absorpce klopido-grelu.

Údaje ze studie CAPRIE ukazují, že fenytoin a tolbutamid, jež jsou metabolizovány CYP2C9, lze bezpečně podávat současně s klopido-grelem.

Nehledě na specifické lékové interakce popsané výše, nebyly studie interakcí klopido-grelu a dalších léčivých přípravků běžně podávaných pacientům s aterosklerotickými onemocněními prováděny. Nicméně, pacientům účastnícím se klinických studií s klopido-grelem bylo současně podáváno množství léčivých přípravků včetně diuretik, beta-blokátorů, ACEI, blokátorů vápníkových kanálů, hypolipidemik, koronárních vazodilatačních látek, antidiabetik (včetně inzulínu), antiepileptik a inhibitorů GPIIb/IIIa bez výskytu klinicky významných nežádoucích interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání klopido-grelu během těhotenství, proto se z preventivních důvodů nedoporučuje klopido-grel v průběhu těhotenství užívat.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé vlivy vzhledem k těhotenství, vývoji embrya/plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda je klopidoogrel vylučován do lidského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopidoogrelu do mateřského mléka. Jako preventivní opatření by se nemělo v léčbě přípravkem Clopidogrel Acino Pharma GmbH během kojení pokračovat.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebylo prokázáno, že klopidoogrel ovlivňuje fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klopidoogrel nemá žádný nebo nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Zkušenosti z klinických studií:

Klopidoogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti po dobu jednoho roku a déle. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve studii CAPRIE jsou uvedeny níže. Tolerabilita klopidoogrelu 75 mg/den ve studii CAPRIE byla celkově srovnatelná s tolerabilitou ASA 325 mg/den, bez ohledu na věk, pohlaví a rasu. Mimo zkušeností z klinických hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny spontánně.

Krvácení je nejběžnějším účinkem hlášeným z klinických hodnocení i po uvedení přípravku na trh, kdy bylo hlášeno nejčastěji během prvního měsíce léčby.

V CAPRIE byla u pacientů léčených buď klopidoogrem nebo ASA celková incidence jakéhokoli krvácení 9,3 %. Incidence závažných případů byla obdobná u klopidoogrelu i ASA.

Nežádoucí účinky, které se vyskytly buď během klinických hodnocení nebo byly spontánně hlášeny, jsou uvedeny v tabulce níže. Jejich frekvence je definována za použití následujících pravidel: časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, leukopenie, eozinofilie	Neutropenie včetně závažné neutropenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (viz bod 4.4), aplastická anémie, pancytopenie, agranulocytóza, těžká trombocytopenie, granulocytopenie, anémie
Poruchy imunitního systému				Sérová nemoc, anafylaktoidní reakce
Psychiatrické poruchy				Halucinace, zmatenost
Poruchy nervového systému		Intrakraniální krvácení (včetně některých fatálních případů), bolest hlavy, parestezie, závratě		Poruchy chuti
Poruchy oka		Oční krvácení (do		

		spojivky, oka, retiny)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Cévní poruchy	Hematomy			Závažné krvácení a krvácení z operačních ran, vaskulitida, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe			Krvácení do dýchacího traktu (hemoptýza, plicní krvácení), bronchospasmus, intersticiální pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální krvácení, průjem, bolesti břicha a dyspepsie	Žaludeční a duodenální vřed, gastritida, zvracení, nevolnost, zácpa, flatulence	Retroperitoneální krvácení	Gastrointestinální a retroperitoneální krvácení s fatálními následky, pankreatitida, kolitida (včetně ulcerózní nebo lymfocytární kolitidy), stomatitida
Poruchy jater a žlučových cest				Akutní jaterní selhání, hepatitida, abnormální výsledky jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Podlitiny	Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)		Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Steven-Johnsonův syndrom, erythema multiforme), angioedém, erythematózní vyrážka, urtikárie, ekzém, lichen planus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Muskuloskeletální krvácení (haemartros), artralgie, artritida, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie		Glomerulonefritida, zvýšení hladiny kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení v místě vpichu			Horečka
Laboratorní vyšetření		Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet destiček		

4.9 Předávkování

Předávkování klopidoogrelem může vést k prodloužení doby krvácení a následným krvácivým komplikacím. Pokud se objeví krvácení, měla by být zvážena vhodná terapie.

Nebylo nalezeno žádné antidotum farmakologické aktivity klopidoogrelu. Pokud je nutná urychlená úprava prodloužené doby krvácivosti, lze k potlačení účinku klopidoogrelu použít transfúzi trombocytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory agregace trombocytů kromě heparinu, ATC kód: B01AC-04.

Klopidoogrel je proléčivo, jedním z jeho metabolitů je inhibitor agregace trombocytů. Klopidoogrel musí být metabolizován enzymy CYP450, aby se vytvořil aktivní metabolit, který inhibuje agregaci destiček. Aktivní metabolit klopidoogrelu selektivně inhibuje vazbu adenosindifosfátu (ADP) na jeho destičkový receptor P2Y₁₂ a následně ADP-zprostředkovanou aktivaci glykoproteinového komplexu GPIIb/IIIa, čímž je inhibována agregace destiček. Protože vazba je ireverzibilní, ovlivňuje destičky po celou délku jejich života (přibližně 7 – 10 dní) a k obnově normální agregační funkce dochází se stejnou rychlostí, s jakou probíhá tvorba nových destiček. Agregace destiček, navozená agonisty jinými než je ADP, je rovněž inhibována zablokováním amplifikace aktivace destiček uvolněným ADP.

Vzhledem k tomu, že aktivní metabolit je tvořen enzymy CYP450, z nichž některé jsou polymorfní nebo mohou být inhibovány jinými léčivými přípravky, nedochází u všech pacientů k adekvátní inhibici agregace destiček.

Opakované dávky 75 mg denně vyvolaly podstatnou inhibici ADP-indukované agregace trombocytů již od prvního dne; tato inhibice se progresivně zvyšovala a dosáhla rovnovážného stavu mezi 3. a 7. dnem podávání. Průměrná míra inhibice pozorovaná po dosažení rovnovážného stavu činila při denní dávce 75 mg 40 - 60 %. Agregace destiček a doba krvácivosti se obvykle vrátily k původním hodnotám během 5 dnů po ukončení terapie.

Nedávný infarkt myokardu (IM), nedávná cévní mozková příhoda nebo prokázané onemocnění periferních tepen

Do studie CAPRIE bylo zahrnuto 19185 pacientů s atherotrombózou projevující se nedávným infarktem myokardu (<35 dní), nedávnou cévní mozkovou příhodou (mezi 7 dny a 6 měsíci) nebo prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin (PAD). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících buď klopidoogrel v dávce 75 mg denně nebo ASA v dávce 325 mg denně a byli sledováni po dobu 1 až 3 let. V podskupině po prodělaném infarktu myokardu většina pacientů užívala po dobu prvních několika dnů po infarktu ASA.

Klopidoogrel signifikantně snížil incidenci nových ischemických příhod (kombinovaný cílový parametr zahrnoval: infarkt myokardu, ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo vaskulární smrt) ve srovnání s ASA. V analýze "intention to treat" bylo 939 příhod pozorováno ve skupině klopidoogrelu a 1020 příhod ve skupině ASA (snížení relativního rizika (RRR) dosáhlo 8,7 %, [95 % interval spolehlivosti IS: 0,2 - 16,4]; p=0,045), což odpovídá 10 pacientům navíc na každých 1000 léčených po dobu 2 let [interval spolehlivosti IS : 0 - 20], u kterých se zabránilo vzniku nové ischemické příhody. Analýza celkové úmrtnosti, jako druhého cílového parametru, nevykázala žádný významný rozdíl mezi klopidoogrelem (5,8 %) a ASA (6,0 %).

V analýze podskupin podle kvalifikujícího onemocnění (infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda a PAD) se ukázalo, že největší přínos (dosahující statistické významnosti, p=0,003) je u

pacientů zahrnutých do studie pro PAD (zvláště pak u těch, kteří měli zároveň v anamnéze infarkt myokardu) (RRR = 23,7 %; IS: 8,9 - 36,2) a slabší přínos (ne významně odlišný od ASA) pak u pacientů po cévní mozkové příhodě (RRR = 7,3 %; IS: -5,7 - 18,7 [p=0,258]). U pacientů, kteří byli do studie zahrnuti výhradně pro nedávný infarkt myokardu, byl klopido-grel numericky méně účinný než ASA, ale statisticky s ASA shodný (RRR = -4,0 %; IS: -22,5 - 11,7 [p=0,639]). Dále se při analýze podskupin podle věku ukázalo, že přínos klopido-grelu u pacientů starších 75 let byl menší než u pacientů ve věku ≤ 75 let.

Vzhledem k tomu, že studie CAPRIE nebyla cílena na hodnocení účinnosti individuálních podskupin, není jasné, zda rozdíly v hodnotách snížení relativního rizika, které se objevily u jednotlivých kvalifikujících onemocnění, skutečně existují nebo zda jsou výsledkem náhody.

Pediatrická populace

Ve studii zvyšování dávky, která zahrnovala 86 novorozenců nebo kojenců ve věku do 24 měsíců s rizikem trombózy (PICOLO), bylo hodnoceno podávání klopido-grelu v následných dávkách 0,01; 0,1 a 0,2 mg/kg u novorozenců a kojenců, a 0,15 mg/kg pouze u novorozenců. Při dávce 0,2 mg/kg bylo dosaženo průměrné inhibice o 49,3 % (5 μM ADP-indukovaná agregace destiček), což bylo srovnatelné s podáváním přípravku Plavix v dávce 75 mg/den u dospělých.

V randomizované, dvojité zaslepené klinické studii s paralelní skupinou (CLARINET), která zahrnovala 906 pediatrických pacientů (novorozenců a kojenců) s cyanotickými vrozenými srdečními vadami, kterým byl zaveden systémově-plicnicový shunt, byli pacienti randomizováni k léčbě klopido-grelem 0,2 mg/kg (n=467) nebo placebem (n=439) při současném podávání základní léčby až do doby druhé fáze chirurgické léčby. Průměrná doba od zavedení shuntu do prvního podání léčby v rámci studie byla 20 dní. Přibližně 88 % pacientů dostávalo současně ASA (v rozmezí od 1 do 23 mg/kg/den). Mezi skupinami nebyl zjištěn signifikantní rozdíl z hlediska primárního složeného cíle studie, tj. úmrtí, trombóza shuntu nebo intervence z důvodu kardiální indikace před dosažením 120 dnů věku, které následovaly po události trombotického původu (89 [19,1%] ve skupině léčené klopido-grelem a 90 [20,5%] ve skupině s placebem) (viz bod 4.2). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem ve skupině s klopido-grelem i placebem bylo krvácení, nicméně v četnosti výskytu krvácení nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl. V dlouhodobém sledování bezpečnosti v této studii dostávalo 26 pacientů, kteří měli v jednom roce věku stále zaveden shunt, klopido-grel až do věku 18 měsíců. Během tohoto dlouhodobého sledování po léčbě nebyla zaznamenána žádná nová podezření ohledně bezpečnosti přípravku.

Klinické studie CLARINET a PICOLO byly provedeny s rekonstituovaným roztokem klopido-grelu. Ve studii relativní biologické dostupnosti u dospělých byl při srovnání se schválenými tabletami prokázán u rekonstituovaného roztoku klopido-grelu obdobný rozsah a mírně vyšší rychlost absorpce hlavního (inaktivního) metabolitu v oběhovém systému.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázových a opakovaných perorálních dávkách 75 mg denně je klopido-grel rychle absorbován. Střední hodnoty maximálních hladin nezměněného klopido-grelu v plazmě (přibližně 2,2 – 2,5 ng/ml po jednorázovém perorálním podání 75 mg) je dosaženo zhruba 45 minut po podání. Na základě měření vylučování metabolitů klopido-grelu močí se jeho absorpce odhaduje na alespoň 50 %.

Distribuce

Klopido-grel a hlavní (neaktivní) cirkulující metabolit se *in vitro* reverzibilně vážou na plazmatické proteiny (z 98 % resp. z 94 %). V širokém rozmezí koncentrací není tato vazba *in vitro* satureovatelná.

Metabolismus

Klopidogrel je ve velké míře metabolizován v játrech. *In vitro* a *in vivo* je klopidogrel metabolizován dvěma hlavními metabolickými cestami: jedna je zprostředkována esterázami a vede k hydrolýze na inaktivní derivát kyseliny karboxylové (85 % cirkulujících metabolitů), druhá je zprostředkována mnoha cytochromy P450. Klopidogrel je nejprve metabolizován na intermediární metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následkem přeměny intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vzniká aktivní metabolit, thiolový derivát klopidogrelu. *In vitro* je tato metabolická cesta vedena přes CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 a CYP2B6. Aktivní thiolový metabolit, který byl izolován *in vitro*, se rychle a ireverzibilně váže na destičkové receptory, čímž inhibuje agregaci destiček.

$C_{\max}$ aktivního metabolitu po jednorázové úvodní dávce 300 mg klopidogrelu je dvakrát větší, než po čtyřech dnech podávání 75 mg udržovací dávky. $C_{\max}$ je dosažena přibližně 30 až 60 minut po podání.

Eliminace

Po podání perorální dávky klopidogrelu značeného ^{14}C se u člověka přibližně 50 % látky vyloučí močí a přibližně 46 % stolicí během 120 hodin po podání. Po jednorázové perorální dávce 75 mg je poločas klopidogrelu přibližně 6 hodin. Eliminační poločas hlavního cirkulujícího (neaktivního) metabolitu činí 8 hodin po jednorázovém i opakovaném podání.

Farmakogenetika

CYP2C19 se podílí na vzniku aktivního metabolitu i intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidogrelu. Farmakokinetika a protisrážlivý účinek aktivního metabolitu klopidogrelu se liší v závislosti na genotypu CYP2C19, jak bylo měřeno *ex vivo* stanovením agregace destiček.

Alela CYP2C19*1 je spojena s plně funkčním metabolismem, zatímco alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 jsou nefunkční. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 tvoří většinu alel se sníženou funkcí v kavkazské (85 %) a v asijské (99 %) populaci pomalých metabolizátorů. Ostatní alely spojované s nepřítomností nebo se sníženým metabolismem jsou méně časté a zahrnují: CYP2C19*4, *5, *6, *7 a *8. Jak je uvedeno výše, pacient se statutem pomalého metabolizátora bude mít dvě nefunkční alely. Publikované údaje o genotypových frekvencích pomalých metabolizátorů CYP2C19 udávají zhruba 2 % v kavkazské populaci, 4 % v černošské populaci a 14 % u Číňanů. Jsou k dispozici testy pro zjištění pacientova genotypu CYP2C19V překřížené studii zahrnující 40 zdravých subjektů, přičemž v každé ze čtyř skupin metabolizátorů CYP2C19 (ultrarychlí, rychlí, středně rychlí a pomalí) bylo 10 subjektů, byly hodnoceny farmakokinetické a protisrážlivé odpovědi při podávání dávky 300 mg a následně 75 mg/den, a 600 mg a následně 150 mg/den, v obou případech celkem po dobu 5 dní (ustálený stav). Mezi ultrarychlými, rychlými a středně rychlými metabolizátory nebyly pozorovány žádné podstatné rozdíly v expozici aktivnímu metabolitu a ve střední hodnotě inhibice agregace destiček (IPA). U pomalých metabolizátorů byla expozice aktivnímu metabolitu snížena o 63-71 % ve srovnání s rychlými metabolizátory. V dávkovacím režimu 300 mg/75 mg byly u pomalých metabolizátorů se střední hodnotou IPA (5 $\mu\text{mol ADP}$) 24 % (24 hodin) a 37 % (den 5) protisrážlivé odpovědi sníženy, ve srovnání s IPA 39 % (24 hodin) a 58 % (den 5) u rychlých metabolizátorů a 37 % (24 hodin) a 60 % (den 5) u středně rychlých metabolizátorů. V případě dávkovacího režimu 600 mg/150 mg byla u pomalých metabolizátorů expozice aktivnímu metabolitu vyšší, než při režimu 300 mg/75 mg. Kromě toho byly hodnoty IPA 32 % (24 hodin) a 61 % (den 5), což byly hodnoty vyšší než u pomalých metabolizátorů v režimu 300 mg/75 mg, a byly obdobné jako u jiných skupin metabolizátorů CYP2C19 dostávajících dávky 300 mg/75 mg. V klinických studiích dosud nebyl pro tuto populaci pacientů stanoven odpovídající dávkovací režim.

V souladu s výše uvedenými výsledky bylo metaanalýzou 6 studií zahrnujících 335 subjektů léčených klopidogrelem v ustáleném stavu prokázáno, že expozice aktivnímu metabolitu u středně rychlých metabolizátorů byla snížena o 28 % a u pomalých metabolizátorů o 72 %, zatímco inhibice agregace destiček (5 $\mu\text{mol ADP}$) byla snížena, přičemž IPA byla o 5,9 % resp. 21,4 % nižší než u rychlých metabolizátorů.

Vliv genotypu CYP2C19 na klinický výsledek u pacientů léčených klopidogrelem ještě nebyl v prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studiích hodnocen. Pro vyhodnocení jeho vlivu však byla u pacientů léčených klopidogrelem provedena řada retrospektivních analýz,

z nichž jsou známy výsledky genotypu: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), and ACTIVE-A (n=601), stejně jako množství publikovaných kohortních studií.

V TRITON-TIMI 38 a 3 kohortních studiích (Collet, Sibbig, Giusti) byl u kombinované skupiny pacientů se statusem buď středně rychlých nebo pomalých metabolizátorů vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod (úmrť, infarkt myokardu a mozková příhoda) nebo trombózy stentu ve srovnání s rychlými metabolizátory.

V CHARISMA a v jedné kohortní studii (Simon) byl pozorován zvýšený výskyt příhod pouze u pomalých metabolizátorů ve srovnání s rychlými metabolizátory.

V CURE, CLARITY, ACTIVE-A a v jedné kohortní studii (Trenk) nebyl zjištěn zvýšený výskyt příhod na základě metabolického statusu.

Žádná z těchto analýz nebyla dostatečná pro zjištění odlišností výsledku u pomalých metabolizátorů.

Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopidoogrelu není známa u těchto populací:

Porucha funkce ledvin

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidoogrelu u jedinců s těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 5 -15 ml/min) byla míra inhibice ADP-indukované agregace trombocytů nižší (25 %) než u zdravých jedinců, nicméně, prodloužení doby krvácivosti bylo podobné jako u zdravých dobrovolníků užívajících 75 mg klopidoogrelu denně. Klinická snášenlivost přípravku byla dobrá u všech pacientů.

Porucha funkce jater

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidoogrelu po dobu 10 dní u pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla inhibice ADP-indukované agregace trombocytů obdobná jako u zdravých dobrovolníků. Střední hodnota prodloužení doby krvácivosti byla v obou skupinách rovněž obdobná.

Rasa

Prevalence alel CYP2C19, která má za následek středně rychlý a pomalý metabolismus CYP2C19, se liší v závislosti na rase/etnické příslušnosti (viz Farmakogenetika). U asijské populace jsou dostupné omezené údaje pro hodnocení klinických důsledků genotypizace tohoto CYP na klinické případy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejčastěji pozorovanými účinky v neklinických studiích na potkanech a pavíanech byly jaterní změny. Ty se objevily v dávkách odpovídajících alespoň 25ti násobku expozice u člověka, které je dosaženo při podávání klinických dávek 75 mg/den, a byly důsledkem účinku na jaterní enzymy zúčastněné v metabolismu klopidoogrelu. U člověka nebyl při terapeutických dávkách tento účinek na jaterní enzymy pozorován.

Při podávání velmi vysokých dávek byly u potkanů a pavíánů zaznamenány trávicí potíže/intolerabilita (gastritis, žaludeční eroze a/nebo zvracení).

Nebyl nalezen žádný důkaz kancerogenního účinku klopidoogrelu podávaného po dobu 78 týdnů myším a 104 týdnů potkanům v dávkách až 77 mg/kg denně (což představuje více než 25ti násobek expozice u člověka při podávání klinických dávek 75 mg/den).

Klopidoogrel byl testován v řadě *in vitro* a *in vivo* studií genotoxicity a nevykazoval žádnou genotoxickou aktivitu.

Bylo zjištěno, že klopido­gre­l neovlivňuje fertilitu potkaních samců nebo samic a není teratogenní ani u potkanů ani u králíků. U kojících potkanů způsobil klopido­gre­l nevýrazné zpomalení vývoje potomstva. Zvláštní farmakokinetické studie prováděné s radioaktivně značeným klopido­gre­lem ukázaly, že původní látka nebo její metabolity jsou vylučovány do mléka. Nelze proto vyloučit jejich účinek, přímý (slabá toxicita) nebo nepřímý (nízká palatabilita).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Makrogol 6000

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Crospovidon typu A

Hydrogenovaný ricinový olej

Potah:

Makrogol 6000

Ethylcelulóza (E462)

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Alu/Alu blistry obsahující 14, 28, 30, 50, 84, 90 a 100 potahovaných tablet, balené v papírových skládačkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/548/001 – 007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21.09.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Německo

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1. rozhodnutí o registraci, před tím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Neuplatňuje se.

Žádost je založena na referenčním léčivém přípravku, u kterého se nevyskytly žádné obavy týkající se bezpečnosti, které by vyžadovaly zvláštní činnosti pro minimalizaci rizik.

PSUR

Harmonogram předkládání PSUR (pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti přípravku) by měl být v souladu s harmonogramem předkládání zpráv PSUR pro referenční léčivý přípravek.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg potahované tablety
clopidogrelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (ve formě besylátu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také hydrogenovaný ricinový olej. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/548/001
EU/1/09/548/002
EU/1/09/548/003
EU/1/09/548/004
EU/1/09/548/005
EU/1/09/548/006
EU/1/09/548/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg potahované tablety
clopidogrelum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Acino Pharma GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg potahované tablety clopidogrelum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Clopidogrel Acino Pharma GmbH a k čemu se užívá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Clopidogrel Acino Pharma GmbH užívat
3. Jak se Clopidogrel Acino Pharma GmbH užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Clopidogrel Acino Pharma GmbH uchovávat
6. Další informace

1. CO JE CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH A K ČEMU SE UŽÍVÁ

Clopidogrel Acino Pharma GmbH obsahuje léčivou látku klopidogrel, která patří do skupiny léků zvaných protidestičková léčiva. Krevní destičky (nazývané trombocyty) jsou velmi malá tělíčka v krvi, která se při srážení krve shlukují. Protidestičkové léky brání tomuto shlukování a snižují tak možnost vzniku krevní sraženiny (procesu, který se nazývá trombóza).

Clopidogrel Acino Pharma GmbH se užívá k prevenci vzniku krevních sraženin (trombů) tvořících se ve zkrutých tepnách (arteriích). Proces vzniku krevních sraženin v tepnách se nazývá ateroskleróza a může vést k aterosklerotickým příhodám (jako např. mozková mrtvice, srdeční infarkt nebo smrt).

Clopidogrel Acino Pharma GmbH Vám byl předepsán, aby napomohl prevenci vzniku krevních sraženin a snížil riziko těchto závažných příhod, protože:

- trpíte kornatěním tepen (také známým jako ateroskleróza), a
- prodělal(a) jste srdeční infarkt, mrtvici nebo máte onemocnění periferních tepen (špatný průtok krve v pažích nebo nohou způsobený cévními uzávěry).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH UŽÍVAT

Neužívejte Clopidogrel Acino Pharma GmbH:

- pokud jste alergický/á (přecitlivělý/á) na klopidogrel nebo některou z pomocných látek přípravku Clopidogrel Acino Pharma GmbH;
- pokud trpíte onemocněním, které je v současné době doprovázeno krvácením, např. žaludeční vřed nebo krvácení do mozku;
- pokud trpíte závažnou poruchou jater;

Pokud si myslíte, že se Vás některé z uvedených potíží týkají nebo máte-li jakékoli jiné pochybnosti, poraďte se, než začnete Clopidogrel Acino Pharma GmbH užívat, se svým lékařem.

Zvláštní opatření při použití přípravku Clopidogrel Acino Pharma GmbH je zapotřebí:

Pokud se Vás týká některá z níže uvedených situací, oznamte to svému lékaři předtím, než začnete užívat Clopidogrel Acino Pharma GmbH:

- máte zvýšené riziko krvácení např.:
 - onemocnění, při kterém je riziko vzniku vnitřního krvácení (např. žaludeční vřed) - krevní poruchu, při které je zvýšena pravděpodobnost vzniku vnitřního krvácení (krvácení do jakýchkoli tkání, orgánů nebo kloubů)
 - nedávné závažné zranění
 - nedávný chirurgický zákrok (včetně zubního)
 - plánovanou operaci (včetně zubní) v příštích 7 dnech.
- pokud u Vás v uplynulých 7 dnech byla zjištěna krevní sraženina v cévách v mozku (mozková mrtvice)
- pokud trpíte onemocněním ledvin nebo jater.

Pokud užíváte Clopidogrel Acino Pharma GmbH:

- Informujte svého lékaře v případě plánované operace (včetně zubního zákroku).
- Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás objeví změny zdravotního stavu (rovněž známé jako trombotická trombocytopenická purpura nebo TTP) zahrnující horečku a podkožní podlitiny, které mohou vypadat jako červené drobné tečky současně s nebo bez nevysvětlitelné výrazné únavy, zmatenosti, žloutnutí kůže nebo očí (žloutenka) (viz bod 4 „MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY“).
- Pokud se říznete nebo jinak zraníte, může zástava krvácení trvat déle. To souvisí s mechanismem účinku tohoto léku, který zabraňuje tvorbě krevních sraženin. V případě lehkého poranění, jako třeba říznutí, poranění při holení, se obvykle není třeba obávat. Přesto, pokud jste svým krvácením znepokojeni, měli byste ihned kontaktovat svého lékaře (viz bod 4 „MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY“).
- Váš lékař může provést krevní testy.

Děti a dospívající

Clopidogrel Acino Pharma GmbH není určen pro podávání dětem nebo mladistvým.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Některé další léčivé přípravky mohou ovlivnit užívání přípravku Clopidogrel Acino Pharma GmbH a naopak.

Zvláště byste měl(a) svého lékaře upozornit, pokud užíváte:

- perorální antikoagulantia, tj. léčivé přípravky, které snižují srážení krve,
- nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky obvykle používané k léčbě bolestivých a/nebo zánětlivých stavů svalů nebo kloubů,
- heparin nebo jakýkoliv další injekčně podávaný léčivý přípravek používaný ke snížení krevní srážlivosti,
- omeprazol, esomeprazol nebo cimetidin, léčivé přípravky používané k léčbě žaludečních obtíží,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacin nebo chloramfenikol, což jsou léčivé přípravky k léčbě bakteriálních a mykotických infekcí,
- fluoxetin, fluvoxamin nebo moklobemid k léčbě deprese,
- karbamazepin nebo oxkarbazepin, léčivé přípravky k léčbě určitých forem epilepsie, tiklopidin, další protideštičkový lék.

Acetylsalicylová kyselina, látka přítomná v mnoha přípravcích používaných k úlevě od bolesti a snížení horečky. Příležitostné užití acetylsalicylové kyseliny (ne více než 1000 mg kdykoli během 24 hodin) by většinou nemělo způsobit potíže, ale dlouhodobé užívání za jiných podmínek byste měl(a) konzultovat s Vaším lékařem.

Užívání přípravku Clopidogrel Acino Pharma GmbH s jídlem a pitím

Jídlo nemá vliv. Clopidogrel Acino Pharma GmbH může být užíván s jídlem nebo nalačno.

Těhotenství a kojení

Je vhodnější neužívat tento léčivý přípravek během těhotenství.

Pokud jste těhotná nebo můžete být těhotná, měla byste o tom, než začnete Clopidogrel Acino Pharma GmbH užívat, říci svému lékaři nebo lékárníkovi. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Clopidogrel Acino Pharma GmbH, ihned o tom informujte svého lékaře, neboť se užívání klopidoogrelu během těhotenství nedoporučuje.

Pokud užíváte tento léčivý přípravek, neměla byste kojit.

Jestliže kojíte nebo kojení plánujete, poraďte se před zahájením užívání tohoto léčivého přípravku se svým lékařem.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že Clopidogrel Acino Pharma GmbH ovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Clopidogrel Acino Pharma GmbH:

Clopidogrel Acino Pharma GmbH obsahuje hydrogenovaný ricinový olej, který může působit žaludeční problémy nebo průjem.

3. JAK SE CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Clopidogrel Acino Pharma GmbH přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka jedna 75 mg tableta Clopidogrel Acino Pharma GmbH denně; k perorálnímu užití spolu s jídlem nebo samostatně a každý den ve stejnou dobu

Měl(a) byste užívat Clopidogrel Acino Pharma GmbH tak dlouho, dokud Vám jej bude lékař předepisovat.

Pokud užijete více přípravku Clopidogrel Acino Pharma GmbH, než byste měli

Vyhledejte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovostní službu kvůli zvýšenému riziku krvácení.

Pokud zapomenete Clopidogrel Acino Pharma GmbH užít

V případě, že zapomenete užít dávku přípravku Clopidogrel Acino Pharma GmbH a uvědomíte si to během 12 hodin poté, co dávku běžně užíváte, užijte opomenutou tabletu ihned a další tabletu užijte v obvyklou dobu. V případě, že si vzpomenete později než 12 hodin poté, co jste měl/a dávku užít, užijte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Clopidogrel Acino Pharma GmbH

Nepřerušujte léčbu, pokud Vám to lékař nedoporučí.. Před ukončením kontaktujte Vašeho lékaře nebo lékárníka.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Clopidogrel Acino Pharma GmbH nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Četnost možných nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následující konvence:

- velmi časté (postihují více než 1 uživatele z 10)
- časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 uživatelů ze 100)
- méně časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 uživatelů z 1000)
- vzácné nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 uživatelů z 10 000)
- velmi vzácné nežádoucí účinky (postihují méně než 1 uživatele z 10 000)
- není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit).

Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví:

- horečka, známky infekce nebo extrémní únava. Tyto stavy mohou být následkem vzácně se vyskytujícího snížení počtu některých krvinek
- známky poruchy jater jako je zežloutnutí kůže a/nebo očí (žloutenka), které mohou nebo nemusí být spojené s krvácením, které může vypadat jako červené drobné tečky pod kůží, a/nebo zmatenosti (viz bod 2 „Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Clopidogrel Acino Pharma GmbH je zapotřebí“)
- otok v ústech, nebo kožní problémy, jako jsou vyrážka nebo svědění, puchýřky na kůži. Mohou to být příznaky alergické reakce.

Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným u klopidogrelu je krvácení. Krvácení se může projevit jako krvácení do žaludku nebo do střev, podlitiny, krevní výrony (neobvyklé krvácení nebo krevní podlitiny pod kůží), krvácení z nosu, krev v moči. U malého množství případů bylo také hlášeno krvácení do očí, v hlavě, plicích nebo do kloubů.

Pokud se Vám prodlouží doba krvácení při užívání přípravku Clopidogrel Acino Pharma GmbH. Pokud se sami říznete nebo zraníte, zastavení krvácení může trvat déle než obvykle. Toto je spojeno s působením léčiva, které zabraňuje tvorbě krevních sraženin. Při malých říznutích a úrazech, např. říznutí, holení, se obvykle není třeba znepokojovat. Nicméně, pokud jste svým krvácením znepokojeni, měli byste ihned kontaktovat svého lékaře (viz bod 2 „Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Clopidogrel Acino Pharma GmbH je zapotřebí“).

Ostatní nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s užíváním Clopidogrel Acino Pharma GmbH jsou:

- Časté nežádoucí účinky:
průjem, bolesti břicha, poruchy trávení nebo pálení žáhy.
- Méně časté nežádoucí účinky:
bolest hlavy, žaludeční vřed, zvracení, nevolnost, zácpa, žaludeční nebo střevní plynatost, vyrážky, svědění, závratě, pocit brnění a necitlivosti.
- Vzácné nežádoucí účinky:
vertigo (závatě)
- Velmi vzácné nežádoucí účinky:
žloutenka, silná bolest břicha s nebo bez bolesti v zádech; horečka; dýchací potíže někdy spojené s kašlem; celkové alergické reakce; otoky v ústech; puchýře na pokožce; kožní alergie; zánět dutiny ústní (stomatitida); snížení krevního tlaku; zmatenost; halucinace; bolest kloubů a svalů; změny vnímání chuti.
Kromě toho Vám může lékař zjistit změny ve výsledcích vyšetření krve nebo moči.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH UCHOVÁVAT

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Clopidogrel Acino Pharma GmbH nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za Číslo šarže/EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte Clopidogrel Acino Pharma GmbH, pokud si všimnete jakýchkoli viditelných znamení poškození blistru nebo potahovaných tablet.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Toto opatření pomáhá chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Clopidogrel Acino Pharma GmbH obsahuje

Léčivou látkou je klopidoogrel. Jedna tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (ve formě besylátu).

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety:

Makrogol 6000

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Crospovidon typu A

Hydrogenovaný ricinový olej

Potah:

Makrogol 6000

Ethylcelulóza (E462)

Oxid titaničitý (E171)

Jak Clopidogrel Acino Pharma GmbH vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg jsou bílé až šedobílé, tvrdé, kulaté a bikonvexní. Jsou dodávány v papírových skládačkách obsahujících 14, 28, 30, 50, 84, 90 nebo 100 tablet v hliníkových blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Německo

Výrobce:

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován