

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme besilátu).

Pomocné látky: každá filmom obalená tableta obsahuje 3,80 mg hydrogenovaného ricínového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až sivobiele, mramorové, okrúhle a bikonvexné filmom obalené tablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Klopidogrel je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých:

- u pacientov po infarkte myokardu (časový interval začiatku liečby je od niekoľkých dní až do 35 dní), po ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhode (časový interval začiatku liečby je od 7 dní do menej ako 6 mesiacov) alebo s diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením.

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

- Dospelí a pacienti vo vyššom veku  
Klopidogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg.

V prípade vynechania dávky:

- Počas nasledujúcich 12 hodín od zvyčajného času užívania dávky: pacienti majú užiť vynechanú dávku ihneď a nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase.
- Po uplynutí viac ako 12 hodín od zvyčajného času užívania dávky: pacienti majú užiť nasledujúcu dávku až vo zvyčajnom čase a neužívať dvojitú dávku.
- **Pediatrická populácia**  
Klopidogrel sa nesmie používať u detí z dôvodu obáv týkajúcich sa účinnosti (pozri časť 5.1).
- **Poškodenie funkcie obličiek**  
Skúsenosti s liečbou pacientov s poškodením funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 4.4).
- **Poškodenie funkcie pečene**  
Skúsenosti s liečbou pacientov so stredne ťažkým ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania  
Na perorálne použitie.  
Môže sa podávať s jedlom alebo nalačno.

#### 4.3 Kontraindikácie

- Hypersenzitivita na klopidogrel alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Ťažké poškodenie pečene.
- Aktívne patologické krvácanie ako napríklad peptický vred alebo intrakraniálna hemorágia.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### *Poruchy krvi a krvácania*

Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických reakcií, musí sa ihneď zväziť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iných vhodných testov, len čo sa v priebehu liečby vyskytnú klinické symptómy svedčiace pre krvácanie (pozri časť 4.8). Podobne ako pri iných antiagregačných látkach, klopidogrel sa musí podávať s opatnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch a tiež u pacientov, ktorí sú liečení ASA, heparínom, inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) vrátane Cox-2 inhibítorov. U pacientov sa musia pozorne vyhľadávať akékoľvek známky krvácania, vrátane okultného krvácania a to najmä v prvých týždňoch liečby a/alebo po invazívnom kardiologickom alebo po chirurgickom zákroku. Súčasné užívanie klopidogrelu a perorálnych antikoagulancií sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.5).

Ak je u pacienta plánovaný chirurgický zákrok a užívanie antiagregačného lieku je dočasne nežiaduce, musí sa podávanie klopidogrelu 7 dní pred zákrokom prerušiť. Pacienti musia informovať lekára a zubára o užívaní klopidogrelu pred každým plánovaným chirurgickým zákrokom alebo pred tým, ako začnú užívať nový liek. Klopidogrel predlžuje čas krvácania, preto sa musí podávať s opatnosťou pacientom s léziami a s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnemu alebo intraokulárnemu).

Pacienti musia byť upozornení, že zastavenie krvácania môže počas liečby klopidogrelom trvať dlhšie ako zvyčajne a že akékoľvek nezvyčajné krvácanie (miesto alebo doba trvania) sa musí hlásiť lekárovi.

##### *Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)*

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) bola po užívaní klopidogrelu hlásená veľmi zriedkavo, niekedy po krátkodobom užívaní. Charakterizuje ju trombocytopenia a mikroangiopatická hemolytická anémia sprevádzaná buď neurologickými príznakmi, renálnou dysfunkciou alebo horúčkou. TTP je stav, ktorý je potenciálne smrteľný a vyžaduje si okamžitú liečbu vrátane plazmaferézy.

##### *Nedávna ischemická cievna mozgová príhoda*

Podávanie klopidogrelu počas prvých 7 dní od akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody sa vzhľadom na nedostatok údajov neodporúča.

##### *Cytochróm P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetika: U pacientov, ktorí sú pomalí CYP2C19 metabolizéri, sa pri odporúčanom dávkovaní klopidogrelu tvorí menej aktívneho metabolitu a má nižší vplyv na funkciu trombocytov. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

Keďže sa klopidogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzýmu by vyústilo do znížených hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pre zoznam inhibítorov CYP2C19 pozri časť 4.5, pozri tiež časť 5.2).

#### *Poruchy obličiek*

Terapeutické skúsenosti s klopidogrelom u pacientov s renálnym poškodením sú nedostatočné. Klopidogrel sa preto musí používať u týchto pacientov s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

#### *Poruchy pečene*

Skúsenosti liečbou pacientov so stredne ťažkou poruchou pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu, sú obmedzené. Týmto pacientom sa preto musí klopidogrel podávať opatrne (pozri časť 4.2).

#### *Pomocné látky*

Clopidogrel Acino Pharma obsahuje ricínový olej hydrogenovaný, ktorý môže spôsobiť žalúdočné ťažkosti a hnačku.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

*Perorálne antikoagulanty:* súčasné podávanie klopidogrelu a perorálnych antikoagulantov sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.4). Hoci podávanie klopidogrelu 75 mg/deň neovplyvnilo farmakokinetiku S-warfarínu alebo medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR) u pacientov užívajúcich dlhodobo warfarín, podávanie klopidogrelu s warfarínom zvyšuje riziko krvácania vzhľadom na vzájomne nezávislé účinky na hemostázu.

*Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa:* pacientom, ktorí sú liečení inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, sa musí klopidogrel podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

*Kyselina acetylsalicylová (ASA):* ASA neovplyvňuje klopidogrelom sprostredkovanú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov, ale klopidogrel zvyšuje účinok ASA na agregáciu trombocytov indukovanú kolagénom. Napriek tomu súčasné podávanie 500 mg ASA dvakrát denne nepredlžuje výrazne čas krvácania spôsobený užívaním klopidogrelu. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi klopidogrelom a kyselinou acetylsalicylovou, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom podávaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

*Heparín:* v klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch nebola počas užívania klopidogrelu potrebná úprava dávky heparínu a ani klopidogrel neovplyvňoval účinok heparínu na koaguláciu. Súčasné podávanie heparínu s klopidogrelom neovplyvňuje inhibíciu zrážania trombocytov indukovanú klopidogrelom. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi klopidogrelom a heparínom, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom užívaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

*Trombolytiká:* bezpečnosť súčasného užívania klopidogrelu, trombolytík s fibrínovou špecificitou alebo bez nej a heparínov sa hodnotila u pacientov s akútnym infarktom myokardu. Výskyt klinicky závažného krvácania bol podobný ako pri súčasnom podávaní trombolytík, heparínu a ASA. (pozri časť 4.8).

*NSAIDs:* v klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch zvýšilo súčasné podávanie klopidogrelu a naproxenu okultné gastrointestinálne krvácanie. Vzhľadom na nedostatok štúdií zaoberajúcich sa interakciami s inými NSAID nie je v súčasnosti jasné, či existuje zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania pri všetkých NSAIDs. Z tohto dôvodu sa klopidogrel súčasne s NSAIDs vrátane Cox-2 inhibítorov musí podávať opatrne (pozri časť 4.4).

*Iné súčasne podávané lieky:*

Keďže sa klopidogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzýmu by vyústilo do znížených hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

K liečivám inhibujúcim CYP2C19 patria: omeprazol a esomeprazol, fluvoxamín, fluoxetín, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidín, ciprofloxacín, cimetidín, karbamazepín, oxkarbamazepín a chloramfenikol.

*Inhibítory protónovej pumpy (PPI):*

Podávanie omeprazolu 80 mg denne buď v rovnakom čase ako klopidogrel alebo s 12 hodinovým odstupom znížilo expozíciu aktívnemu metabolitu o 45% (nasyčovacia dávka) a o 40% (udržiavacia dávka). Tento pokles bol spojený so znížením inhibície agregácie trombocytov o 39% (nasyčovacia dávka) a 21% (udržiavacia dávka). Predpokladá sa, že esomeprazol vykazuje s klopidogrelom rovnakú interakciu.

Nekonzistentné údaje o klinických dôsledkoch tejto farmakokineticko (PK) / farmakodynamickú (PD) interakcie vo vzťahu k závažným kardiovaskulárnym príhodám boli hlásené aj z observačných aj z klinických štúdií. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému užívaniu omeprazolu alebo esomeprazolu (pozri časť 4.4).

U pantoprazolu a lansoprazolu sa pozorovalo menej výrazné zníženie expozície metabolitu. Plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu sa pri súčasnej liečbe pantoprazolom 80 mg jedenkrát denne znížili o 20% (nasyčovacia dávka) a o 14% (udržiavacia dávka). Toto bolo spojené so znížením priemernej inhibície agregácie trombocytov o 15% a o 11%. Tieto výsledky dokazujú, že klopidogrel sa môže podávať súčasne s pantoprazolom.

Neexistuje dôkaz o tom, či iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako napr. H2 blokátory (okrem cimetidínu, ktorý je CYP2C19 inhibítor) alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidogrelu.

*Iné súčasne podávané lieky:*

Uskutočnilo sa viacero klinických štúdií, v ktorých sa klopidogrel podával súčasne s inými liekmi. Ich cieľom bolo zistiť možné farmakodynamické a farmakokinetické interakcie. Ak sa klopidogrel podával súčasne s atenololom, nifedipínom alebo s kombináciou atenolol a nifedipín, nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakodynamické interakcie. Súčasné podávanie fenobarbitalu alebo estrogénu farmakodynamické vlastnosti klopidogrelu významne neovplyvnilo.

Farmakokinetika digoxínu alebo teofylínu sa pri súčasnom podávaní s klopidogrelom nezmenila. Antacidá neovplyvňujú absorpciu klopidogrelu.

Údaje zo štúdie CAPRIE poukazujú na to, že fenytoín a tolbutamid, ktoré sú metabolizované CYP2C9, môžu byť s klopidogrelom bezpečne podávané.

Odhliadnuc od uvedených informácií týkajúcich sa špecifických liekových interakcií, neboli vykonané štúdie zamerané na interakcie klopidogrelu s niektorými liekmi, ktoré sa bežne podávajú pacientom s aterotrombotickým ochorením. Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií s klopidogrelom súčasne však užívali rôznorodé liečivá ako napríklad diuretiká, betablokátory, ACEI, blokátory kalciových kanálov, liečivá na zníženie hladiny cholesterolu, koronárne vazodilatanciá, antidiabetiká (vrátane inzulínu), antiepileptiká a antagonisty GPIIb/III bez toho, aby sa objavili klinicky významné nežiaduce interakcie.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### *Gravidita*

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o vystavení sa účinku klopidogrelu počas tehotenstva, preto sa v rámci bezpečnostných opatrení jeho užívanie počas tehotenstva neodporúča.

Štúdie uskutočnené na zvieratách nedokázali priame ani nepriame účinky klopidogrelu na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

### *Laktácia*

Nie je známe, či sa klopidogrel vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie klopidogrelu do materského mlieka. Počas liečby klopidogrelom sa z bezpečnostného hľadiska nemá pokračovať v dojčení.

### *Fertilita*

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv klopidogrelu na fertilitu.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klopidogrel nemá buď žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### **Skúsenosti z klinických štúdií:**

Bezpečnosť pri užívaní klopidogrelu bola sledovaná 1 rok alebo dlhšie. Klinicky významné nežiaduce účinky pozorované v štúdiu CAPRIE sú uvedené ďalej. V CAPRIE bola dávka klopidogrelu 75 mg/deň dobre tolerovaná v porovnaní s ASA 325 mg/deň. Celková tolerancia klopidogrelu 75 mg/deň v tejto štúdiu bola podobná ako tolerancia ASA 325 mg/deň, a to bez ohľadu na vek, pohlavie a rasu. Nežiaduce reakcie boli získané okrem klinických štúdií aj zo spontánnych hlásení.

Najčastejšou reakciou zaznamenanou počas prvého mesiaca liečby v klinických štúdiách a získanou aj z postmarketingových skúseností je krvácanie.

V CAPRIE bola incidencia akéhokoľvek krvácania u pacientov liečených klopidogrelom alebo ASA 9,3 %. Incidencia klinicky závažného krvácania bola pri klopidogrele podobná ako pri ASA.

V nižšie zobrazenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie získané z klinických štúdií alebo zo spontánnych hlásení. Frekvencia ich výskytu je definovaná použitím nasledovných konvencií: časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopenia, leukopénia, eozinofília	Neutropénia, aj závažná	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopenia, agranulocytóza, ťažká trombocytopenia, granulocytopenia, anémia
Poruchy imunitného systému				Sérová choroba, anafylaktoidné reakcie
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s fatálnym koncom), parestézia, závrat		Poruchy chuti
Poruchy oka		Krvácanie oka (konjuktiválne, okulárne, sietnicové)		
Poruchy ucha a labiryntu			Vertigo	
Poruchy ciev	Hematóm			Závažná hemoragia, hemoragia z pooperačných rán, vaskulitída, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemoragia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia	Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obštipácia, flatulancia	Retroperitoneálne krvácanie	Gastrointestinálne a retroperitoneálne krvácanie s fatálnym koncom, pankreatitída, kolitída (vrátane ulceróznej a lymfocytickej kolitídy), stomatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest				Akútne zlyhanie pečene, hepatitída, abnormálne hodnoty pečeneových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Modrina	Vyrážka, pruritus, krvácanie kože (purpura)		Bulózna dermatitída (toxická epidermálna nekrolýza Stevensov-Johnsonov syndróm, erythema multiforme), angioedém, erytematózna vyrážka, urtikária, ekzém, lichen planus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Muskulo-skeletálne krvácanie (hemartróza), artritída, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria		Glomerulonefritída, zvýšenie kreatinínu v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Krvácanie v mieste vpichu			Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Predĺžený čas krvácania, pokles počtu neutrofilov, pokles počtu trombocytov		

#### 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po podaní klopidogrelu môže viesť k predĺženiu času krvácania a následne ku komplikáciám z krvácania. Ak sa vyskytnú krvácania, musí sa zvážiť adekvátne liečba.

Nie je známe žiadne antidotum voči farmakologickému účinku klopidogrelu. Ak sa vyžaduje rýchla korekcia predĺženého času krvácania, môže účinok klopidogrelu kompenzovať transfúzia trombocytov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory agregácie trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC-04.

Klopidogrel je neaktívna forma, ktorej jeden z metabolitov je inhibítorom agregácie krvných doštičiek. Aby vznikol aktívny metabolit inhibujúci agregáciu krvných doštičiek, musí sa klopidogrel metabolizovať enzýmami CYP450. Aktívny metabolit klopidogrelu selektívne inhibuje väzbu adenosín-difosfátu (ADP) na jeho P2Y<sub>12</sub> receptory na povrchu krvných doštičiek a následnú ADP-sprostredkovanú aktiváciu GPIIb/IIIa komplexu, čím inhibuje agregáciu trombocytov. Kvôli ireverzibilnej väzbe sú nechránené krvné doštičky po celú dobu svojho prežívania (približne 7-10 dní) inaktivované a normalizácia doštičkových funkcií je viazaná na rýchlosť obnovy populácie



trombocytov. Agregácia krvných doštičiek indukovaná inými agonistami ako ADP je tiež inhibovaná blokováním ADP-indukovanej amplifikácie krvných doštičiek.

Vzhľadom na to, že aktívny metabolit sa tvorí enzýmami CYP450, z ktorých niektoré sú polymorfne alebo sú inhibované inými liekmi, nemusí byť inhibícia krvných doštičiek u všetkých pacientov dostatočná.

Opakované dávky 75 mg/deň od prvého dňa výrazne podporujú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov s postupným zvyšovaním až po dosiahnutie rovnovážneho stavu medzi tretím až siedmym dňom. Priemerná hodnota inhibície pozorovaná pri dávke 75 mg na deň sa po dosiahnutí rovnovážneho stavu pohybovala medzi 40 - 60 %. Agregácia trombocytov a čas krvácania zvyčajne postupne klesali na východiskové hodnoty v priebehu 5 dní od prerušenia liečby.

*Nedávny infarkt myokardu (IM), nedávna náhla cievna mozgová príhoda alebo diagnostikované periférne arteriálne ochorenie*

V štúdiu CAPRIE bolo zahrnutých 19 185 pacientov s aterosklerotickou manifestovanou nedávnym infarktom myokardu (<35 dní), nedávnou ischemickou náhlou cievnu mozgovou príhodou (7 dní až 6 mesiacov) alebo diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením (PAO). Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidoogrel 75 mg/deň alebo ASA 325 mg/deň a boli sledovaní od 1 do 3 rokov. Väčšina pacientov v podskupine po infarkte myokardu užívala ASA počas prvých dní po akútnom infarkte myokardu.

V porovnaní s ASA klopidoogrel výrazne znižuje výskyt nových ischemických príhod (kombinovaný ukazovateľ: infarkt myokardu, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a smrť v dôsledku cievnych príčin). Bolo zaznamenaných 939 príhod v skupine klopidoogrelu a 1 020 príhod v skupine ASA (zníženie relatívneho rizika (RRR) 8,7 % [95 % CI: 0,2 až 16,4];  $p=0,045$ ), čo zodpovedá ďalším 10 novovzniknutým ischemickým príhodám, ktorým sa zabránilo u všetkých z 1 000 pacientov liečených počas 2 rokov, [CI: 0 až 20]. Analýza celkovej úmrtnosti ako sekundárny ukazovateľ, neukázala výrazný rozdiel medzi klopidoogrelom (5,8 %) a ASA (6,0 %).

Analýzou podskupín kvalifikovaných podľa príhody (infarkt myokardu, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a PAO) sa ukázalo, že prínos je najväčší (štatisticky významný pri  $p=0,003$ ) u pacientov zaradených na základe PAO (najmä s prekonaným infarktom myokardu) (RRR = 23,7 %; CI: 8,9 až 36,2) a slabší (štatisticky nevýznamne odlišný od ASA) u pacientov s cievnu mozgovou príhodou (RRR = 7,3 %; CI: -5,7 až 18,7 [ $p=0,258$ ]). U pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie výhradne na základe nedávno prekonaného infarktu myokardu, bol klopidoogrel numericky menej účinný, ale tento rozdiel nebol štatisticky významný od ASA (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 až 11,7 [ $p=0,639$ ]). V podskupine analyzovanej na základe veku bol prínos klopidoogrelu u pacientov nad 75 rokov menší ako u pacientov vo veku  $\leq 75$  rokov.

Vzhľadom na to, že cieľom štúdie CAPRIE nebolo hodnotiť účinnosť v jednotlivých podskupinách, nie je jasné, či sú rozdiely v znížení relatívneho rizika v podskupinách kvalifikovaných podľa príhody skutočné alebo náhodné.

*Deti a dospievajúci*

V štúdiu, v ktorej sa postupne zvyšovala dávka, sa u 86 novorodencov alebo dojčiat vo veku do 24 mesiacov s rizikom trombózy (PICOLO) hodnotil klopidoogrel v stúpajúcich dávkach 0,01; 0,1 a 0,2 mg/kg u novorodencov a dojčiat a 0,15 mg/kg iba u novorodencov. Pri dávke 0,2 mg/kg sa dosiahlo priemerné percento inhibície 49,3 % (5  $\mu$ M ADP-indukovanej agregácie trombocytov), ktoré bolo porovnateľné s dospelými užívajúcimi Plavix 75 mg/deň.

V randomizovanej, dvojito-zaslepanej, paralelnej štúdiu (CLARINET) sa 906 pediatrických pacientov (novorodencov a dojčiat) s cyanotickou vrodenou srdcovou chybou zmiernenou systémovo-plúcny arteriálnym skratom (BT shuntom) randomizovalo na pacientov užívajúcich 0,2 mg/kg klopidoogrelu

(n=467) alebo placebo (m=439) súčasne so sprievodnou základnou liečbou až do operácie druhej fázy. Priemerná doba medzi chirurgickým vytvorením shuntu a prvým podaním lieku bola 20 dní. Približne 88 % pacientov užívalo súčasne kyselinu acetylsalicylovú ASA (v rozmedzí od 1 do 23 mg/kg/deň). Medzi skupinami sa nezaznamenal významný rozdiel, pokiaľ ide o kompozitný primárny koncový ukazovateľ smrti, trombózy shuntu alebo kardiologickou intervenciou pred 120 dňom života po udalosti považovanej za trombotickú príhodu (89 [19,1 %] zo skupiny užívajúcej klopidogrel a 90 [20,5%] zo skupiny užívajúcej placebo) (pozri časť 4.2). Najčastejšie hlásené nežiaduci účinky v skupine s klopidogrelom aj placebom bolo krvácanie; avšak výrazný rozdiel v miere krvácania sa medzi skupinami nezaznamenal. V nasledujúcom sledovaní dlhodobej bezpečnosti dostalo 26 pacientov so shuntom klopidogrel vo veku jedného roku až do veku 18 mesiacov. Počas tohto dlhodobého sledovania nevznikli žiadne nové bezpečnostné obavy.

Štúdie CLARINET a PICOLO sa vykonali s použitím zarobeného roztoku klopidogrelu. V štúdií relatívnej biologickej dostupnosti u dospelých preukázal zarobený roztok klopidogrelu podobný rozsah a mierne vyššiu rýchlosť vstrebávania hlavného cirkulujúceho (neaktívneho) metabolitu v porovnaní so zaregistrovanou tabletou.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Klopidogrel sa po jednorazovej a opakovanej dennej perorálnej dávke 75 mg rýchlo absorbuje. Priemerné vrcholové hladiny nezmeneného klopidogrelu v plazme (približne 2,2 – 2,5 ng/ml po jednorazovej 75 mg perorálnej dávke) sa dosahujú približne 45 min po požití dávky. Na základe merania koncentrácie metabolitov klopidogrelu v moči sa absorpcia odhaduje na viac ako 50%.

### Distribúcia

Klopidogrel a jeho hlavný cirkulujúci (neaktívny) metabolit sa *in vitro* reverzibilne viažu na proteíny ľudskej plazmy (98% resp. 94%). Väzba je *in vitro* v širokom koncentračnom rozsahu nesaturovateľná.

### Metabolizmus

Klopidogrel sa extenzívne metabolizuje v pečeni. *In vitro* a *in vivo* sa klopidogrel metabolizuje dvomi hlavnými metabolickými dráhami: jedna sprostredkovaná esterázami a vedúca k hydrolýze na neaktívny derivát kyseliny karboxylovej (85 % cirkulujúcich metabolitov) a jedna sprostredkovaná cytochrómami P450. Klopidogrel sa najprv metabolizuje na prechodný metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následný metabolizmus prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vyúsťuje do vzniku aktívneho metabolitu, tiolového derivátu klopidogrelu. *In vitro* je táto metabolická dráha sprostredkovaná enzýmami CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 a CYP2B6. Aktívny tiolový metabolit, ktorý bol izolovaný *in vitro*, sa rýchlo a ireverzibilne viaže na receptory krvných doštičiek a tak inhibuje agregáciu trombocytov.

$C_{max}$  aktívneho metabolitu je dvakrát vyššia po jednorazovej nasycovacej dávke 300 mg klopidogrelu ako po štyroch dňoch udržiavacej dávky 75 mg klopidogrelu.  $C_{max}$  sa dosiahne približne za 30 až 60 minút po podaní.

### Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky klopidogrelu značeného  $^{14}C$  bolo u ľudí približne 50% klopidogrelu vylúčeného močom a približne 46% stolicou počas 120 hodín po podaní dávky. Po jednorazovej perorálnej 75 mg dávke je polčas klopidogrelu približne 6 hodín. Po jednorazovom a opakovanom podaní bol eliminačný polčas hlavného cirkulujúceho (neaktívneho) metabolitu 8 hodín.

### Farmakogenetika

Pri tvorbe aktívneho metabolitu a prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu sa vyžaduje CYP2C19. Farmakokinetika aktívneho metabolitu klopidogrelu a protidoštičkový účinok, zisťované *ex vivo* skúškami agregácie doštičiek, sa líšia podľa genotypu CYP2C19.

Alela CYP2C19\*1 je zodpovedná za plne funkčný enzým, kým alely CYP2C19\*2 a CYP2C19\*3 sú zodpovedné za nefunkčné enzýmy. Alely CYP2C19\*2 a CYP2C19\*3 sú zodpovedné za väčšinu zredukovanej funkcie aliel u pomalých metabolizérov kaukazskej rasy (85%) a u ázijskej rasy (99%). K ďalším alelám, ktoré sa spájajú so zníženým alebo žiadnym metabolizmom patria menej časté CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 a \*8. Publikované frekvencie pre genotypy pomalých CYP2C19 metabolizérov sú približne 2 % pre kaukazskú rasu, 4 % pre čiernu rasu a 14 % pre žltú rasu. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

V skríženej („crossover“) klinickej štúdií sa hodnotila farmakokinetická a antiagregačná odpoveď u 40 zdravých dobrovoľníkov, rozdelených do 4 skupín po 10 dobrovoľníkov podľa CYP2C19 metabolizmu (ultrarýchly, extenzívny, intermediálny a pomalý), ktorým sa podával klopidozrel 300 mg ako úvodná dávka, následne 75 mg/deň a 600 mg ako úvodná dávka, následne 150 mg/deň počas 5 dní (ustálený stav). Žiadne významné rozdiely neboli zaznamenané v expozícii aktívnemu metabolitu a priemernej inhibícii krvného zrážania (mean inhibition of platelet aggregation - IPA) medzi ultrarýchlymi, extenzívnymi a intermediálnymi metabolizérmi. Expozícia aktívnemu metabolitu klopidozrelu sa znížila o 63-71 % u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi. Po dávkovacom režime 300 mg/75 mg sa u pomalých metabolizérov s priemernou IPA (5  $\mu$ M ADP) znížila antiagregačná odpoveď na 24 % (24 hodín) a na 37 % (piaty deň) v porovnaní s IPA u extenzívnych metabolizérov na 39 % (24 hodín) a na 58 % (piaty deň) a u intermediálnych metabolizérov na 37 % (24 hodín) a na 60 % (piaty deň). Pri dávkovacom režime 600 mg/150 mg bola u pomalých metabolizérov expozícia aktívnemu metabolitu vyššia ako pri dávkovacom režime 300 mg/75 mg. Okrem toho, IPA bola 32 % (24 hodín) a 61 % (piaty deň), čo je vyššie ako u pomalých metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg a bola rovnaká ako u ostatných skupín CYP2C19 metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg. Vhodný dávkovací režim pre túto populáciu pacientov zatiaľ nebol potvrdený výsledkami klinických štúdií.

V súlade s vyššie uvedenými výsledkami, v metaanalýze zahrňujúcej 6 štúdií s 335 pacientmi liečenými klopidozrelom v ustálenom stave, sa preukázalo, že expozícia aktívnemu metabolitu sa znížila o 28% u intermediálnych metabolizérov a o 72% u pomalých metabolizérov, zatiaľ čo sa inhibícia krvného zrážania (5  $\mu$ M ADP) znížila s rozdielmi 5,9% a 21,4%, v porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi.

Vplyv CYP2C19 genotypu na klinické výsledky u pacientov liečených klopidozrelom nebol hodnotený v prospektívnych, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách. Vykonalo sa množstvo retrospektívnych analýz, avšak na vyhodnotenie tohto účinku pre pacientov liečených klopidozrelom existujú genotypové výsledky: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), a ACTIVE-A (n=601), ako aj počet publikovaných kohortných štúdií.

V TRITON-TIMI 38 a v troch kohortných štúdiách (Collet, Sibbing, Giusti) bol zvýšený výskyt kardiovaskulárnych príhod (kardiovaskulárna smrť, infarkt myokardu a cievná mozgová príhoda) alebo trombózy stentu u kombinovanej skupiny intermediálnych a pomalých metabolizérov v porovnaní so skupinou extenzívnych metabolizérov.

V CHARISMA a jednej kohortnej štúdií (Simon) sa zvýšil výskyt nežiaducich príhod iba u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi.

V CURE, CLARITY, ACTIVE-A a jednej kohortnej štúdií (Trenk) sa nezaznamenal zvýšený výskyt nežiaducich príhod vzhľadom na stupeň metabolizácie.

Žiadna z týchto analýz nebola dostatočná na určenie rozdielov vo výsledkoch u pomalých metabolizérov.

#### Osobitné skupiny populácie

U týchto osobitných skupín populácií nie je známa farmakokinetika aktívneho metabolitu klopidozrelu.

#### *Poškodenie funkcie obličiek*

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidogrelu denne, u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 5 do 15 ml/min) bola inhibícia ADP-indukovanej agregácie trombocytov nižšia (25%) v porovnaní so zdravými jedincami, avšak predĺženie doby krvácania bolo podobné ako u zdravých jedincov užívajúcich 75 mg klopidogrelu denne. Okrem toho bola klinická znášanlivosť u všetkých pacientov dobrá.

#### *Poškodenie funkcie pečene*

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidogrelu denne počas 10 dní u pacientov so závažným poškodením pečene bola inhibícia ADP-indukovanej agregácie trombocytov podobná tej, ktorá bola pozorovaná u zdravých jedincov. Priemerné predĺženie doby krvácania bolo tiež v oboch skupinách podobné.

#### *Rasa*

Prevalencia CYP2C19 aliel, ktorá vyúsťuje do intermediálneho a pomalého CYP2C19 metabolizmu sa líši podľa rasy/etnickej príslušnosti (pozri Farmakogenetika). Z literatúry je dostupné obmedzené množstvo údajov o ázijskej populácii, aby sa vyhodnotil klinický dosah genotypu tohto cytochrómu na klinický výsledok príhod.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Najčastejšie pozorovaným účinkom počas predklinických štúdií na potkanoch a na paviánoch boli zmeny týkajúce sa pečene. Tieto sa vyskytovali pri dávke predstavujúcej najmenej 25 násobok expozície pozorovanej u ľudí s klinickou dávkou 75 mg/deň a boli dôsledkom účinku na pečenevé enzýmy zúčastnené na metabolizme. Pri terapeutickej dávke nebol u ľudí užívajúcich klopidogrel pozorovaný účinok na pečenevé enzýmy.

Pri veľmi vysokých dávkach klopidogrelu sa u potkanov a paviánov vyskytli žalúdočné ťažkosti (gastritída, erózie a/alebo vomitus).

Nepreukázal sa karcinogénny účinok klopidogrelu pri podávaní myšiam počas 78 týždňov a potkanom počas 104 týždňov v dávke 77 mg/kg/deň (predstavujúcej najmenej 25 násobok expozície pozorovanej u ľudí s klinickou dávkou 75 mg/deň).

Genotoxicita klopidogrelu bola testovaná v rôznych *in vitro* a *in vivo* štúdiách. Nepreukázala sa žiadna genotoxická aktivita.

Zistilo sa, že klopidogrel nemá účinok na plodnosť samčiek a samiciek potkanov a nemá teratogénny potenciál ani u potkanov ani u králikov. Pri podávaní dojčiacim potkanom, spôsobil klopidogrel nevýrazné spomalenie vývoja potomstva. Špecifické farmakokinetické štúdie uskutočnené s rádioaktívne označeným klopidogrelom preukázali, že liečivo a jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka. V dôsledku toho nie je možné vylúčiť možný priamy účinok (mierna toxicita), ako aj nepriamy účinok (nízka vnímavosť chuti).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety:*

Makrogol 6000

Mikrokryštalická celulóza (E460)

Krospovidón typu A

Hydrogenovaný ricínový olej

*Obal:*

Makrogol 6000

Etylcelulóza (E462)

Oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliníkové/hliníkové blistre obsahujúce 14, 28, 30, 50, 84, 90 a 100 filmom obalených tabliet balených v papierových škatuliach.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>**

EU/1/09/549/001-007

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

21.09.2009

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRÍLOHA II**

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## **A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Nemecko

## **B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

*Systém farmakovigilancie*

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby systém dohľadu nad liekmi, popísaný uvedený v module 1.8.1 žiadosti o registráciu bol zavedený a funkčný pred aj po uvedení lieku na trh.

*Plán riadenia rizika*

Neaplikovateľné.

Žiadosť je založená na referenčnom lieku, pre ktorý neboli identifikované žiadne bezpečnostné obavy vyžadujúce ďalšie aktivity na minimalizáciu rizík.

*Periodické rozbory bezpečnosti lieku*

Plán zasielania periodického rozboru bezpečnosti lieku má byť založený na pláne periodického rozboru bezpečnosti referenčného lieku.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie



**A. OZNAČENIE OBALU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg filmom obalené tablety  
Klopidogrel

**2. <LIEČIVO> <LIEČIVÁ>**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme besilátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj hydrogenovaný ricínový olej. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľov.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
50 filmom obalených tabliet  
84 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet  
100 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A <CESTA> <CESTY> PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĀDU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>**

EU/1/09/549/001  
EU/1/09/549/002  
EU/1/09/549/003  
EU/1/09/549/004  
EU/1/09/549/005  
EU/1/09/549/006  
EU/1/09/549/007

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg filmom obalené tablety  
Klopidogrel

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Acino Pharma GmbH

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**B. PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

### Clopidogrel Acino Pharma 75 mg filmom obalené tablety

Klopidogrel

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

#### **V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:**

1. Čo je Clopidogrel Acino Pharma a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Clopidogrel Acino Pharma
3. Ako užívať Clopidogrel Acino Pharma
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Clopidogrel Acino Pharma
6. Ďalšie informácie

### **1. ČO JE CLOPIDOGREL ACINO PHARMA A NA ČO SA POUŽÍVA**

Clopidogrel Acino Pharma obsahuje liečivo klopidogrel, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných antiagregačné lieky. Krvné doštičky (takzvané trombocyty) sú veľmi malé častice v krvi, ktoré sa počas zrážania krvi zhlukujú. Tomuto zhlukovaniu bránia antiagregačné lieky, ktoré znižujú možnosť vytvorenia krvnej zrazeniny (tento proces sa volá trombóza).

Clopidogrel Acino Pharma sa používa na predchádzanie vzniku krvných zrazenín (trombus), ktoré sa formujú v skôrnatých cievach (artériách). Tento proces, ktorý môže viesť k aterosklerotickým príhodám (ako napríklad náhla cievna mozgová príhoda, srdcový záchvat alebo smrť), je známy ako aterosklerotická trombóza.

Clopidogrel Acino Pharma Vám bol predpísaný ako ochrana pred vytvorením krvných zrazenín a na zníženie rizika výskytu nasledujúcich závažných príhod, pretože:

- máte skôrnaté cievy (tiež známe ako ateroskleróza) a
- prekonali ste infarkt myokardu, náhlu cievnu mozgovú príhodu alebo máte ochorenie periférnych artérií (narušený prietok krvi v rukách alebo nohách spôsobený vaskulárnymi oklúziami)

### **2. SKÔR AKO UŽIJETE CLOPIDOGREL ACINO PHARMA**

#### **Neužívajte Clopidogrel Acino Pharma:**

- Keď ste alergický (precitlivený) na klopidogrel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Clopidogrelu Acino Pharma.
- Keď trpíte na choroby momentálne spôsobujúce krvácanie, napríklad ak máte žalúdočné vredy alebo krvácanie do mozgu.
- Keď máte ťažkú poruchu funkcie pečene.

Ak si myslíte, že sa Vás niečo z toho týka, alebo ak máte o tom pochybnosti, konzultujte to so svojím lekárom pred tým, než začnete užívať Clopidogrel Acino Pharma.

### **Buďte zvlášť opatrní pri užívaní Clopidogrelu Acino Pharma:**

Ak sa na Vás vzťahuje niektorá z nasledujúcich situácií, musíte o tom informovať lekára predtým ako začnete užívať Clopidogrel Acino Pharma:

- keď máte riziko krvácania, ako napríklad ochorenia pri ktorých je vyššie riziko vnútorného krvácania (napríklad žalúdočné vredy)
  - keď máte ochorenia krvi, ktoré zvyšujú náchylnosť k vnútornému krvácaniu (krvácanie do tkanív, orgánov alebo kĺbov Vášho tela)
  - keď ste nedávno boli vážne zranení
  - keď ste nedávno podstúpili chirurgický zákrok (vrátane zubného)
  - keď máte v najbližších siedmych dňoch naplánovaný chirurgický zákrok (vrátane zubného)
- keď počas posledných siedmych dní vznikla vo Vašej mozgovej tepne zrazenina (mozgová príhoda vzniknutá na podklade nedokrvnenia)
- keď trpíte poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Počas užívania Clopidogrel Acino Pharma:

- Pred plánovaným chirurgickým zákrokom (aj zubným) povedzte Vášmu lekárovi, že užívate Clopidogrel Acino Pharma.
- Ihneď ako sa u Vás vyvinie zdravotný stav (tiež známy ako trombotická trombocytopenická purpura alebo TTP), ktorý zahŕňa horúčku, modriny pod kožou, ktoré môžu vyzeráť ako nezreteľné červené bodky s nevysvetliteľnou extrémnou únavou alebo bez nej, zmätenosť, zožltnutie pokožky alebo očí (žltacka) (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky), oznámte to Vášmu lekárovi.
- Ak sa porežete alebo zraníte, zastavenie krvácania môže trvať trochu dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie pri holení, Váš zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak sa znepokojujete kvôli krvácaniu, musíte okamžite kontaktovať Vášho lekára (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).
- Váš lekár Vám môže nariadiť vyšetrenie krvi.

### **Deti a dospievajúci**

Clopidogrel Acino Pharma nie je určený deťom a dospievajúcim.

### **Užívanie iných liekov**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok Clopidogrel Acino Pharma u a naopak.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate

- perorálne antikoagulanty, čo sú lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
- nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa obvykle podávajú na zmiernenie bolesti a/alebo zápalov svalov a kĺbov,
- heparín alebo iné injekčne podávané lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
- omeprazol, esomeprazol alebo cimetidín, lieky na zažívacie ťažkosti,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacín alebo chloramfenikol, čo sú lieky na bakteriálne a plesňové infekcie,
- fluoxetín, fluvoxamín alebo moklobemid, čo sú lieky na liečbu depresie,
- karbamazepín alebo oxkarbamazepín, čo sú lieky na liečbu niektorých foriem epilepsie,
- tiklopidín, iný antiagregačný liek.

Kyselina acetylsalicylová, látka prítomná v mnohých liekoch na zmiernenie bolesti a zníženie teploty: príležitostné užívanie kyseliny acetylsalicylovej (nie viac ako 1 000 mg v priebehu 24 hodín) by nemalo spôsobiť žiadne problémy, ale pri dlhodobom podávaní za iných okolností sa musíte poradiť so svojím lekárom.

### **Užívanie Clopidogrelu Acino Pharma s jedlom a nápojmi**

Clopidogrel Acino Pharma sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Počas tehotenstva je vhodnejšie neužívať tento liek.

Ak ste tehotná, alebo sa domnievate, že ste tehotná musíte upozorniť svojho lekára alebo lekárnika ešte pred užívaním Clopidogrelu Acino Pharma. Ak otehotníte počas užívania Clopidogrelu Acino Pharma, okamžite sa poraďte so svojím lekárom, pretože počas tehotenstva sa užívanie klopidogrelu neodporúča.

Liek sa nesmie užívať v období dojčenia.

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom skôr, ako začnete užívať tento liek.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa svojím lekárom alebo lekárnikom.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov**

Clopidogrel Acino Pharma neovplyvňuje Vašu schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje.

### **Dôležité informácie o niektorých zložkách Clopidogrelu Acino Pharma:**

Clopidogrel Acino Pharma obsahuje ricínový olej hydrogenovaný, ktorý môže spôsobiť zažívacie ťažkosti alebo hnačku.

## **3. AKO UŽÍVAŤ CLOPIDOGREL ACINO PHARMA**

Vždy užívajte Clopidogrel Acino Pharma presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka je jedna tableta 75 mg Clopidogrelu Acino Pharma denne, užitá perorálne s jedlom alebo bez jedla a každý deň v rovnakom čase.

Clopidogrel Acino Pharma musíte užívať tak dlho ako Vám predpíše lekár.

### **Ak užijete viac Clopidogrelu Acino Pharma, ako máte**

Okamžite informujte svojho lekára alebo navštívte pohotovostné oddelenie najbližšej nemocnice, pretože hrozí zvýšené riziko krvácania.

### **Ak zabudnete užiť Clopidogrel Acino Pharma**

Ak zabudnete užiť dávku Clopidogrelu Acino Pharma a spomeniete si počas nasledujúcich 12 hodín od zvyčajného času užívania, užite tabletu ihneď a nasledujúcu dávku užite v zvyčajnom čase.

Ak si spomeniete, že ste zabudli užiť liek po viac ako 12 hodinách, užite až nasledujúcu dávku v zvyčajnom čase. Neužívajte dvojitzú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Clopidogrel Acino Pharma**

**Nezastavujte liečbu s Clopidogrelom Acino Pharma bez rozhodnutia Vášho lekára.** Pred prerušením sa skontaktujte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. MOŽNÉ VEĽAJŠIE ÚČINKY**

Tak ako všetky lieky, aj Clopidogrel Acino Pharma môže spôsobovať veľa väčšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.



Na vyjadrenie frekvencie výskytu možných vedľajších účinkov sa použila nasledovná klasifikácia:

- veľmi časté (vyskytujú sa viac ako u 1 z 10 pacientov)
- časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100)
- menej časté (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1 000)
- zriedkavé (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 10 000)
- veľmi zriedkavé (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10 000)
- neznáme (z dostupných údajov)

**Okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom, ak pociťte:**

- horúčku, príznaky infekcie alebo extrémnej únavy. Môžu byť dôsledkom zriedkavého zníženia počtu niektorých krviniek.
- príznaky pečenevých problémov ako je zožltnutie kože a/alebo očí (žltacka), či už spojené s krvácaním, ktoré sa môže prejavovať pod kožou ako červené bodky, alebo bez neho a/alebo so zmätenosťou (pozri časť 2 „Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Clopidogrelu Acino Pharma“).
- opuch v ústach alebo poruchy kože, ako napr. vyrážky a svrbenie, pľuzgiere na koži. Tieto môžu byť príznakom alergickej reakcie.

**Najčastejším vedľajším účinkom**, ktorý sa udáva v súvislosti s podávaním klopidogrelu, je krvácanie. Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdka alebo čriev, ako modriny, podliatiny (nezvyčajné krvácanie alebo podliatiny pod kožou), krvácanie z nosa, krv v moči. Zriedkavo bolo zaznamenané tiež krvácanie do oka, vnútrolebečné krvácanie, krvácanie do pľúc alebo do kĺbov.

**Ak pri užívaní Clopidogrelu Acino Pharma dlhšiu dobu krvácate.** Ak sa porežete alebo inak poraníte, zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie napríklad porezanie, poranenie pri holení, Vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak máte akékoľvek pochybnosti, musíte okamžite kontaktovať Vášho lekára (pozri časť 2 „Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Clopidogrelu Acino Pharma“).

**Ďalšími vedľajšími účinkami, ktoré sa zaznamenali v súvislosti s Clopidogrelom Acino Pharma, sú:**

- Časté vedľajšie účinky:  
hnačky, bolesti brucha, poruchy trávenia alebo pálenie záhy.
- Menej časté vedľajšie účinky:  
bolesť hlavy, žalúdočné vredy, vracanie, pocity na vracanie, zápcha, nadmerná plynatosť v žalúdku alebo črevách, vyrážky, svrbenie, točenie hlavy, *pocit štipania a znížená citlivosť na dotyk*
- Zriedkavé vedľajšie účinky:  
závrat.
- Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky:  
žltacka, ťažká bolesť brucha spojená s bolesťou chrbta alebo bez nej, horúčka, ťažkosti s dýchaním niekedy spojené s kašľom, generalizované alergické reakcie, opuch v ústach, pľuzgiere na koži, alergické prejavy na koži, zápal sliznice ústnej dutiny (stomatitída), pokles krvného tlaku, zmätenosť, halucinácie, bolesti kĺbov, svalové bolesti, poruchy chuti.

Váš lekár môže tiež zistiť zmeny v testoch Vašej krvi alebo moču.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## 5. AKO UCHOVÁVAŤ CLOPIDOGREL ACINO PHARMA

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

Uchovávajúce mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Clopidogrel Acino Pharma po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Nepoužívajte Clopidogrel Acino Pharma, keď spozorujete viditeľné znaky poškodenia blistra alebo filmom obalených tabliet.

Lieky sa nemajú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnik ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebujete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

### Čo Clopidogrel Acino Pharma obsahuje

Liečivo je klopidogrel. Každá tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (ako besilát).

Ďalšie zložky sú:

*Jadro tablety:*

Makrogol 6000

Celulóza, mikrokryštalická (E460)

Krospovidón typu A

Ricínový olej, hydrogenovaný

*Filmový obal:*

Macrogol 6000

Etylcelulóza (E462)

Oxid titaničitý (E171)

### Ako vyzerá Clopidogrel Acino Pharma a obsah balenia

Clopidogrel Acino Pharma filmom obalené tablety sú biele až sivobiele, mramorové, okrúhle a bikonvexné. Dodávajú sa v papierových škatuliach obsahujúcich 14, 28, 30, 50, 84, 90 a 100 tabliet v hliníkových blistroch. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Nemecko

### Výrobca

Acino AG

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie