

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg Klopidoogrelum (ve formě besylátu)
Pomocné látky: jedna tableta obsahuje 3,80 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Klopidogrel je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů:

- U pacientů po infarktu myokardu (proběhlém před několika málo až méně než před 35 dny), po ischemické cévní mozkové příhodě (proběhlé před 7 dny až méně než před 6 měsíci) nebo s prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin
- 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): léčba klopidogrelem by 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

- **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 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 po traumatu, operaci nebo v důsledku jiných patologických stavů a v případě současného podání klopidogrelu a ASA, heparinu, inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa nebo nesteroidních antiflogistik (NSAID) včetně cox-2 inhibitorů. Pacienti by měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví jakékoli známky krvácení včetně okultního krvácení, zvláště během prvních týdnů léčby a/nebo po invazivním kardiologickém výkonu nebo operaci. Současné podávání klopidogrelu 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 klopidogrel vysadit 7 dní před výkonem. Pacienti by měli před plánováním jakékoli 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 buď s neurologickým nálezem, renální dysfunkcí nebo horečkou. TTP je potenciálně fatální stav vyžadující neodkladnou léčbu včetně plasmafézy.

Nedávná cévní mozková příhoda

Vzhledem k nedostatku údajů nelze klopidogrel 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 klopidogrelu, 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 klopidogrel 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 klopidogrelu. 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 klopidogrelem 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 klopidogrelu těmto pacientům je nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Clopidogrel 1A Pharma obsahuje hydrogenovaný ricinový olej, který může vyvolat žaludeční nevolnost a průjem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia: současné podávání klopidogrelu s orálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může mít za následek zvýšenou intenzitu krvácení (viz bod 4.4).

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

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

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

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

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

Jiné kombinace:

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

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

Inhibitory protonové pumpy (PPI): Ve zkřížené klinické studii byl po dobu 5 dnů podáván buď samotný klopidogrel (300 mg úvodní dávka a následně dávka 75 mg /den), nebo klopidogrel souběžně s omeprazolem (80 mg ve stejnou dobu s klopidogrelem). Při poučasném podávání klopidogrelu a omeprazolu byla expozice aktivnímu metabolitu klopidogrelu snížena o 45 % (den 1) a o 40 % (den 5). Průměrná inhibice agregace destiček (IPA) s 5 μ M ADP byla snížena o 39 % (24 hodin) a o 21 % (den 5), pokud byl klopidogrel podáván současně s omeprazolem. V další studii bylo prokázáno, že podávání klopidogrelu a omeprazolu v odstupu 12 hodin nezamezí jejich interakci, která je pravděpodobně způsobena inhibičním účinkem omeprazolu na CYP2C19. Podobné interakce s klopidogrelem je možné očekávat u esomeprazolu.

Jak v observačních, tak v klinických studiích byly hlášeny rozporné údaje týkající se klinických důsledků této farmakokineticko (PK)/farmakodynamické (PD) interakce z hlediska vážných kardiovaskulárních příhod. Z preventivních důvodů je třeba vyvarovat se současného podávání omeprazolu nebo esomeprazolu (viz bod 4.4). Nejsou k dispozici žádná jiná průkazná data týkající se farmakodynamické interakce klopidogrelu 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 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 studií na lidských jaterních mikrozómech ukázaly, že karboxylovaný metabolit klopidogrelu může inhibovat aktivitu cytochromu P450 2C9. Tato skutečnost by mohla vést ke zvýšení plazmatických hladin léčivých přípravků jako jsou fenytoin, tolbutamid a NSAID, která jsou metabolizována cytochromem P450 2C9. Údaje ze studie CAPRIE ukazují, že fenytoin a tolbutamid lze bezpečně podávat současně s 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

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání klopidogrelu během těhotenství, proto se z preventivních důvodů nedoporučuje klopidogrel 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 klopidogrel vylučován do lidského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopidogrelu do mateřského mléka. Jako preventivní opatření by se nemělo v léčbě přípravkem Clopidogrel 1A Pharma během kojení pokračovat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Klopidogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti na více než 42000 pacientech, 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. Tolerabilita klopidogrelu 75 mg/den ve studii CAPRIE byla celkově srovnatelná s tolerabilitou ASA 325 mg/den, bez ohledu na věk, pohlaví a rasu. Mimo zkušeností z klinických hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny spontánně.

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

V CAPRIE byla u pacientů léčených buď klopidogrelem nebo ASA celková incidence jakéhokoli krvácení 9,3 %. Incidence závažných případů byla 1,4 % u klopidogrelu a 1,6 % u ASA.

V CURE byl počet velkých krvácivých příhod u klopidogrelu+ASA závislý na dávce ASA (<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 (klopidogrel: 9,6 %; placebo 6,6 %), 1 - 3 měsíce (klopidogrel: 4,5 %); placebo: 2,3 %), 3 - 6 měsíců (klopidogrel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6 - 9 měsíců (klopidogrel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9 - 12 měsíců: klopidogrel: 1,9 %; placebo: 1,0 %). U těch pacientů, u kterých bylo přerušeno podávání klopidogrelu více než 5 dní před operací aortokoronárního bypassu, nedošlo při užívání klopidogrelu + ASA k žádnému zvýšení incidence velkých/závažných krvácení během 7 dnů po operaci (4,4 % klopidogrel+ASA proti 5,3 % placebo+ASA). U pacientů, kterým byl během 5 dnů před operací klopidogrel podáván, byl počet krvácivých příhod 9,6 % u klopidogrelu+ASA a 6,3 % u placebo+ASA.

V CLARITY došlo k celkovému zvýšení incidence krvácení ve skupině léčené klopidogrelem + 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 klopidogrel + ASA skupinu oproti placebo + ASA skupině). 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 (0,6 % oproti 0,5 % v klopidogrel + ASA, respektive placebo + ASA skupině).

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

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, leukopenie, eozinofilie	Neutropenie včetně závažné neutropenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (viz bod 4.4), aplastická anémie, pancytopenie, agranulocytóza, těžká trombocytopenie, granulocytopenie, anémie
Poruchy imunitního systému				Sérová nemoc, anafylaktoidní reakce
Psychiatrické poruchy				Halucinace, zmatenost
Poruchy nervového systému		Intrakraniální krvácení (včetně některých fatálních případů), bolest hlavy, parestezie, závratě		Poruchy chuti
Poruchy oka		Oční krvácení (do spojivky, oka, retiny)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Cévní poruchy	Hematomy			Závažné krvácení a krvácení z operačních ran, vaskulitida, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe			Krvácení do dýchacího traktu (hemoptýza, plicní krvácení), bronchospasmus, intersticiální pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální krvácení, průjem, bolesti břicha a dyspepsie	Žaludeční a duodenální vřed, gastritida, zvracení, nevolnost, zácpa, flatulence	Retroperitoneální krvácení	Gastrointestinální a retroperitoneální krvácení s fatálními následky, pankreatitida, kolitida (včetně ulcerózní nebo lymfocytární kolitidy), stomatitida
Poruchy jater a žlučových cest				Akutní jaterní selhání, hepatitida, abnormální výsledky jaterních testů

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Podlitiny	Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)		Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Steven-Johnsonův syndrom, erythema multiforme), angioedém, erythematózní vyrážka, urtikárie, ekzém, lichen planus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové 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
Laboratorní vyšetření		Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet destiček		

4.9 Předávkování

Předávkování klopidogrelem 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 klopidogrelu. Pokud je nutná urychlená úprava prodloužené doby krvácivosti, lze k potlačení účinku klopidogrelu 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 vrátily k původním hodnotám během 5 dnů po ukončení terapie.

Bezpečnost a účinnost klopidogrelu byla vyhodnocena ve 4 dvojitě zaslepených studiích, ve kterých bylo zahrnuto přes 80 000 pacientů: studie CAPRIE, porovnávající klopidogrel a ASA, a CURE, CLARITY a COMMIT, studie 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 po dobu prvních několika dnů po infarktu ASA.

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 939 příhod pozorováno ve skupině klopidogrelu 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 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 %; 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 klopidogrel 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 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 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 klopidogrelové (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 klopidogrelem 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 klopidogrelem a u 719 (11,4%) ve skupině léčené placebem. Relativní snížení rizika (RRR) bylo ve skupině léčené klopidogrelem 20%, (95% IS 10% - 28%, $p=0,00009$) ve prospěch léčby klopidogrelem (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 klopidogrel + ASA již nadále nezvyšoval, zatímco riziko krvácivých komplikací přetrvávalo (viz bod 4.4).

Užití klopidogrelu 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 klopidogrelem 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 klopidogrelem. Tohoto prospěchu bylo dosaženo především statisticky významným snížením incidence IM [287 (4,6%) ve skupině léčené klopidogrelem 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 rizikovitost, 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 klopidogrelem: relativní snížení rizika (RRR) pro primární 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 klopidogrelu 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 klopidogrelem byl nezávislý na jiných akutních či dlouhodobých terapiích kardiovaskulárními léčivými přípravky (např. heparin/LMWH, inhibitory GPIIb/IIIa, hypolipidemika, beta-blokátory a ACE inhibitory). Účinek klopidogrelu 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 klopido-grelové 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 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 a 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 snížení absolutního rizika o 0,5% resp. 0,9%. Tento prospěch byl konzistentní neohledě 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 klopido-grel rychle absorbován. Střední hodnoty maximálních hladin nezměněného klopido-grelu v plazmě (přibližně 2,2 – 2,5 ng/ml po jednorázovém perorálním podání 75 mg) je dosaženo zhruba 45 minut po podání. Na základě měření vylučování metabolitů klopido-grelu močí se jeho absorpce odhaduje na alespoň 50%.

Distribuce

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

Metabolismus

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.

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

Klopido-grel je aktivován několika polymorfními enzymy CYP450. 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 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 klopidogrelu může být ovlivněna také genetickými variantami dalších enzymů CYP450.

Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopidogrelu není známa u těchto populací:

Porucha funkce ledvin

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidogrelu 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 klopidogrelu denně. Klinická snášenlivost přípravku byla dobrá u všech pacientů.

Porucha funkce jater

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidogrelu 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 paviánech byly jaterní změny. Ty se objevily v dávkách odpovídajících alespoň 25ti násobku expozice u člověka, které je dosaženo při podávání klinických dávek 75 mg/den, a byly důsledkem účinku na jaterní enzymy zúčastněné v metabolismu klopidogrelu. U člověka nebyl při terapeutických dávkách tento účinek na jaterní enzymy pozorován.

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

Nebyl nalezen žádný důkaz kancerogenního účinku klopidogrelu 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).

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Makrogol 6000

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Crospovidon typu A

Hydrogenovaný ricinový olej

Potah:

Makrogol 6000

Ethylcelulóza (E462)

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/542/001 – 007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

28.07.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

Přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

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

Přípavek již není registrován

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Německo

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

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

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

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

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance tak, jak je popsán ve verzi 3.0 uvedené v modulu 1.8.1. žádosti o rozhodnutí o registraci, před tím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Neuplatňuje se.

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

PSUR

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg potahované tablety
Klopidogrelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/542/001
EU/1/09/542/002
EU/1/09/542/003
EU/1/09/542/004
EU/1/09/542/005
EU/1/09/542/006
EU/1/09/542/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

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

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg potahované tablety
Klopidogrelum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Acino Pharma GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg potahované tablety Klopidogrelum

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

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

V příbalové informaci naleznete:

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

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

Clopidogrel 1A Pharma obsahuje léčivou látku klopidogrel, která patří do skupiny léků zvaných protidestičková léčiva. Krevní destičky (nazývané trombocyty) jsou velmi malá tělíčka v krvi, které se při srážení krve shlukují. Protidestičkové léky brání tomuto shlukování a snižují tak možnost vzniku krevní sraženiny (procesu, který se nazývá trombóza).

Clopidogrel 1A Pharma se užívá k prevenci vzniku krevních sraženin (trombů) tvořících se ve zkrvnatělých tepnách (arteriích). Proces vzniku krevních sraženin v tepnách se nazývá aterotrombóza a může vést k aterotrombotickým příhodám (jako např. mozková mrtvice, srdeční infarkt nebo smrt).

Clopidogrel 1A Pharma Vám byl předepsán, aby napomohl prevenci vzniku krevních sraženin a snížil riziko těchto závažných příhod, protože:

- trpíte kornatěním tepen (také známým jako ateroskleróza), a
- prodělal(a) jste srdeční infarkt, mrtvici nebo máte onemocnění periferních tepen (špatný průtok krve v pažích nebo nohou způsobený cévními uzávěry) nebo
- prodělal(a) silnou bolest na hrudi, nazývanou "nestabilní anginu pectoris" nebo "infarkt myokardu" (srdeční infarkt), které se projevily 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 CLOPIDOGREL 1A PHARMA UŽÍVAT

Neužívejte Clopidogrel 1A Pharma:

- pokud jste alergický/á (přecitlivělý/á) na klopidoogrel nebo některou z pomocných látek přípravku Clopidogrel 1A Pharma;
- pokud trpíte onemocněním, které je v současné době doprovázeno krvácením, např. žaludeční vřed nebo krvácení do mozku;
- pokud trpíte závažnou poruchou jater;

Pokud si myslíte, že se Vás některé z uvedených potíží týkají nebo máte-li jakékoli jiné pochybnosti, poraďte se, než začnete Clopidogrel 1A Pharma užívat, se svým lékařem.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Clopidogrel 1A Pharma je zapotřebí:

Pokud se Vás týká některá z níže uvedených situací, oznamte to svému lékaři předtím, než začnete užívat Clopidogrel 1A Pharma:

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

Pokud užíváte Clopidogrel 1A Pharma:

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

Děti a dospívající

Clopidogrel 1A Pharma 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 1A Pharma a naopak.

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

- perorální antikoagulantia, tj. léčivé přípravky, které snižují srážení krve,
- nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky obvykle používané k léčbě bolestivých a/nebo zánětlivých stavů svalů nebo kloubů,
- heparin nebo jakýkoliv další léčivý přípravek používaný ke snížení krevní srážlivosti,
- inhibitor protonové pumpy (např. omeprazol) z důvodu žaludečních obtíží,

- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacín 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 Clopidogrel 1A Pharma 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 1A Pharma s jídlem a pitím

Jídlo nemá vliv. Clopidogrel 1A Pharma 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 1A Pharma užívat, říci svému lékaři nebo lékárníkovi. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Clopidogrel 1A Pharma, ihned o tom informujte svého lékaře, neboť se užívání klopidogrelu během těhotenství nedoporučuje.

Pokud užíváte Clopidogrel 1A Pharma, 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 1A Pharma ovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Clopidogrel 1A Pharma:

Clopidogrel 1A Pharma obsahuje hydrogenovaný ricinový olej, který může působit žaludeční problémy nebo průjem.

3. JAK SE CLOPIDOGREL 1A PHARMA UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Clopidogrel 1A Pharma 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 1A Pharma v dávce 300 mg (4 tablety po 75 mg) jednou na začátku léčby. Poté je obvyklá dávka jedna 75 mg tableta Clopidogrel 1A Pharma denně; k vnitřnímu užití spolu s jídlem nebo samostatně a každý den ve stejnou dobu

Měl(a) byste užívat Clopidogrel 1A Pharma tak dlouho, dokud Vám jej bude lékař předepisovat.

Pokud užijete více přípravku Clopidogrel 1A Pharma, než byste měli

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

Pokud zapomenete Clopidogrel 1A Pharma užít

V případě, že zapomenete užít jednu léčebnou dávku a uvědomíte si to během 12 hodin poté, co dávku běžně užíváte, užijte opomenutou tabletu ihned a další tabletu užijte v obvyklou dobu. V případě, že si

vzpomenete později než 12 hodin poté, co jste měl/a dávku užít, užijte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Clopidogrel 1A Pharma

Nepřerušujte léčbu. Před ukončením kontaktujte Vašeho lékaře nebo lékárníka.

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

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Clopidogrel 1A Pharma 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 zmateností (viz bod 2 „Zvláštní opatření při použití přípravku Clopidogrel 1A Pharma je zapotřebí“)
- otok v ústech, nebo kožní problémy, jako jsou vyrážka nebo svědění, puchýřky na kůži. Mohou to být příznaky alergické reakce.

Nejčastějším nežádoucím účinkem (vyskytujícím se u 1 až 10 pacientů ze 100) hlášeným u klopidogrelu je krvácení. Krvácení se může projevit jako krvácení do žaludku nebo do střev, podlitiny, krevní výrony (neobvyklé krvácení nebo krevní podlitiny pod kůží), krvácení z nosu, krev v moči. U malého množství případů bylo také hlášeno krvácení do očí, v hlavě, plicích nebo do kloubů.

Pokud se Vám prodlouží doba krvácení při užívání přípravku Clopidogrel 1A Pharma. Pokud se sami říznete nebo zraníte, zastavení krvácení může trvat déle než obvykle. Toto je spojeno s působením léčiva, které zabraňuje tvorbě krevních sraženin. Při malých říznutích a úrazech, např. říznutí, holení, se obvykle není třeba znepokojovat. Nicméně, pokud jste svým krvácením znepokojeni, měli byste ihned kontaktovat svého lékaře (viz bod 2 „Zvláštní opatření při použití přípravku Clopidogrel 1A Pharma je zapotřebí“).

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

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

Ostatní nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s užíváním klopidogrelu jsou:

- Časté nežádoucí účinky:
průjem, bolesti břicha, poruchy trávení nebo pálení žáhy.
- Méně časté nežádoucí účinky:
bolest hlavy, žaludeční vřed, zvracení, nevolnost, zácpa, žaludeční nebo střevní plynatost, vyrážky, svědění, závratě, pocit brnění a necitlivosti.
- Vzácné nežádoucí účinky:
vertigo (závratě)

- Velmi vzácné nežádoucí účinky:
žloutenka, silná bolest břicha s nebo bez bolesti v zádech; horečka; dýchací potíže někdy spojené s kašlem; celkové alergické reakce; otoky v ústech; puchýře na pokožce; kožní alergie; zánět dutiny ústní (stomatitida); snížení krevního tlaku; zmatenost; halucinace; bolest kloubů a svalů; změny vnímání chuti.
Kromě toho Vám může lékař zjistit změny ve výsledcích vyšetření krve nebo moči.

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

5. JAK CLOPIDOGREL 1A PHARMA UCHOVÁVAT

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Clopidogrel 1A Pharma nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za Číslo šarže/EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte Clopidogrel 1A Pharma, pokud si všimnete jakýchkoli viditelných známek poškození blistru nebo potahovaných tablet.

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

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Clopidogrel 1A Pharma obsahuje

Léčivou látkou je klopidogrel. Jedna tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (ve formě besylátu).

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety:

Makrogol 6000

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Crospovidon typu A

Hydrogenovaný ricinový olej

Potah:

Makrogol 6000

Ethylcelulóza (E462)

Oxid titaničitý (E171)

Jak Clopidogrel 1A Pharma vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Clopidogrel 1A Pharma 75 mg jsou bílé až šedobílé, tvrdé, kulaté a bikonvexní. Jsou dodávány v papírových skládačkách obsahujících 14, 28, 30, 50, 84, 90 nebo 100 tablet v hliníkových blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Německo

Výrobce:

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Německo

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

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

België/Belgique/Belgien

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Duitsland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

Luxembourg/Luxemburg

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

България

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Германия
Тел.: + 49 89 6138825 – 0

Magyarország

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Németország
Tel.: + 49 89 6138825 - 0

Česká republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Německo
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Malta

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Il-Ġermanja
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Danmark

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

Nederland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Duitsland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Deutschland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tel: + 49 89 6138825 - 0
medwiss@1apharma.com

Norge

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

Eesti

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksamaa
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Ελλάδα

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 – 0

España

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L
C/ Ferraz 10, 1º izdq
E-28008 Madrid
Tel.: + 34 91 548 84 04

France

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne
Tél: + 49 89 6138825 - 0

Ireland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Ísland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Þýskalaland
Sími: + 49 89 6138825 - 0

Italia

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Κύπρος

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

Österreich

1A Pharma GmbH
Eduard-Kittenberger-Gasse 56
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

Polska

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50
02-021 Warszawa
Tel: + 48 22 213 11 45

Portugal

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: + 351 21 924 19 19

România

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Slovenija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemčija
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Slovenská republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemecko
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Suomi/Finland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksa
Puh/Tel: + 49 89 6138825 – 0

Sverige

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Latvija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vācija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

United Kingdom

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Lietuva

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vokietija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Tato příbalová informace byla naposledy schválena.

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

Přípavek již není registrován