

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě hydrochloridu).

Pomocné látky:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 13 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžové, kulaté a mírně konvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Klopidogrel je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů:

- U pacientů po infarktu myokardu (proběhlém před několika málo dny, nejvýše před dobou kratší než 35 dnů), po ischemické cévní mozkové příhodě (proběhlé před 7 dny až 6 měsíci) nebo s prokázaným onemocněním periferních cév.
- U pacientů s akutním koronárním syndromem:
 - Akutní koronární syndrom bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu), včetně pacientů, kteří po perkutánní koronární intervenci podstupují implantaci stentu, v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (ASA).
 - Akutní infarkt myokardu s ST elevací v kombinaci s ASA u konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou léčbu.

Pro další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

- Dospělí a starší pacienti
Klopidogrel se užívá v jedné denní dávce 75 mg, spolu s jídlem nebo bez něj.
U pacientů s akutním koronárním syndromem:
 - bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu) by léčba klopidogrelem měla být zahájena úvodní dávkou 300 mg a potom by měla pokračovat dávkou 75 mg jednou denně (s acetylsalicylovou kyselinou (ASA) 75 – 325 mg denně). Vzhledem k tomu, že vyšší dávky ASA byly spojeny s vyšším rizikem krvácení, nedoporučuje se podávat kyselinu acetylsalicylovou v dávkách vyšších než 100 mg. Optimální délka léčby nebyla formálně stanovena. Data z klinických studií hovoří pro trvání léčby do 12ti měsíců, maximální účinek byl pozorován 3 měsíce po zahájení léčby (viz bod 5.1).
 - akutní infarkt myokardu s ST elevací: klopidogrel by měl být podáván v dávce 75 mg jedenkrát denně s počáteční nárazovou dávkou 300 mg v kombinaci s ASA a s nebo bez trombolitik. Léčba pacientů starších 75 let by měla být zahájena bez podání počáteční nárazové dávky. Kombinovaná terapie by měla být zahájena co nejdříve po nástupu příznaků a měla by pokračovat po dobu nejméně 4 týdnů. Přínos kombinované terapie

klopidogrelem s ASA nebyl pro dobu delší než čtyři týdny v této indikaci/ v tomto souboru studován (viz bod 5.1).

- **Farmakogenetika**
Status „poor metaboliser“ („pomalý metabolizátor“) CYP2C19 je spojován se sníženou odpovědí na klopidogrel. Pro tzv. „pomalé metabolizátory“ dosud nebyl stanoven optimální dávkovací režim (viz bod 5.2).
- **Použití u dětí**
Bezpečnost a účinnost klopidogrelu 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 je 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 klopidogrel měl být užíván s opatrností u pacientů s možným rizikem zvýšeného krvácení následkem traumatu, operace nebo jiného patologického stavu a u pacientů léčených ASA, heparinem, inhibitory glykoproteinů IIb/IIIa nebo nesteroidními antiflogistiky (NSAID) včetně Cox-2 inhibitorů. Pacienti by měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví jakékoliv známky krvácení včetně okultního krvácení, zvláště během prvních týdnů léčby a/nebo po invazivním kardiologickém výkonu nebo operaci. Současné podávání klopidogrelu s perorálními antikoagulanty 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 klopidogrel vysadit 7 dní před výkonem. Pacienti by měli před plánováním jakékoliv operace nebo další farmakoterapie upozornit lékaře a zubní lékaře, že užívají klopidogrel. Klopidogrel 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 klopidogrel (samotný nebo v kombinaci s ASA), 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 klopidogrelu hlášena velmi zřídka, někdy po krátké expozici. Je charakterizována trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií spojenou s neurologickými nálezy, renální dysfunkcí nebo horečkou. TTP je potenciálně fatální stav vyžadující neodkladnou léčbu včetně plazmaferézy.

Nedávná cévní mozková příhoda

Vzhledem k nedostatku údajů nelze klopido-grel 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 klopido-grelu, 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 klopido-grel 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 klopido-grelu. 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 klopido-grelem 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 klopido-grelu těmto pacientům je nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek 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 klopido-grelu s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může mít za následek zvýšenou intenzitu krvácení (viz bod 4.4).

Inhibitory glykoproteinů IIb/IIIa: klopido-grel by měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří současně užívají inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa (viz bod 4.4).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): ASA neovlivnila klopido-grelem zprostředkovanou inhibici ADP-indukované agregace trombocytů, ale klopido-grel 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 klopido-grelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopido-grelem a kyselinou acetylsalicylovou, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4). Nicméně klopido-grel byl podáván společně s ASA po dobu jednoho roku (viz bod 5.1).

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

Trombolytika: Bezpečnost současného podávání klopido-grelu, 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 klopido-grelu 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 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 klopidoogrel (300 mg úvodní dávka a následně dávka 75 mg /den), nebo klopidoogrel souběžně s omeprazolem (80 mg ve stejnou dobu s klopidoogrem). Při poučasném podávání klopidoogrelu a omeprazolu byla expozice aktivnímu metabolitu klopidoogrelu 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 klopidoogrel podáván současně s omeprazolem. V další studii bylo prokázáno, že podávání klopidoogrelu 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 inhibitorem 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 a nifedipinem nebo s atenololem a nifedipinem současně. Dále bylo zjištěno, že farmakodynamická aktivita klopidoogrelu nebyla významně ovlivněna současným podáváním fenobarbitalu nebo estrogenu.

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

Údaje ze studií na lidských jaterních mikrozomech 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, které jsou metabolizovány 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 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání klopidoogrelu během těhotenství, a 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. Z preventivních důvodů by ženy neměly při léčbě přípravkem Clopidogrel Teva Generics B.V. kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Klopidoogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti u více než 42000 pacientů, kteří se zúčastnili klinických hodnocení, včetně více než 9000 pacientů, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku a déle. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve studiích CAPRIE, CURE, CLARITY a COMMIT jsou uvedeny níže. Tolerance klopidoogrelu 75 mg/den ve studii CAPRIE byla celkově srovnatelná s tolerancí 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.

Ve studii CAPRIE byla u pacientů léčených buď klopidoogrem nebo ASA celková incidence jakéhokoli krvácení 9,3%. Incidence závažných případů byla 1,4% u klopidoogrelu a 1,6% u ASA.

Ve studii CURE byl počet velkých krvácivých příhod u klopidoogrelu+ASA závislý na dávce (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), stejně jako počet velkých krvácivých příhod u placebo+ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Riziko krvácení (život ohrožujícího, velkého/závažného, malého/nevýznamného, ostatního) se snížilo během trvání studie: 0-1 měsíc (klopidoogrel: 5,6%; placebo: 6,6%), 1-3 měsíce (klopidoogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 měsíců (klopidoogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 měsíců (klopidoogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 měsíců (klopidoogrel: 1,9%; placebo: 1,0%). U těchto pacientů, u kterých bylo přerušeno podávání klopidoogrelu na dobu více než 5 dní před operací aortokoronárního bypassu, nedošlo při užívání klopidoogrelu + ASA k žádnému zvýšení incidence velkých/závažných krvácení během 7 dnů po operaci (4,4% klopidoogrel+ASA proti 5,3% placebo+ASA). U pacientů, kterým byl během 5 dnů před operací klopidoogrel podáván, byl počet krvácivých příhod 9,6% u klopidoogrelu+ASA a 6,3% u placebo+ASA.

Ve studii CLARITY došlo k celkovému zvýšení incidence krvácení ve skupině léčené klopidoogrem + ASA (17,4%) oproti skupině léčené placebem + ASA (12,9%). Incidence závažného/velkého krvácení byla u obou skupin podobná (1,3% oproti 1,1% pro klopidoogrel + ASA skupinu oproti placebo + ASA skupině). Toto bylo patrné ve všech podskupinách pacientů nehlédě na rozdělení podle vstupních charakteristik a typu fibrinolytické nebo heparinové terapie.

Ve studii COMMIT byl celkový počet velkých/významných extracerebrálních krvácení a počet krvácení do mozku nízký a v obou skupinách podobný (0,6% oproti 0,5% ve skupině klopidoogrel + ASA respektive placebo + ASA).

Nežádoucí účinky, které se buď vyskytly během klinických hodnocení, nebo byly spontánně hlášeny, jsou uvedeny v tabulce níže. Jejich frekvence je definována za použití následujících pravidel: časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$); velmi vzácné ($<1/10\,000$).

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 hlášených 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 tkáň	Podlitiny	Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)		Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme), angioedém, erythematózní vyrážka, urtikárie, ekzém, lichen planus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				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
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.

Klopidogrel je proléčivo, jedním z jeho metabolitů je inhibitor agregace trombocytů. Klopidogrel musí být metabolizován enzymy CYP450, aby se vytvořil aktivní metabolit, který inhibuje agregaci destiček. Aktivní metabolit klopidogrelu 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 vrátila k původním hodnotám během 5 dnů po ukončení terapie.

Bezpečnost a účinnost klopidogrelu byla vyhodnocena ve 4 dvojité zaslepených studiích, ve kterých bylo zahrnuto přes 80000 pacientů: studie CAPRIE, porovnávající klopidogrel a ASA a studie CURE, CLARITY a COMMIT porovnávající klopidogrel a placebo, přičemž byly oba léčivé přípravky podávány v kombinaci s ASA a jinou standardní terapií.

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 klopidogrel 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 ASA po dobu několika prvních dnů po akutním infarktu myokardu.

Klopidogrel 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 pozorováno 939 příhod ve skupině klopidogrelu a 1020 příhod ve skupině ASA (relativní snížení rizika (RRR) dosáhlo 8,7% [95% CI: 0,2 až 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 klopidogrelem (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) $RRR = 23,7\%$; CI: 8,9 až 36,2) a slabší přínos (ne významně odlišný od ASA) u pacientů po cévní mozkové příhodě ($RRR = 7,3\%$; CI: -5,7 až 18,7 [$p=0,258$]). U pacientů, kteří byli do studie zahrnuti výhradně pro nedávný infarkt myokardu, byl klopidogrel numericky méně účinný než ASA, ale statisticky shodný s ASA ($RRR = -4,0\%$; CI: -22,5 až 11,7 [$p=0,639$]). Dále se při analýze podskupin podle věku ukázalo, že přínos klopidogrelu 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.

Akutní koronární syndrom

Do studie CURE bylo zahrnuto 12562 pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu), kteří se dostavili k lékaři do 24 hodin od počátku poslední epizody bolesti na hrudi nebo obtíží, které odpovídaly ischemii. Pacienti museli mít buď EKG změny odpovídající nové ischemii nebo zvýšené hodnoty srdečních enzymů nebo troponinu I nebo troponinu T minimálně na dvojnásobek horní hranice normy. Nemocní byli randomizováni do skupiny klopidogetrelu (úvodní dávka 300 mg následována dávkou 75 mg/den, N=6259) nebo do skupiny placebové (N=6303). V obou skupinách byla současně podávána ASA (75-325 mg jednou denně) a další standardní léčba. Pacienti byli léčeni po dobu až 1 roku. 823 pacientů ve studii CURE (6,6%) bylo léčeno současně blokátory receptorů GPIIb/IIIa. Více než 90% pacientů bylo léčeno současně i heparinem a relativní riziko krvácení ve skupině pacientů léčených klopidogetrelem a skupině pacientů léčených placebem nebylo významně ovlivněno současnou léčbou heparinem.

Primární cílový parametr [kardiovaskulární (CV) smrt, infarkt myokardu (MI) nebo cévní mozková příhoda] byl zaznamenán u 582 (9,3%) pacientů ve skupině léčené klopidogetrelem a u 719 (11,4%) ve skupině léčené placebem. Relativní snížení rizika (RRR) bylo ve skupině léčené klopidogetrelem 20%, (95% IS 10% - 28%, $p=0,00009$) ve prospěch léčby klopidogetrelem (17% relativní snížení rizika při konzervativní léčbě, 29% když pacienti podstoupili perkutánní transkutaní koronární angioplastiku (PTCA) s implantací nebo bez implantace stentu a 10% když podstoupili aortokoronární bypass (CABG)). V následujících časových intervalech 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 měsíc, bylo relativní snížení rizika vzniku nové kardiovaskulární příhody (primární cílový parametr) následující: 22% (IS 8,6, 33,4), 32% (IS: 12,8, 46,4), 4% (IS: -26,9, 26,7), 6% (IS: -33,5, 34,3) a 14% (IS: -31,6, 44,2). Po více než třech měsících léčby se prospěch z kombinované léčby klopidogetrel + ASA již nadále nezvyšoval, zatímco riziko krvácivých komplikací přetrvávalo (viz bod 4.4).

Užití klopidogetrelu v CURE byla spojena s nižší potřebou podání trombolytické terapie (RRR=43,3%; IS: 24,3%, 57,5%) a inhibitorů GPIIb/IIIa (RRR=18,2%; IS: 6,5%, 28,3%).

Druhý primární cílový parametr sledování (kardiovaskulární smrt, IM, cévní mozková příhoda nebo refrakterní ischemie) byl zaznamenán u 1035 (16,5%) pacientů ve skupině léčené klopidogetrelem a 1187 (18,8%) pacientů ve skupině léčené placebem, což představuje 14% relativní snížení rizika (95% IS 6%-21%, $p=0,0005$) ve skupině s klopidogetrelem. Tohoto prospěchu bylo dosaženo především statisticky významným snížením incidence IM [287 (4,6%) ve skupině léčené klopidogetrelem a 363 (5,8%) ve skupině léčené placebem]. Nebyl pozorován účinek na počet rehospitalizací pro nestabilní anginu pectoris.

Výsledky u skupin pacientů rozdělených podle různých charakteristik (např. nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu, nízká až vysoká rizikovost, diabetes mellitus, nutnost revaskularizace, věk, pohlaví atd.) byly konzistentní s výsledky primární analýzy. Zvláště údaje z post-hoc analýzy u 2172 pacientů (17% z celkové CURE populace), kterým byl implantován stent (Stent-CURE), prokázaly, že výrazně lepších výsledků bylo dosaženo ve skupině s klopidogetrelem: relativní snížení rizika (RRR) pro koprimární cílový parametr (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a CMP) dosáhlo 26,2% a pro sekundární koprimární cílový parametr (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, CMP nebo refrakterní ischemie) dosáhlo RRR 23,9%. Bezpečnostní profil klopidogetrelu v této podskupině pacientů navíc neukázal žádné zvláštní riziko. Proto jsou výsledky z této podskupiny pacientů ve shodě s celkovými výsledky studie.

Pozorovaný prospěch z léčby klopidogetrelem byl nezávislý na jiných akutních či dlouhodobých terapiích kardiovaskulárními léčivými přípravky (např. heparin/LMWH, inhibitory GPIIb/IIIa, hypolipidemika, beta-blokátory a ACE inhibitory). Účinek klopidogetrelu byl nezávislý na dávce ASA (75-325 mg 1x denně).

U pacientů s akutním infarktem myokardu s ST elevací byla bezpečnost a účinnost klopido­gre­lu ověřena ve 2 randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvoj­itě zaslepených studiích, CLARITY a COMMIT.

Studie CLARITY zahrnovala 3491 pacientů, kteří se dostavili k lékaři do 12 hodin od počátku akutního infarktu myokardu s ST elevací, u kterých byla plánována trombo­lytická léčba. Pacientům byl podáván klopido­gre­l (nárazová dávka 300 mg a následně 75 mg/den, n=1752) nebo placebo (n=1739), oboje v kombinaci s ASA (nárazová dávka 150-325 mg, následované 75-162 mg/den), fibrinolytikem a ve vhodných případech heparin. Pacienti byli sledováni 30 dní. Primárním cílovým parametrem sledování byl výskyt uzavřené infarktové tepny prokázaný koronarografií, provedenou před propuštěním nemocného, nebo úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu před provedením koronarografie. Pro ty pacienty, kterým nebyla provedena koronarografie, bylo primárním cílovým parametrem sledování úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu do 8. dne nebo do propuštění z nemocnice. V celkové populaci pacientů bylo 19,7% žen, 29,2% pacientů bylo ve věku 65 a více let. Celkem 99,7% pacientů bylo léčeno fibrinolytiky (68,7% fibrin specifickými fibrinolytiky, 31,1% fibrin nespecifickými fibrinolytiky), 89,5% heparinem, 78,7% beta­blokáto­ry, 54,7% ACE inhibitory a 63% statiny.

Patnáct procent (15%) pacientů v klopido­gre­lové skupině a 21,7% pacientů v placebo­vé skupině dosáhlo primárního cílového parametru sledování, což znamená 6,7% snížení absolutního rizika a 36% relativní snížení rizika ve prospěch klopido­gre­lu (95% IS: 24, 47%; $p=0,001$). Tento výsledek byl dán zejména snížením výskytu uzavřené infarktové tepny. Tento prospěch byl patrný ve všech předem specifikovaných podskupinách zahrnujících rozdělení pacientů podle věku a pohlaví, lokalizace infarktu, použitého fibrinolytika a heparinu.

Studie COMMIT měla 2x2 faktoriální design a zahrnovala 45852 pacientů, kteří se dostavili k lékaři do 24 hodin od počátku příznaků suspektního infarktu myokardu s abnormálním nálezem na EKG (to je elevací ST, depresí ST nebo blokem levého ramene Tawarova). Pacientům byl podáván klopido­gre­l (75 mg/den, n=22 961) nebo placebo (n=22 891) v kombinaci s ASA (162 mg/den) po dobu 28 dní nebo do propuštění z nemocnice. Druhým primárním cílovým parametrem sledování bylo úmrtí z jakékoliv příčiny a první relaps infarktu, cévní mozková příhoda a úmrtí. V celkové populaci bylo 27,8% žen, 58,4% nemocných bylo ve věku 60 roků a více (26% 70 roků a více) a 54,5% pacientů bylo léčeno fibrinolytiky.

Klopido­gre­l významně snížil relativní riziko úmrtí z jakékoli příčiny o 7% ($p=0,029$) a relativní riziko kombinovaného výskytu buď relapsu infarktu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí o 9% ($p=0,002$), což představuje snížení absolutního rizika o 0,5% resp. 0,9 %. Tento prospěch byl konzistentní ne­hle­dě na věk, pohlaví, podání nebo nepodání fibrinolytik a byl patrný již po 24 hodinách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázových a opakovaných perorálních dávkách 75 mg denně je klopido­gre­l rychle absorbován. Střední hodnoty maximálních hladin nezměněného klopido­gre­lu 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 klopido­gre­lu 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 účastnící se 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 potkanů v laktaci 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:

Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon (typ A)
Makrogol 6000
Hydrogenovaný ricinový olej

Potahová vrstva

Hyprolosa (E463)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Mastek
Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení (papírová skládáčka) s blistry OPA/Al/PVC-Al, obsahující 28, 30, 50, 56, 84, 90 a 100 potahovaných tablet nebo balení (papírová skládáčka) s perforovanými jednodávkovými blistry, obsahující 28x1, 28x1 (kalendářní balení), 40x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 a 100x1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské
lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. Výrobci odpovědní za propouštění šarží

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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 8 z listopadu 2009 uvedené v modulu 1.8.1 žádosti o registraci, předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu..

PSUR

Harmonogram předkládání PSUR pro Clopidogrel Teva Generics B.V. se bude řídit harmonogramem předkládání zpráv PSUR pro referenční léčivý přípravek.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg potahované tablety
Clopidogrelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje hydrogenovaný ricinový olej.
Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

28 potahovaných tablet
28x1 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
30x1 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
50x1 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
56x1 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
84x1 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
90x1 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
100x1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a 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**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**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**

Clonidogrel Teva Generics B.V. 75 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 potahovaných tablet)
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg potahované tablety
Clopidogrelum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva Generics B.V.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr (28x1 potahovaných tablet – kalendářní balení)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg potahované tablety
Clopidogrelum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Generics B.V.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže:

5. JINÉ

Po
Ut
St
Čt
Pá
So
Ne

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 jakékoliv 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 kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Clopidogrel Teva Generics B.V. a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Clopidogrel Teva Generics B.V. používat
3. Jak se přípravek Clopidogrel Teva Generics B.V. užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Clopidogrel Teva Generics B.V. uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Clopidogrel Teva Generics B.V. patří do skupiny léků zvaných protidestičková léčiva. Krevní destičky jsou velmi malá tělíčka v krvi, které se při srážení krve shlukují. Protidestičkové léky brání tomuto shlukování a snižují tak možnost vzniku krevní srážliny (procesu, který se nazývá trombóza).

Clopidogrel Teva Generics B.V. se užívá k prevenci vzniku krevních sraženin (trombů) tvořících se ve zkrtnatělých tepnách (arteriích). Proces vzniku krevních sraženin v tepnách se nazývá atherotrombóza a může vést k atherotrombotickým příhodám (jako je např. cévní mozková příhoda, srdeční infarkt nebo smrt).

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 tzv. onemocnění periferních cév (onemocnění, při kterém jsou zúžené tepny v horních nebo dolních končetinách) nebo
- jste prodělal(a) "nestabilní anginu pectoris" nebo "infarkt myokardu" (srdeční infarkt), které se projeví jako bolest na hrudi. V rámci léčby tohoto onemocnění Vám možná byl do uzavřené nebo zúžené tepny umístěn stent (výztuž), aby se obnovil plynulý tok krve. Váš lékař by Vám také měl předepsat kyselinu acetylsalicylovou (látku přítomnou v mnoha lécích proti bolesti nebo na snížení horečky, stejně jako k prevenci srážení krve).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. UŽÍVAT

Neužívejte Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- pokud jste alergický/á (přecitlivělý/á) na klopido-rel nebo některou z pomocných látek přípravku Clopidogrel Teva Generics B.V.;
- pokud trpíte onemocněním, které je v současné době doprovázeno krvácením, např. žaludečním vředem nebo krvácením 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 Teva Generics B.V. užívat se svým lékařem.

Zvláštní opatření při použití přípravku Clopidogrel Teva Generics B.V. je zapotřebí

Pokud se Vás týká některá z níže uvedených situací, oznamte to svému lékaři předtím, než začnete užívat Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- jestliže 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.
- jestliže u Vás v uplynulých 7 dnech byla zjištěna krevní sraženina v cévách v mozku (mozková mrtvice).
- jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jater.

Pokud užíváte Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- 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) jako jsou horečka nebo podkožní podlitiny, které mohou vypadat jako červené drobné tečky současně s nebo bez nevysvětlitelné výrazné únavy, zmatenost, 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 říznutím, 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.

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. a naopak.

Zvláště byste měli 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 protidestičkový lék.

Pokud jste prodělal(a) silnou bolest na hrudi (nestabilní angina, srdeční infarkt), může Vám být klopidoogrel předepsán v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, látkou přítomnou 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 Teva Generics B.V. s jídlem a pitím

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. užívat, říci svému lékaři nebo lékárníkovi. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Clopidogrel Teva Generics B.V., ihned o tom informujte svého lékaře, protože užívání klopidogrelu během těhotenství se nedoporučuje.

Pokud užíváte Clopidogrel Teva Generics B.V., 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 Teva Generics B.V. ovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Clopidogrel Teva Generics B.V.

Clopidogrel Teva Generics B.V. obsahuje hydrogenovaný ricinový olej, který může působit žaludeční problémy a průjem.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. UŽÍVÁ

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

Pokud jste prodělali těžkou bolest na hrudi (nestabilní angina pectoris nebo infarkt myokardu), lékař Vám může předepsat Clopidogrel Teva Generics B.V. v dávce 300 mg (4 tablety po 75 mg) jednou na začátku léčby. Poté je obvyklá dávka jedna 75 mg tableta přípravku Clopidogrel Teva Generics B.V. denně; k vnitřnímu užití spolu s jídlem nebo samostatně a každý den ve stejnou dobu.

Měl(a) byste užívat Clopidogrel Teva Generics B.V. tak dlouho, dokud Vám jej bude lékař předepisovat.

Pokud jste užil(a) více přípravku Clopidogrel Teva Generics B.V., než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Clopidogrel Teva Generics B.V.

V případě, že zapomenete užít dávku přípravku Clopidogrel Teva Generics B.V. a uvědomíte si to během 12 hodin poté, co dávku obvykle 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.

Pro velikost balení 28x1 tablet si můžete ověřit poslední den, kdy jste užil/a tabletu pomocí kalendáře vytištěného na blistru.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Clopidogrel Teva Generics B.V.
Nepřerušujte léčbu. Před ukončením kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Máte-li jakékoliv 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 Teva Generics B.V. 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 zmatenost (viz bod 2 „Zvláštní opatnosti při použití přípravku Clopidogrel Teva Generics B.V. je zapotřebí“)
- otok v ústech, nebo kožní problémy, jako jsou vyrážka nebo svědění, pučhýřky na kůži. Mohou to být příznaky alergické reakce.

Nejčastějším nežádoucím účinkem (vyskytujícím se u 1 až 10 pacientů ze 100) **hlášeným u přípravku Clopidogrel Teva Generics B.V. je krvácení.**

Může se 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 Teva Generics B.V.

Pokud se sami říznete nebo zraníte, zastavení krvácení může trvat trochu déle než obvykle. Toto je spojeno s působením léčiva, které zabraňuje tvorbě krevních sraženin. Při malých říznutích a úrazech, např. říznutím při 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 Teva Generics B.V. je zapotřebí“).

Ostatní nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s užíváním přípravku Clopidogrel Teva Generics B.V. jsou

Časté nežádoucí účinky (vyskytující se u 1 až 10 pacientů ze 100): průjem, bolesti břicha, poruchy trávení nebo pálení záhy.

Méně časté nežádoucí účinky (vyskytující se u 1 až 10 pacientů z 1000): bolest hlavy, žaludeční vřed, zvracení, nevolnost, zácpa, žaludeční nebo střevní plynatost, vyrážky, svědění, závratě, pocit brnění a necitlivosti.

Vzácné nežádoucí účinky (vyskytující se u 1 až 10 pacientů z 10000): vertigo (závratě)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (vyskytující se u méně než 1 pacienta z 10000): žloutenka, silná bolest břicha s nebo bez bolesti v zádech; horečka, dýchací potíže někdy spojené s kašlem; celkové alergické reakce; otoky v ústech; pučhýřky 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 kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Neužívejte Clopidogrel Teva Generics B.V. po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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 přípravek Clopidogrel Teva Generics B.V. obsahuje

- Léčivou látkou je klopido~~g~~rel. Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg klopido~~g~~relu (ve formě hydrochloridu).
- Pomocnými látkami jsou, mikrokry~~s~~talická celuloza, kolo~~i~~dní lezvodý oxid křemičitý, kros~~p~~ovidon (typ A), makro~~g~~ol 6000, hydrogenovaný ricinový olej v jádru tablety a hyp~~rolosa (E463), oxid tita~~ničitý (E171), červený oxid železitý (E172), mastek a propylenglykol v potahové vrstvě.~~~~

Jak přípravek Clopidogrel Teva Generics B.V. vypadá a co obsahuje toto balení

Potahové tablety jsou růžové, kulaté a mírně konvexní (vypouklé).

Dodávají se krabičky po 28, 30, 50, 56, 84, 90 a 100 potahovaných tabletách balených v blistrech nebo krabičky po 28x1, 28x1 (kalendářní balení), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 a 100x1 potahované tablety balené v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva Generics B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemsko

Výrobce

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютиклъс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt

Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Malta

Teva Ελλάς A.E.

Tel: +30 210 72 79 099

Danmark

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

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Polska

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

Portugal

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 211 68 96

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena v

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