

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem: každá tableta obsahuje 62,16 mg monohydrátu laktosy a 10 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle růžové až růžové potahované tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně je vyraženo "C75", druhá strana je hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence aterotrombotických příhod

Klopidogrel je indikován:

- U dospělých 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 prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin.
- U dospělých 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.

Prevence aterotrombotických a tromboembolických příhod u fibrilace síní

U dospělých pacientů s fibrilací síní, kteří mají alespoň jeden rizikový faktor pro cévní příhody, nemohou být léčeni antagonisty vitamínu K (VKA) a mají nízké riziko krvácení, je k prevenci aterotrombotických a tromboembolických příhod včetně cévní mozkové příhody indikováno podávání klopidogrelu v kombinaci s ASA.

Pro další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

U pacientů s akutním koronárním syndromem:

- bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu) by léčba klopido-grelem 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: klopido-grel 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 klopido-grelem s ASA nebyl pro dobu delší než čtyři týdny v této indikaci/ v tomto souboru studován (viz bod 5.1).

U pacientů s fibrilací síní by měl být klopido-grel podáván v jednorázové denní dávce 75 mg. V kombinaci s klopido-grelem se má zahájit podávání ASA (75-100 mg za den) a v podávání této kombinace se má pokračovat i nadále (viz bod 5.1).

V případě zapomenuté dávky:

- V průběhu méně než 12 hodin po pravidelné době: pacient by měl užít dávku okamžitě a další dávku užije již v pravidelnou dobu.
 - Po více než 12 hodinách: pacient by měl užít další dávku v pravidelnou dobu a dávku nezdvojit.
- **Pediatrická populace**
Klopido-grel nemá být použit u dětí z důvodu obav ohledně účinnosti (viz bod 5.1).
 - **Porucha funkce ledvin**
U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).
 - **Porucha funkce jater**
U pacientů se středně těžkým onemocněním jater, kteří mohou mít sklon ke krvácení, jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání

Přípravek může být užit s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 2 nebo v bodě 6.1.
- 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 klopido-grel 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 nebo selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Pacienti by měly být pečlivě sledovány, 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 (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 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.

Získaná hemofilie

Po užití klopidoogrelu byla hlášena získaná hemofilie. V případech, kdy je potvrzen ojedinělý výskyt prodloužení aPTT (activated Partial Thromboplastin Time) s krvácením nebo bez něj, je zapotřebí vzít v úvahu možnost získané hemofilie. Pacienty s potvrzenou diagnózou získané hemofilie má léčit specializovaný lékař a podávání klopidoogrelu je nutné ukončit.

Nedávná cévní mozková příhoda

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

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Zkřížená reaktivita mezi thienopyridiny

U pacientů má být zhodnocena anamnéza přecitlivělosti na thienopyridiny (jako je klopidoogrel, tiklopidin, prasugrel), protože mezi thienopyridiny byla hlášena zkřížená reaktivita (viz bod 4.8). Thienopyridiny mohou způsobit mírné až středně závažné alergické reakce jako je vyrážka, angioedém nebo zkřížené hematologické reakce jako je trombocytopenie či neutropenie. Pacienti, u kterých se zkřížená alergická reakce a/nebo hematologická reakce na thienopyridin objevila již dříve, mohou mít zvýšené riziko vzniku stejné nebo odlišné reakce na jiný thienopyridin. U pacientů se známou alergií na thienopyridiny se doporučuje monitorovat známky přecitlivělosti.

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

Clopidoogrel Teva Pharma B.V. obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktosy, s vrozeným deficitem laktázy nebo glukoso-galaktosovou malabsorbci by neměli tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje hydrogenovaný ricinový olej. Tato pomocná látka může vyvolat žaludeční nevolnost a průjem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Kyselina acetylsalicylová (ASA): ASA neovlivnil klopidoogrelem zprostředkovanou inhibici ADP-indukované agregace trombocytů, ale klopidoogrel zesílil účinek ASA na agregaci trombocytů indukovanou kolagenem. Nicméně současné podání 500 mg ASA 2x denně po dobu jednoho dne dále významně neprodloužilo prodlouženou dobu krvácivosti navozenou klopidoogrelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidoogrelem a kyselinou acetylsalicylovou, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4.). Nicméně klopidoogrel byl podáván společně s ASA po dobu jednoho roku (viz bod 5.1).

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

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

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

SSRI: Vzhledem k tomu, že SSRI mají vliv na aktivaci trombocytů a zvyšují riziko krvácení, je při současném podávání SSRI a klopidoogrelu zapotřebí zvýšené opatrnosti.

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 silných nebo středně silných inhibitorů 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):

Omeprazol 80 mg podávaný jednou denně buď ve stejnou dobu jako klopido­gre­l nebo v odstupu 12 hodin mezi podáními těchto dvou léčivých přípravků, snížil expozici aktivnímu metabolitu o 45 % (úvodní dávka) a o 40 % (udržovací dávka). Pokles byl spojen s 39% (úvodní dávka) a 21% (udržovací dávka) snížením inhibice agregace destiček. Podobné interakce s klopido­gre­lem 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).

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

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

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

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

Farmakokinetika digoxinu nebo teofylinu se při současném podávání s klopido­gre­lem neměnila. Antacida neovlivňují rozsah absorpce klopido­gre­lu.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání 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).

Kojení

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 Pharma B.V. kojit.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klopidoogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti na více než 44 000 pacientech, kteří se zúčastnili klinických hodnocení, včetně více než 12 000 pacientů, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku a déle. Celkově byl klopidoogrel 75 mg/den ve studii CAPRIE srovnatelný s ASA 325 mg/den, bez ohledu na věk, pohlaví a rasu. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve studiích CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT a ACTIVE-A jsou uvedeny níže. Mimo zkušeností z klinických hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny spontánně.

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

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

V CURE nedošlo při užívání klopidoogrelu plus ASA k žádnému zvýšení incidence velkých/závažných krvácení během 7 dnů po operaci koronárního bypassu u pacientů, jimž bylo přerušeno podávání klopidoogrelu více než 5 dní před operací. U pacientů, kterým byl během 5 dnů před operací bypassu klopidoogrel podáván, byla frekvence výskytu krvácivých příhod 9,6% u klopidoogrelu plus ASA a 6,3% u placeba plus ASA.

V CLARITY došlo k celkovému zvýšení incidence krvácení ve skupině léčené klopidoogrem plus ASA oproti skupině léčené placebem plus ASA. Incidence závažného/velkého krvácení byla u obou skupin podobná. Toto bylo patrné ve všech podskupinách pacientů nehledě na rozdělení podle vstupních charakteristik a typu fibrinolytické nebo heparinové terapie.

V COMMIT byl celkový počet velkých/významných mimocerebrálních krvácení a počet krvácení do mozku nízký a v obou skupinách podobný.

Ve studii ACTIVE-A byl výskyt velkého krvácení vyšší ve skupině léčené klopidoogrem + ASA než ve skupině s placebem + ASA (6,7 % vs. 4,3 %). V obou skupinách měly případy velkého krvácení převážně extrakraniální původ krvácení (5,3 % ve skupině s klopidoogrem + ASA; 3,5 % ve skupině s placebem + ASA), především šlo o krvácení z gastrointestinálního traktu (3,5 % oproti 1,8 %). V případě intrakraniálního krvácení byl větší výskyt zaznamenán ve skupině léčené klopidoogrem + ASA ve srovnání se skupinou, již bylo podáváno placebo + ASA (1,4 % oproti 0,8 %). Žádný

statisticky významný rozdíl mezi skupinami nebyl zaznamenán ve výskytu fatálního krvácení (1,1 % ve skupině klopido-rel + ASA a 0,7 % ve skupině placebo + ASA) a hemoragické mozkové příhody (0,8 % oproti 0,6 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo*
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, získaná hemofilie A, granulocytopenie, anémie
Poruchy imunitního systému				Sérová nemoc, anafylaktoidní reakce, zkřížená přecitlivělost na thienopyridiny (jako je tiklopidin, prasugrel) (viz bod 4.4*)
Psychiatrické poruchy				Halucinace, zmatenost
Poruchy nervového systému		Intrakraniální krvácení (včetně některých fatálních případů), bolest hlavy, parestézie, 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

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe			Krvácení do dýchacího traktu (hemoptýza, plicní krvácení), bronchospasmus, intersticiální pneumonie, eozinofilní pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální krvácení, průjem, bolesti břicha, dyspepsie	Žaludeční a duodenální vřed, gastritida, zvracení, nevolnost, zácpa, flatulence	Retroperitoneální krvácení	Gastrointestinální a retroperitoneální krvácení s fatálními následky, pankreatitida, kolitida (včetně ulcerózní nebo lymfocytární kolitidy), stomatitida
Poruchy jater a žlučových cest				Akutní jaterní selhání, hepatitida, abnormální výsledky jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Podlitiny	Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)		Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Steven-Johnsonův syndrom, erythema multiforme), angioedém, syndrom lékem indukované přecitlivělosti, vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythematózní nebo exfoliativní vyrážka, urtikárie, ekzém, lichen planus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Muskuloskeletální krvácení (hemartrosa), artritida, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Haematurie		Glomerulonefritida, zvýšení hladiny kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení v místě vpichu			Horečka

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo*
Vyšetření		Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet destiček		

* Údaje týkající se klopidoogrelu s frekvencí „není známo“

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování klopidoogrem 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 transfuzi trombocytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory agregace trombocytů kromě heparinu, ATC kód: B01AC04.

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost klopidoogrelu byla vyhodnocena v 5 dvojité zaslepených studiích, ve kterých bylo zahrnuto přes 88 000 pacientů: studie CAPRIE, porovnávající klopidoogrel a ASA a CURE, CLARITY, COMMIT a ACTIVE-A studie porovnávající klopidoogrel 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 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 (relativní snížení 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 relativního snížení 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 klopidoogrelové (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 klopidoogrelem 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 klopidoogrelem a u 719 (11,4%) ve skupině léčené placebem. Relativní snížení rizika (RRR) byl ve skupině léčené klopidoogrelem 20%,

(95% IS 10%-28%, $p=0,00009$) ve prospěch léčby klopido-grelem (17% relativní snížení rizika při konzervativní léčbě, 29% když pacienti podstoupili perkutánní transluminární 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 klopido-grel + ASA již nadále nezvyšoval, zatímco riziko krvácivých komplikací přetrvávalo (viz bod 4.4).

Užití klopido-grelu 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 klopido-grelem 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 klopido-grelem. Tohoto prospěchu bylo dosaženo především statisticky významným snížením incidence IM [287 (4,6%) ve skupině léčené klopido-grelem 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 klopido-grelem: 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 klopido-grelu 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 klopido-grelem byl nezávislý na jiných akutních či dlouhodobých terapiích kardiovaskulárními léčivými přípravky (např. heparin/LMWH, inhibitory GPIIb/IIIa, hypolipidemika, beta-blokátory a ACE inhibitory). Účinek klopido-grelu byl nezávislý na dávce ASA (75-325 mg 1x denně).

U pacientů s akutním infarktem myokardu s ST elevací byla bezpečnost a účinnost klopido-grelu 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 klopido-grel (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 klopido-grelové skupině a 21,7% pacientů v placebové skupině dosáhlo primárního cílového parametru sledování, což znamená 6,7% absolutní snížení rizika a 36% relativní snížení rizika ve prospěch klopido-grelu (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 45 852 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 raménka Tawarova). Pacientům byl podáván klopido-grel (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 jakékoli 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.

Klopido-grel 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 absolutní snížení rizika o 0,5% resp. 0,9%. Tento prospěch byl konzistentní nehlédě na věk, pohlaví, podání nebo nepodání fibrinolytik a byl patrný již po 24 hodinách.

Fibrilace síní

Studie ACTIVE-W a ACTIVE-A, které byly oddělenými studiemi v rámci programu ACTIVE, zahrnovaly pacienty s fibrilací síní (FS) a alespoň jedním rizikovým faktorem pro cévní příhodu. Na základě vstupních kritérií lékaři zařadili pacienty, kteří byli kandidáty na léčbu antagonisty vitamínu K (VKA) (jako je warfarin), do studie ACTIVE-W. Studie ACTIVE-A zahrnovala pacienty, kteří nemohli být léčeni VKA, protože nebyli schopni či ochotni léčbu přijmout.

Studie ACTIVE-W prokázala, že léčba antagonisty vitamínu K byla účinnější, než léčba klopido-grelem a ASA.

Studie ACTIVE-A ($n = 7554$) byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie, která srovnávala klopido-grel 75 mg/den + ASA ($n=3772$) s placebem + ASA ($n= 3782$). Doporučená dávka ASA byla 75 až 100 mg/den. Pacienti byli léčeni po dobu až 5 let.

Pacienti randomizovaní v rámci programu ACTIVE měli dokumentovanou FS, tj. buď permanentní FS nebo nejméně 2 epizody intermitentních FS během uplynulých 6 měsíců, a měli alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: věk ≥ 75 let nebo věk 55 až 74 let a buď diabetes mellitus vyžadující farmakologickou léčbu nebo dokumentovaný předchozí infarkt myokardu; dokumentovanou ischemickou chorobu srdeční; léčbu pro systémovou hypertenzi; v minulosti utrpěli cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku (TIA) nebo systémovou embolií nepostihující CNS; měli dysfunkci levé komory s ejekční frakcí levé komory $< 45\%$; nebo dokumentovanou periferní cévní chorobu. Střední hodnota skóre CHADS₂ byla 2,0 (rozsah 0-6).

Hlavní kritéria vylučující účast pacienta byla následující: dokumentovaný peptický vřed během posledních 6 měsíců, intracerebrální krvácení v anamnéze; významná trombocytopenie (počet destiček $< 50 \times 10^9/l$); nutnost léčby klopido-grelem nebo perorálními antikoagulancii (OAC) nebo intolerance jakékoli z obou látek.

U sedmdesáti tří procent (73 %) pacientů zahrnutých do studie ACTIVE-A nebylo možné podávat VKA z důvodu rozhodnutí lékaře, nemožnosti splnit kontroly INR (international normalised ratio), predispozice k pádům nebo traumatu hlavy nebo existence specifického rizika krvácení; u 26 % pacientů vycházelo rozhodnutí lékaře z neochoty pacienta užívat VKA.

Populace pacientů zahrnovala 41,8 % žen. Průměrný věk byl 71 let, 41,6 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Celkem 23,0 % pacientů dostávalo antiarytmika, 52,1 % betablokátory, 54,6 % ACE inhibitory a 25,4 % statiny.

Počet pacientů, kteří dosáhli primárního cílového parametru studie (doba do prvního výskytu mozkové příhody, IM, systémové embolie nepostihující CNS či úmrtí z vaskulárních příčin) byl 832 (22,1 %) ve skupině léčené klopido-grelem + ASA a 924 (24,4 %) ve skupině dostávající placebo + ASA (snížení relativního rizika o 11,1 %; 95% CI = 2,4 až 19,1 %, $p=0,013$), primárně kvůli velkému snížení incidence cévních mozkových příhod. Cévní mozkové příhody se vyskytly u 296 (7,8 %) pacientů léčených klopido-grelem + ASA a u 408 (10,8 %) pacientů dostávajících placebo + ASA (snížení relativního rizika o 28,4 %, 95% CI = 16,8 % až 38,3 %, $p=0,00001$).

Pediatrická populace

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

Biotransformace

Klopido-grel je ve velké míře metabolizován v játrech. *In vitro* a *in vivo* je klopido-grel 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. Klopido-grel je nejprve metabolizován na intermediární metabolit 2-oxo-klopido-grel. Následkem přeměny intermediárního metabolitu 2-oxo-klopido-grelu vzniká aktivní metabolit, thiolový derivát klopido-grelu. *In vitro* je tato metabolická cesta vedena přes CYP3A4,

CYP2C19, CYP1A2 a CYP2B6. Aktivní thiolový metabolit, který byl izolován *in vitro*, se rychle a ireverzibilně váže na destičkové receptory, čímž inhibuje agregaci destiček.

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

Eliminace

Po podání perorální dávky klopido-grelu 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 klopido-grelu přibližně 6 hodin. Eliminační poločas hlavního cirkulujícího (neaktivního) metabolitu činí 8 hodin po jednorázovém i opakovaném podání.

Farmakogenetika

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

Alela CYP2C19*1 je spojena s plně funkčním metabolismem, zatímco alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 jsou nefunkční. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 tvoří většinu alel se sníženou funkcí v kavkazské (85 %) a v asijské (99 %) populaci pomalých metabolizátorů. Ostatní alely spojované s nepřítomností nebo se sníženým metabolismem jsou méně časté a zahrnují: CYP2C19*4, *5, *6, *7 a 8. Jak je uvedeno výše, pacient se statutem pomalého metabolizátora bude mít dvě nefunkční alely. Publikované údaje o genotypových frekvencích pomalých metabolizátorů CYP2C19 udávají zhruba 2 % v kavkazské populaci, 4% v černošské populaci a 14 % u Číňanů. Jsou k dispozici testy pro zjištění pacientova genotypu CYP2C19.

V překřížené studii zahrnující 40 zdravých subjektů, přičemž v každé ze čtyř skupin metabolizátorů CYP2C19 (ultrarychlí, rychlí, středně rychlí a pomalí) bylo 10 subjektů, byly hodnoceny farmakokinetické a protisrážlivé odpovědi při podávání dávky 300 mg a následně 75 mg/den, a 600 mg a následně 150 mg/den, v obou případech celkem po dobu 5 dní (ustálený stav). Mezi ultrarychlymi, rychlymi a středně rychlymi metabolizátory nebyly pozorovány žádné podstatné rozdíly v expozici aktivnímu metabolitu a ve střední hodnotě inhibice agregace destiček (IPA). U pomalých metabolizátorů byla expozice aktivnímu metabolitu snížena o 63-71 % ve srovnání s rychlymi metabolizátory. V dávkovacím režimu 300 mg/75 mg byly u pomalých metabolizátorů se střední hodnotou IPA (5 μ mol ADP) 24 % (24 hodin) a 37 % (den 5) protisrážlivé odpovědi sníženy, ve srovnání s IPA 39 % (24 hodin) a 58 % (den 5) u rychlých metabolizátorů a 37 % (24 hodin) a 60 % (den 5) u středně rychlých metabolizátorů. V případě dávkovacího režimu 600 mg/150 mg byla u pomalých metabolizátorů expozice aktivnímu metabolitu vyšší, než při režimu 300 mg/75 mg. Kromě toho byly hodnoty IPA 32 % (24 hodin) a 61 % (den 5), což byly hodnoty vyšší než u pomalých metabolizátorů v režimu 300 mg/75 mg, a byly obdobné jako u jiných skupin metabolizátorů CYP2C19 dostávajících dávky 300 mg/75 mg. V klinických studiích dosud nebyl pro tuto populaci pacientů stanoven odpovídající dávkovací režim.

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

Vliv genotypu CYP2C19 na klinický výsledek u pacientů léčených klopido-grelem ještě nebyl v prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studiích hodnocen. Pro vyhodnocení jeho vlivu však byla u pacientů léčených klopido-grelem provedena řada retrospektivních analýz, z nichž jsou známy výsledky genotypu: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), and ACTIVE-A (n=601), stejně jako množství publikovaných kohortních studií.

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

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

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

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

Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopidoogrelu není známa u těchto populací:

Porucha funkce ledvin

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidoogrelu u jedinců s těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 5-15 ml/min) míra inhibice ADP-indukované agregace trombocytů byla 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 25 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/intolerabilia (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 25 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:

Monohydrát laktosy
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolosa (E463)
Krospovidon (typ A)
Hydrogenovaný ricinový olej
Natrium-lauryl-sulfát

Potah tablety:

Monohydrát laktosy
Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců

Studie chemické a fyzikální stability prokázaly pro balení s HDPE lahvemi následující dobu použitelnosti po otevření před použitím:

- Lahev s 30 tabletami: 30 dní
- Lahev se 100 tabletami: 100 dní

Všechny zbylé tablety by měly být zlikvidovány na konci uvedeného období.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al odloupnutelné perforované jednodávkové blistry, Al/Al perforované jednodávkové blistry a HDPE lahve s polypropylenovým uzávěrem nebo polypropylenovým uzávěrem s dětskou pojistkou a silikagelovým vysoušedlem.

- Perforované blistry s odloupnutelnou vrstvou, balení obsahují 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 nebo 100x1 potahovanou tabletu.
- Perforované blistry obsahující 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 nebo 100x1 potahovanou tabletu.
- Lahve obsahující 30 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/649/001-016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16.06.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

Přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne
BN22 9AG East Sussex
Velká Británie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Francie

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

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

KRABÍČKA s odloupnutelnými blistry (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 nebo 100x1 potahovaná tableta)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg potahované tablety
clopidogrelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje též laktosu a hydrogenovaný ricinový olej. Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

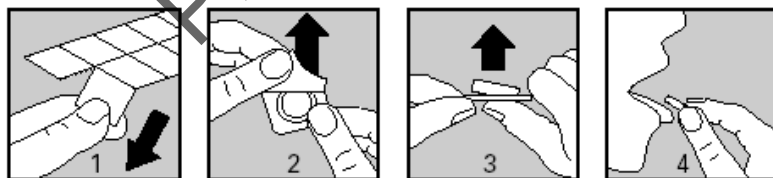
4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14x1 potahovaná tableta
28x1 potahovaná tableta
30x1 potahovaná tableta
50x1 potahovaná tableta
84x1 potahovaná tableta
90x1 potahovaná tableta
100x1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.



1. Oddělte část blistru s jednou tabletou od zbytku blistru jemným odtržením podle perforace.
2. Opatrně odloupněte folii.
3. Tabletou vymáčkněte.
4. Vložte tabletu do úst a zapijte ji vodou nebo jinou tekutinou.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C

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

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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 nebo 100x1 potahovaná tableta)
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg potahované tablety
clopidogrelum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva Pharma B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA s blistry (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 nebo 100x1 potahovaná tableta)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg potahované tablety
clopidogrelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje též laktosu a hydrogenovaný ricinový olej. Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14x1 potahovaná tableta
28x1 potahovaná tableta
30x1 potahovaná tableta
50x1 potahovaná tableta
84x1 potahovaná tableta
90x1 potahovaná tableta
100x1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C

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

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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Clonidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 nebo 100x1 potahovaná tableta)
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg potahované tablety
clopidogrelum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva Pharma B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA s lahve (30 nebo 100 potahovaných tablet)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg potahované tablety
clopidogrelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje též laktosu a hydrogenovaný ricinový olej. Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 potahovaných tablet
100 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 DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

30 tablet v HDPE lahvi:
Zlikvidujte za 30 dní po prvním otevření.

100 tablet v HDPE lahvi:
Zlikvidujte za 100 dní po prvním otevření.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C

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

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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA LAHVI (30 nebo 100 potahovaných tablet)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg potahované tablety
clopidogrelum
perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP:

30 tablet v HDPE lahvi:

Zlikvidujte za 30 dní po prvním otevření.

100 tablet v HDPE lahvi:

Zlikvidujte za 100 dní po prvním otevření.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 potahovaných tablet

100 potahovaných tablet

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg potahované tablety clopidogrelum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- 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 výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by ji ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
-

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Clopidogrel Teva Pharma B.V. a k čemu se užívá

Clopidogrel Teva Pharma B.V. obsahuje clopidogrel a patří do skupiny léků zvaných protidestičková léčiva. Brání shlukování určitých částic v krvi (destiček) a vytvoření krevní sraženiny, která může bránit průtoku krve do důležitých částí Vašeho těla, včetně srdce a mozku.

Pokud trpíte kornatěním tepen (ateroskleróza), riziko vzniku krevních sraženin ve Vašich cévách je zvýšené. U dospělých Clopidogrel Teva Pharma B.V. snižuje riziko tvorby krevních sraženin, což současně snižuje riziko výskytu závažných stavů jako srdeční infarkt nebo cévní mozková příhoda.

Přípravek Clopidogrel Teva Pharma B.V. Vám byl předepsán, protože:

- trpíte kornatěním tepen a prodělal(a) jste v nedávné době srdeční infarkt, cévní mozkovou příhodu nebo trpíte tzv. „onemocněním periferních tepen“ (choroba cév s výjimkou cév v mozku a srdci).
- 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 proti bolesti nebo na snížení horečky, stejně jako k prevenci srážení krve)
- máte nepravidelný srdeční tep - onemocnění zvané „fibrilace síní“ - a nemůžete užívat léčivé přípravky známé jako perorální antikoagula (antagonisté vitamínu K), které brání vzniku nových krevních sraženin a zvětšování sraženin stávajících. Měl(a) byste vědět, že při tomto onemocnění jsou perorální antikoagula účinnější než užívání kyseliny acetylsalicylové nebo přípravku Clopidogrel Teva Pharma B.V. v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. Přípravek Clopidogrel Teva Pharma B.V. spolu s kyselinou acetylsalicylovou by Vám měl lékař předepsat v případě, že perorální antikoagula nemůžete užívat a není u Vás riziko velkého krvácení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Clopidogrel Teva Pharma B.V. užívat

Neužívejte přípravek Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- pokud jste alergický/á (přecitlivělý/á) na klopidoogrel nebo některou z pomocných látek tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- pokud trpíte závažným onemocněním jater
- pokud trpíte jiným onemocněním, které je v současné době doprovázeno krvácením, např. žaludeční vřed nebo krvácení do mozku.

Pokud se domníváte, že máte výše uvedená onemocnění či potíže, nebo pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užíváním přípravku Clopidogrel Teva Pharma B.V. se svým lékařem.

zapotřebíUpozornění a opatření

Informujte svého lékaře předtím, než začnete užívat tento přípravek, pokud:

- je u Vás zvýšené riziko krvácení. Například:
 - utrpěl(a) jste nedávno závažné zranění
 - podrobil(a) jste se v nedávné době chirurgickému zákroku nebo máte naplánovanou operaci (včetně zubních)
 - máte jakoukoli poruchu krve, která zvyšuje pravděpodobnost vnitřního krvácení (krvácení uvnitř těla)
 - trpíte nějakým jiným onemocněním, které zvyšuje pravděpodobnost vnitřního krvácení (např. žaludeční vředy nebo poranění uvnitř oka)
- se u Vás vyskytla v průběhu posledních sedmi dnů sraženina v mozkové tepně (ischemická cévní mozková příhoda)
- trpíte onemocněním jater nebo ledvin.
- pokud jste měl(a) alergii nebo reakci na jakýkoli lék používaný k léčbě Vašeho onemocnění.

Pokud užíváte Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Informujte svého lékaře v případě plánované operace (včetně zubního zákroku).
- Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás objeví změny zdravotního stavu (známé jako trombotická trombocytopenická purpura) zahrnující změny chování, bolest hlavy, koma, zrakové poruchy, záchvaty, selhání ledvin, horečku, nadměrnou únavu, slabost nebo krvácení do žaludku, střev nebo pokožky (včetně drobných tečkovitých krvácení nebo rozsáhlých podlitin) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- Pokud se říznete nebo jinak zraníte, může zástava krvácení trvat déle než obvykle. 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

Nepodávejte tento lék dětem, protože u nich není účinný.

Další léčivé přípravky a Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat, včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Sdělte svému lékaři, že užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) jakýkoli z následujících léků:

- Perorální antikoagulancia (léky používané ke snížení srážlivosti krve) jako je warfarin. Jejich současné užití s přípravkem Clopidogrel Teva Pharma B.V. se nedoporučuje.

- Inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa (lék používaný ke snížení srážlivosti krve). Např.. abciximab, eptifibatid nebo tirofiban.
- Heparin (lék určený ke snížení srážlivosti krve).
- Léky určené k rozpouštění krevních sraženin (např. altepláza a streptokináza).
- Nesteroidní protizánětlivé léky (určené k léčbě bolestivých zánětlivých stavů kloubů a svalů). Např. ibuprofen, diklofenak a meloxikam.
- Omeprazol, esomeprazol nebo cimetidin, léčivé přípravky používané k léčbě žaludečních obtíží.
- Flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacín nebo chloramfenikol, což jsou léčivé přípravky k léčbě bakteriálních a mykotických infekcí.
- Karbamazepin nebo oxkarbazepin, léčivé přípravky k léčbě určitých forem epilepsie.
- Tiklopidin, další protidestičkový lék,
- selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (včetně fluoxetinu či fluvoxaminu, ale i dalších těchto látek), což jsou léčivé přípravky obvykle užívané k léčbě deprese,
- moklobemid užívaný k léčbě deprese.

Užívání těchto léků v kombinaci s přípravkem Clopidogrel Teva Pharma B.V. může zvýšit riziko krvácení.

Pokud jste prodělal(a) silnou bolest na hrudi (nestabilní angina, srdeční infarkt), může Vám být klopidogrel předepsán v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, látkou používanou k úlevě od bolesti a snížení horečky. Příležitostné užití acetylsalicylové kyseliny (ne více než 1000 mg během 24 hodin) by většinou nemělo způsobit potíže, ale dlouhodobé užívání za jiných okolností byste měl(a) konzultovat s lékařem.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. s jídlem a pitím

Přípravek Clopidogrel Teva Pharma B.V. může být užíván s jídlem nebo nalačno.

Těhotenství a kojení

Upřednostňuje se neužívat tento přípravek během těhotenství.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete Clopidogrel Teva Pharma B.V. užívat. . Pokud otěhotníte během užívání přípravku Clopidogrel Teva Pharma B.V., ihned informujte svého lékaře, neboť není doporučeno užívat klopidogrel v těhotenství.

Pokud užíváte přípravek Clopidogrel Teva Pharma B.V., nesmíte kojit. Pokud kojíte nebo kojení plánujete, poraďte se se svým lékařem než začnete užívat přípravek Clopidogrel Teva Pharma B.V. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že přípravek Clopidogrel Teva Pharma B.V. ovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. obsahuje laktózu.

Pokud Vám bylo Vaším lékařem sděleno, že máte nesnášenlivost některých cukrů (např. laktózy), kontaktujte před použitím tohoto přípravku svého lékaře.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. obsahuje hydrogenovaný ricinový olej.

Může působit žaludeční obtíže a průjem.

3. Jak se Clopidogrel Teva Pharma B.V. užívá

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

Obvyklá dávka je jedna 75 mg tableta denně, tabletu zapijte vodou nebo jinou tekutinou. Lék byste měl(a) užívat každý den ve stejnou dobu. Přípravek můžete užít s jídlem nebo nalačno.

Pokud jste prodělali těžkou bolest na hrudi (nestabilní angina pectoris nebo infarkt myokardu), lékař Vám může předepsat Clopidogrel Teva Pharma B.V. v dávce 300 mg jednou na začátku léčby. Poté je doporučená dávka jedna 75 mg tableta přípravku Clopidogrel Teva Pharma B.V. denně.

Přípravek Clopidogrel Teva Pharma B.V. byste měl(a) užívat tak dlouho, jak určí Váš lékař.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Clopidogrel Teva Pharma B.V., než jste měl(a)

Pokud Vy (nebo kdokoli jiný) spolkne množství tablet najednou nebo pokud se domníváte, že nějakou tabletu požilo dítě, navštivte neprodleně nejbližší lékařskou pohotovostní službu nebo Vašeho lékaře. Předávkování s největší pravděpodobností zvýší riziko krvácení. Na pohotovost nebo k lékaři s sebou vezměte tuto příbalovou informaci, všechny zbývající tablety a obal, aby bylo zřejmé, jaké tablety byly užity.

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

Pokud zapomenete užít dávku přípravku Clopidogrel Teva Pharma B.V., ale uvědomíte si to během 12 hodin od vynechané dávky, užijte tabletu okamžitě a další užijte v obvyklou dobu.

Pokud zapomenete užít dávku přípravku Clopidogrel Teva Pharma B.V., ale nevzpomenete si během 12 hodin od vynechané dávky, dávku vynechte a další tabletu užijte v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) zapomenutou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Nepřerušujte užívání přípravku Clopidogrel Teva Pharma B.V. bez předchozí rady s lékařem.

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 tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Kontaktujte neprodleně svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků:

- Horečka, známky infekce (např. bolest v krku), bledá pokožka nebo nadměrná únava. Tyto příznaky mohou být důsledkem snížení počtu některých krvinek.
- Změna chování, bolest hlavy, koma, zraťové poruchy, záchvaty (křeče), selhání ledvin, horečka, nadměrná únava, slabost nebo krvácení do žaludku, střev nebo pokožky (včetně drobných tečkovitých krvácení nebo rozsáhlých podlitin). To by mohlo znamenat, že trpíte závažným onemocněním zvaným trombotická trombocytopenická purpura (vzácná porucha systému krevního srážení, kdy se tvoří v celém těle četné krevní sraženiny).
- Znamky jaterních onemocnění jako je zeřloutnutí kůže a očí (žloutenka), které mohou nebo nemusí být spojeny s krvácením, které může vypadat jako červené drobné tečky pod kůží, a/nebo zmateností (viz bod 2 „Upozornění a opatření“)
- Otok v ústech, nebo kožní problémy, jako jsou vyrážka, svědění a puchýřky na kůži. Mohou to být příznaky alergické reakce.

Krvácení

Nejčastějším nežádoucím účinkem (vyskytujícím se u 1 až 10 pacientů ze 100), u přípravků s obsahem 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 říznete nebo zraníte, zastavení krvácení může trvat o něco déle než obvykle. Toto je spojeno s mechanismem účinku léku. Při malých říznutích a poraněních (např. říznutí při holení) není třeba se znepokojovat. Nicméně, pokud máte jakékoli pochybnosti, krvácení je závažné nebo se objeví neobvyklé krvácení na neobvyklých částech těla, měli byste neprodleně kontaktovat svého lékaře (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- Podlitiny, hematomy (neobvyklé krvácení pod kůží), krvácení z nosu, krvácení do žaludku nebo střev, zvýšené krvácení v místě vpichu (např. při odběru krve)
- Průjem, bolesti břicha, zažívací potíže nebo pálení žáhy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 osob):

- Bolest hlavy a závratě
- Prodloužené krvácení, krvácení uvnitř hlavy, krvácení do oka, krev v moči a/nebo purpura (červené tečky na kůži způsobené krvácením pod kůží)
- Vyrážka, svědění, abnormální hmatové vjemy
- Vředy žaludku a v tenkém střevě, nevolnost, zvracení, zácpa, plynatost (větry) a zánět žaludku vedoucí k nevolnosti/zvracení, ztráta chuti k jídlu a nepříjemné pocity po jídle
- Snížení počtu krevních destiček, což má za následek zvýšené riziko krvácení nebo tvorby podlitin
- Poruchy krve včetně snížení počtu bílých krvinek, což má za následek zvýšené riziko infekcí

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 1000 osob):

- Snížení hladiny určitých bílých krvinek, což má za následek zvýšené riziko infekce (neutropenie)
- Vertigo (závrat' s pocitem kroužení)
- Krvácení do dutiny břišní

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 000 osob):

- Závažný stav nazývaný trombocytopenická purpura (vzácná porucha systému krevního srážení, kdy se tvoří v celém těle četné krevní sraženiny). Příznaky mohou zahrnovat změnu chování, bolest hlavy, koma, zrakové poruchy, záchvaty (křeče), selhání ledvin, horečku, nadměrnou únavu, slabost nebo krvácení do žaludku, střev nebo pokožky (včetně drobných tečkovitých krvácení nebo rozsáhlých podlitin).
- Závažné snížení počtu určitých krvinek, což má za následek zvýšené riziko krvácení nebo tvorby podlitin a rizika vzniku infekcí, způsobuje bledou pokožku a nadměrnou únavu.
- Celková alergická reakce (například pocit návalu celkové horkosti s náhlou nevolností až mdlobami), potíže s dýcháním, otok nebo zánět úst, kožní alergie, puchýře na pokožce
- Zmatenost nebo halucinace
- Změny chuti
- Zánět dutiny ústní (stomatitida)
- Záněty cév, snížení krevního tlaku
- Zežloutnutí pokožky a očního bělma (žloutenka)
- Krvácení do plic, hrtanu, žaludku nebo střev, do dutiny břišní nebo kloubů
- Krvácení z pooperačních ran nebo jiná závažná krvácení
- Silná bolest břicha s bolestí v zádech nebo bez ní, kloubní a svalová bolest
- Průjem
- Horečka
- Změny hladin určitých látek v krvi nebo moči. To se dá zjistit provedením krevních testů nebo vyšetřením moči.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Clopidogrel Teva Pharma B.V. uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Neužívejte tento přípravek uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, lahvičce nebo blistru za nápisem "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

HDPE lahve s 30 tabletami:

Všechny zbylé tablety zlikvidujte 30 dní po prvním otevření lahve.

HDPE lahve se 100 tabletami:

Všechny zbylé tablety zlikvidujte 100 dní po prvním otevření lahve.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co obsahuje přípravek Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Léčivou látkou je klopidoogrel. Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (ve formě hydrobromidu).

Pomocnými látkami jádra tablety jsou (viz bod 2 „Clopidogrel Teva Pharma B.V. obsahuje laktózu“ a „Clopidogrel Teva Pharma B.V. obsahuje hydrogenovaný ricinový olej“):

- monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, hypolosa (E463), krospovidon (typ A), hydrogenovaný ricinový olej a natrium-lauryl-sulfát. Pomocnými látkami potahu tablet jsou monohydrát laktosy, hypromelosa (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 4000, červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), hlinitý lak indigokarmínu (E132).

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

- Přípravek Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg potahované tablety, jsou světle růžové až růžové, ve tvaru tobolky. Na jedné straně je vyraženo "C75", druhá strana je hladká.
- Přípravek Clopidogrel Teva Pharma B.V. je dodáván v perforovaných Alu/Alu blistrech se zadní odloupnutelnou vrstvou, balení obsahují 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 nebo 100x1 tabletu, v perforovaných Alu/Alu blistrech v baleních obsahujících 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 nebo 100x1 tabletu nebo v HDPE lahvích s polypropylenovým uzávěrem nebo polypropylenovým uzávěrem s dětskou pojistkou a silikagelovým vysoušedlem obsahujících 30 nebo 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

- Přečtěte si prosím návod jak vyjmout tabletu z blistru, který je umístěn na krabičce s blistry s odloupnutelnou vrstvou.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobci

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobci:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Velká Británie

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

TEVA Santé SA,
Rue Bellocier,
89107 Sens,
Francie

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

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A. Tel/Tél: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB "Sicor Biotech" Tel: +371 67 323 666
България Тева Фармацевтикс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg ratiopharm GmbH Allemagne/Deutschland Tél/Tel: +49 731 402 02
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt Tel.: +36 1 288 64 00
Danmark Teva Denmark A/S Tlf: +45 44 98 55 11	Malta L-Irlanda Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal Tel: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς A.E. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97007-0
España Teva Pharma, S.L.U Tél: +(34) 91 387 32 80	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +(48) 22 345 93 00
France Teva Santé Tél: +(33) 1 55 91 7800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Tel: (351) 21 476 75 50
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel:+ 385 1 37 20 000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Tel: +4021 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0)51 321 740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland Finnland ratiopharm Oy Sími: +358 20 180 5900	Slovenská republika Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +(421) 2 5726 7911
Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +(39) 028917981	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς A.E. Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Tel: +(46) 42 12 11 00
Latvija UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā Tel: +371 67 784 980	United Kingdom Teva UK Limited Tel: +44 (0) 1977 628500

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

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