

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Sandoz 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg clopidogrelum (ve formě besylátu)
Pomocné látky: jedna 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

- Dospělí a starší pacienti
Clopidogrel se užívá v jedné denní dávce 75 mg, spolu s jídlem nebo bez něj.
- Farmakogenetika
Status „poor metaboliser“ („pomalý metabolizátor“) CYP2C19 je spojován se sníženou odpovědí na clopidogrel. Pro tzv. „pomalé metabolizátory“ dosud nebyl stanoven optimální dávkovací režim (viz bod 5.2).
- Použití u dětí
Bezpečnost a účinnost clopidogrelu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena.
- 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).

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost 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: Podle literárních údajů dochází u pacientů s geneticky sníženými funkcemi CYP2C19 ke snížené systémové expozici aktivnímu metabolitu klopidoogrelu, ke snížení antiagregační odpovědi a obecně vykazují vyšší četnosti kardiovaskulárních příhod po infarktu myokardu, než pacienti s normální funkcí CYP2C19 (viz bod 5.2).

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 léčivých přípravků, které inhibují 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 Sandoz 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 klopidogrelu s orálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může mít za následek zvýšenou intenzitu krvácení (viz bod 4.4).

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

Kyselina acetylsalicylová (ASA): ASA neovlivnila klopidogrem zprostředkovanou inhibici ADP-indukované agregace trombocytů, ale klopidogrel 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 klopidogrem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidogrem 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 klopidogrelu nevyžádalo úpravu dávky heparinu ani nijak neovlivnilo účinek heparinu na koagulaci. Současné podávání heparinu nemělo žádný vliv na inhibici agregace destiček indukovanou klopidogrem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidogrem a heparinem, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4).

Trombolytika: Bezpečnost současného podávání klopidogrelu, 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 klopidogrelu 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 klopidogrelu přistupovat opatrně (viz bod 4.4).

Jiné kombinace:

Vzhledem k tomu, že klopidogrel 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 klopidogrelu a ke snížení klinické účinnosti klopidogrelu. Klinický význam této interakce je nejasný. Z preventivních důvodů je zapotřebí vyvarovat se současného podávání léčivých přípravků, které inhibují CYP2C19 (viz body 4.4 a 5.2).

Léčivé přípravky, které inhibují CYP2C19, zahrnují omeprazol a esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloxacín, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin a chloramfenikol.

Inhibitory protonové pumpy (PPI): Ve zkřížené klinické studii byl po dobu 5 dnů podáván buď samotný klopidogrel (300 mg úvodní dávka a následně dávka 75 mg /den), nebo klopidogrel souběžně s omeprazolem (80 mg ve stejnou dobu s klopidogrem). Při poučasném podávání klopidogrelu a omeprazolu byla expozice aktivnímu metabolitu klopidogrelu snížena o 45 % (den 1) a o 40 % (den 5). Průměrná inhibice agregace destiček (IPA) s 5 μ M ADP byla snížena o 39 % (24 hodin) a o 21 % (den 5), pokud byl klopidogrel podáván současně s omeprazolem. V další studii bylo prokázáno, že podávání klopidogrelu a omeprazolu v odstupu 12 hodin nezamezí jejich interakci, která je

pravděpodobně způsobena inhibičním účinkem omeprazolu na CYP2C19. Podobné interakce s klopidoogrem je možné očekávat u esomeprazolu.

Jak v observačních, tak v klinických studiích byly hlášeny rozporné údaje týkající se klinických důsledků této farmakokinetické (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). Nejsou k dispozici žádná jiná průkazná data týkající se farmakodynamické interakce klopidoogrelu s jinými PPI.

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

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

Farmakokinetika digoxinu nebo teofylinu se při současném podávání s klopidoogrem neměnila. Antacida neovlivňují rozsah absorpce klopidoogrelu.

Údaje ze studií na lidských jaterních mikrozómech ukázaly, že karboxylovaný metabolit klopidoogrelu může inhibovat aktivitu cytochromu P450 2C9. Tato skutečnost by mohla vést ke zvýšení plazmatických hladin léčivých přípravků jako jsou fenytoin, tolbutamid a NSAID, která jsou metabolizována cytochromem P450 2C9. Údaje ze studie CAPRIE ukazují, že fenytoin a tolbutamid lze bezpečně podávat současně s klopidoogrem.

Nehledě na specifické lékové interakce popsané výše, nebyly studie interakcí klopidoogrelu a dalších léčivých přípravků běžně podávaných pacientům s aterosklerotickými onemocněními prováděny. Nicméně, pacientům účastnícím se klinických studií s klopidoogrem 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

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání klopidoogrelu během těhotenství, proto se z preventivních důvodů nedoporučuje klopidoogrel 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).

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 Sandoz během kojení pokračovat.

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 klopido-grelem nebo ASA celková incidence jakéhokoli krvácení 9,3 %. Incidence závažných případů byla 1,4 % u klopido-grelu a 1,6 % u 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	Žaludeční a duodenální vřed, gastritida, zvracení,	Retroperitoneální krvácení	Gastrointestinální a retroperitoneální krvácení s fatálními

	dyspepsie	nevolnost, zácpa, flatulence		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 klopido-grelem 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 klopido-grelu. Pokud je nutná urychlená úprava prodloužené doby krvácivosti, lze k potlačení účinku klopido-grelu použít transfúzi trombocytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Klopido-grel je proléčivo, jedním z jeho metabolitů je inhibitor agregace trombocytů. Klopido-grel musí být metabolizován enzymy CYP450, aby se vytvořil aktivní metabolit, který inhibuje agregaci destiček. Aktivní metabolit klopido-grelu 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 klopidoogrel 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 klopidoogrelu 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázových a opakovaných perorálních dávkách 75 mg denně je klopidoogrel rychle absorbován. Střední hodnoty maximálních hladin nezměněného klopidoogrelu 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 klopidoogrelu močí se jeho absorpce odhaduje na alespoň 50 %.

Distribuce

Klopidogrel 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.

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

Klopidogrel je aktivován několika polymorfními enzymy CYP450. 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 spojeny se sníženým metabolismem. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 představují 85 % alel se sníženou funkcí v bílé populaci a 99 % v asijské populaci. Ostatní alely spojované se sníženým metabolismem jsou CYP2C19*4, *5, *6, *7 a 8, ty se však v celkové populaci vyskytují s menší frekvencí. Publikované údaje o obecné fenotypové a genotypové frekvenci CYP2C19 uvádí tabulka níže:

Fenotypová a genotypová frekvence CYP2C19

	Frekvence (%)		
	Běloši (n=1356)	Černoši (n=966)	Číňané (n=573)
Rychlý metabolismus: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Středně rychlý /intermediární metabolismus: CYP2C19*1/*2 nebo *1/*3	26	29	50
Pomalý metabolismus: CYP2C19*2/*2, *2/*3 nebo *3/*3	2	4	14

Vliv genotypu CYP2C19 na farmakokinetiku aktivního metabolitu klopidogrelu byl dosud hodnocen u 227 subjektů ze 7 různých studií. Snížený metabolismus CYP2C19 u intermediárních a pomalých metabolizátorů snížil $C_{\max}$ a AUC aktivního metabolitu o 30–50 % po podání 300 mg nebo 600 mg úvodní dávky a 75 mg udržovacích dávek. Nižší expozice aktivnímu metabolitu má za následek menší inhibici destiček nebo vyšší reziduální reaktivitu destiček. Do současnosti byla popsána menší protisrážlivá odpověď na klopidogrel u intermediárních a pomalých metabolizátorů, a to celkem ve 21 studiích zahrnujících 4520 subjektů. Relativní rozdíl v antiagregační odpovědi mezi skupinami genotypů se ve studiích liší v závislosti na použité metodě hodnocení odpovědi, ale typicky je vyšší než 30 %.

Spojitosť mezi genotypem CYP2C19 a výsledkem léčby klopidogrelem byla hodnocena v analýzách 2 „post hoc“ klinických hodnocení (podstudie CLARITY [n=465] a TRITON-TIMI 38 [n=1 477]) a v 5 kohortových studiích (celkem n=6 489). V CLARITY a v jedné kohortové studii (n=765; Trenk),

neměl genotyp na podíl kardiovaskulárních příhod signifikantní vliv. Ve studii TRITON-TIMI 38 a ve 3 kohortových studiích (n= 3 516; Collet, Sibbing, Giusti) měli pacienti s poruchou metabolismu (kombinace středně rychlých a pomalých metabolizátorů) vyšší četnost kardiovaskulárních příhod (úmrť, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) nebo trombózy stentu v porovnání s rychlými metabolizátory. V páté kohortové studii (n=2 208; Simon) byla zvýšená četnost příhod pozorována pouze u pomalých metabolizátorů.

Farmakogenetické testování může identifikovat genotypy spojené s variabilitou aktivity CYP2C19.

Schopnost tvořit aktivní metabolit klopidoogrelu může být ovlivněna také genetickými variantami dalších enzymů CYP450.

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 klopidoogrel neovlivňuje fertilitu potkaních samců nebo samic a není teratogenní ani u potkanů ani u králíků. U laktujících potkanů způsobil klopidoogrel nevýrazné zpomalení vývoje potomstva. Zvláštní farmakokinetické studie prováděné s radioaktivně značeným klopidoogrelem 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/1/09/547/001-007

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 lékové agentury: <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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

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 tak, jak je popsán ve verzi 3.0 uvedené v modulu 1.8.1. žádosti o 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

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Clopidogrel Sandoz 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/1/09/547/001-007

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 Sandoz 75 mg

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

Clopidogrel Sandoz 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

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz a k čemu se užívá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Clopidogrel Sandoz užívat
3. Jak se Clopidogrel Sandoz užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Clopidogrel Sandoz uchovávat
6. Další informace

1. CO JE CLOPIDOGREL SANDOZ A K ČEMU SE UŽIVÁ

Clopidogrel Sandoz obsahuje léčivou látku klopido~~g~~rel, která patří do skupiny léků zvaných protide~~s~~tičková léčiva. Krevní destičky (nazývané trombocyty) jsou velmi malá tělíska v krvi, které se při srážení krve shlukují. Protide~~s~~tičkové léky brání tomuto shlukování a snižují tak možnost vzniku krevní sraženiny (procesu, který se nazývá trombóza).

Clopidogrel Sandoz se užívá k prevenci vzniku krevních sraženin (trombů) tvořících se ve zkomatělých tepnách (arteriích). Proces vzniku krevních sraženin v tepnách se nazývá aterotrombóza a může vést k aterotrombotickým příhodám (jako např. mozková mrtvice, srdeční infarkt nebo smrt).

Clopidogrel Sandoz 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 průtoky krve v pažích nebo nohou způsobený cévními uzávěry).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE CLOPIDOGREL SANDOZ UŽÍVAT

Neužívejte Clopidogrel Sandoz:

- pokud jste alergický/á (přecitlivělý/á) na klopido~~g~~rel nebo některou z pomocných látek přípravku Clopidogrel Sandoz;
- 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 Sandoz užívat, se svým lékařem.

Zvláštní opatření při použití přípravku Clopidogrel Sandoz je zapotřebí:

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

- máte zvýšené riziko krvácení jako 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 Sandoz:

- 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 Sandoz 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 Sandoz 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 léčivý přípravek používaný ke snížení krevní srážlivosti,
 - inhibitor protonové pumpy (např. omeprazol) z důvodu žaludečních obtíží,
 - flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacin nebo chloramfenikol, což jsou léčivé přípravky k léčbě bakteriálních a mykotických infekcí,
 - cimetidin, léčivý přípravek k léčbě žaludeční nevolnosti,
 - 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 Sandoz s jídlem a pitím

Jídlo nemá vliv. Clopidogrel Sandoz může být užíván s jídlem nebo nalačno.

Těhotenství a kojení

Je vhodnější neužívat tento léčivý přípravek během těhotenství a kojení.

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

Pokud užíváte Clopidogrel Sandoz, poraďte se o kojení dítěte 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 Sandoz ovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Clopidogrel Sandoz:

Clopidogrel Sandoz obsahuje hydrogenovaný ricinový olej, který může působit žaludeční problémy nebo průjem.

3. JAK SE CLOPIDOGREL SANDOZ UŽÍVÁ

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

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

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

Pokud užijete více přípravku Clopidogrel Sandoz, než byste měli

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

Pokud zapomenete Clopidogrel Sandoz užít

V případě, že zapomenete užít dávku přípravku Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz

Nepřerušujte léčbu. 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 Sandoz nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

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 opatnosti při použití přípravku Clopidogrel Sandoz 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 (vyskytujícím se u 1 až 10 pacientů ze 100) hlášeným u klopidoogrelu 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 Sandoz. 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 opatnosti při použití přípravku Clopidogrel Sandoz je zapotřebí“).

Nežádoucí účinky se vyskytují v určité četnosti, která je definována následujícím způsobem:

- velmi časté: vyskytují se u více než 1 osoby z 10
- časté: vyskytují se u 1 až 10 osob ze 100
- méně časté: vyskytují se u 1 až 10 osob z 1000
- vzácné: vyskytují se u 1 až 10 osob z 10000
- velmi vzácné: vyskytují se u méně než 1 osoby z 10000
- není známo: z dostupných údajů nelze určit.

Ostatní nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s užíváním klopidoogrelu 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 (závratě)
- 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 SANDOZ UCHOVÁVAT

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz, pokud si všimnete jakýchkoli viditelných známek 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 Sandoz obsahuje

Léčivou látkou je klopido-rel. Jedna tableta obsahuje 75 mg klopido-grelu (ve formě besylátu).

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety:

Makrogol 6000

Mikrokry-stalická celulo-sa (E460)

Crospovidon typu A

Hydrogenovaný ricinový olej

Potah:

Makrogol 6000

Ethylcelulo-sa (E462)

Oxid titaničitý (E171)

Jak Clopidogrel Sandoz vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Clopidogrel Sandoz 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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Deutschland
Tél/Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street
MT-Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174
info@vjsalomone.com

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

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

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 (0)53382000

Ελλάδα

Sambrook Med SA
Καρτσιβάνη 6
Π.Φάληρο
GR-175 64 Πειραιας
Τηλ: + 30 210 8194 322
ldimomeleti@gerolymatos.gr

Polska

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

España

Sandoz Farmacéutica, SA
Avda. Osa Mayor, 4
E-28023 Aravaca (Madrid)
Tel. +34 917401280
sandoz.responde@sandoz.com

France

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

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Germany
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Ísland

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

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Ταχυδρομική Διεύθυνση: T.K. 53158 CY-3301
Λεμεσός
Διεύθυνση γραφείου: Γιλτίζ 31 CY-3042
Λεμεσός
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

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

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-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-RO
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-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

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

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

Přípavek již není registrován