

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel BMS 75 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky: každá tableta obsahuje 3 mg laktózy a 3,3 mg ricínového oleja hydrogenovaného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové, okrúhle, bikonvexné tablety na jednej strane s vrytým znakom "75" a na druhej strane "1171".

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.
- u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:
 - bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobených zavedeniu stentu po perkutánnom koronárnom zákroku, v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA).
 - akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu v kombinácii s ASA u farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombolytickú liečbu.

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

- Dospelí a pacienti vo vyššom veku

Klopidogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg s jedlom alebo nalačno.

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:

- bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu): liečba klopidogrelom musí byť iniciovaná jednou počiatočnou nasycovacou dávkou 300 mg, s následným podávaním klopidogrelu v dávke 75 mg jedenkrát denne (v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) od 75 mg do 325 mg denne). Vzhľadom na to, že vyššie dávky ASA boli spojené s vyšším rizikom krvácania, neodporúča sa, aby dávka ASA bola vyššia ako 100 mg. Optimálna dĺžka liečby nebola formálne stanovená. Údaje získané z klinického skúšania podporujú užívanie liečiva počas 12 mesiacov a maximálny prínos bol pozorovaný v treťom mesiaci užívania (pozri časť 5.1).
- akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu: klopidogrel sa musí podávať ako jedna denná dávka 75 mg iniciovaná nasycovacou dávkou 300 mg, v kombinácii s ASA

a s trombolitikami alebo bez nich. U pacientov starších ako 75 rokov musí byť liečba klopidogrelom iniciovaná bez nasycovacej dávky. Kombinovaná liečba sa musí začať čo najskôr ako je to možné po vzniku príznakov a musí pokračovať najmenej štyri týždne. Prínos kombinácie klopidogrelu s ASA dlhšie ako štyri týždne nebol sledovaný v tomto nastavení (pozri časť 5.1.).

- Farmakogenetika
Stav, pri ktorom je CYP2C19 slabým metabolizátorom, je spojený so zmenšenou odpoveďou na klopidogrel. Optimálna dávka pre pomalé metabolizátory ešte nebola stanovená (pozri časť 5.2).
- Pediatrickí pacienti
Bezpečnosť a účinnosť klopidogrelu u detí a adolescentov nebola stanovená.
- 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).

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

Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických účinkov, 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 (buď samotným alebo v kombinácii s ASA) trvať dlhšie ako zvyčajne a že akékoľvek nezvyčajné krvácanie (miesto alebo doba trvania) sa musí hlásiť lekárovi.

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.

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

Farmakogenetika: Podľa údajov z literatúry sú pacienti s geneticky zníženou funkciou CYP2C19 vystavení menšiemu systémovému účinku aktívneho metabolitu klopidogrelu a majú znížené protidoštičkové odpovede a vo všeobecnosti sú vo vyššej miere vystavení kardiovaskulárnej príhode nasledujúcej po infarkte myokardu ako je to u pacientov s normálnou funkciou CYP2C19 (pozri časť 5.2).

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 a do zníženia klinickej odpovede. Je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv inhibujúcich CYP2C19 (pre zoznam inhibítorov CYP2C19 pozri časť 4.5, pozri tiež časť 5.2). Napriek tomu, že údaje o inhibícii CYP2C19 sa v rámci skupiny inhibítorov protónovej pumpy líšia, klinické štúdie naznačujú interakciu medzi klopidogrelom a pravdepodobne všetkými látkami patriacimi do tejto skupiny. Preto je potrebné vyhnúť sa súčasnému používaniu inhibítorov protónovej pumpy okrem prípadov, kedy je ich použitie absolútne nevyhnutné. Neexistuje dôkaz o tom, či iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako napr. H₂ blokátory alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidogrelu.

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).

Skúsenosti s 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).

Clopidogrel BMS obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, nedostatkom laktázy alebo malabsorpciou glukózo-galaktózy nesmú tento liek užívať.

Tento liek obsahuje ricínový olej hydrogenovaný, ktorý môže spôsobiť žalúdočné ťažkosti a hnačku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulanciá: súčasné podávanie klopidogrelu a perorálnych antikoagulancií sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.4).

Inhibitory glykoproteínu IIb/IIIa: pacientom so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch, 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). Napriek tomu sa klopidogrel súčasne podával s ASA až po dobu 1 roka (pozri časť 5.1).

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).

Trombolytika: 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 štúdií 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 a do zníženia klinickej odpovede. Je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Inhibítory protónovej pumpy:

Napriek tomu, že údaje o inhibícii CYP2C19 sa v rámci skupiny inhibítorov protónovej pumpy líšia, klinické štúdie naznačujú interakciu medzi klopidogrelom a pravdepodobne všetkými látkami patriacimi do tejto skupiny. Preto je potrebné vyhnúť sa súčasnému používaniu inhibítorov protónovej pumpy okrem prípadov, kedy je ich použitie absolútne nevyhnutné. Neexistuje dôkaz o tom, či iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako napr. H₂ blokátory alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidogrelu.

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, cimetidínu alebo estrogénu farmakodynamické vlastnosti klopidogrelu významne neovplyvnilo.

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

Údaje zo štúdií na ľudských pečeňových mikrozómoch dokázali, že karboxylovaný metabolit klopidogrelu môže inhibovať aktivitu cytochrómu P450 2C9. To môže potenciálne viesť k zvýšeniu plazmatickej hladiny takých liečiv, ako napríklad fenytoín, tolbutamid a NSAIDs, ktoré sú metabolizované cytochrómom P450 2C9. Údaje zo štúdie CAPRIE poukazujú na to, že fenytoín a tolbutamid 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 Gravidita a laktácia

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).

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

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

Bezpečnosť pri užívaní klopidogrelu bola sledovaná u viac ako 42 000 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, vrátane vyše 9 000 pacientov liečených 1 rok alebo dlhšie. Klinicky významné nežiaduce účinky pozorované v štúdiách CAPRIE, CURE, CLARITY a COMMIT 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 štúdii 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%. Klinicky závažné krvácanie sa pri klopidogrele vyskytlo u 1,4% a pri ASA u 1,6% pacientov.

V CURE bol výskyt klinicky závažného krvácania pri kombinácii klopidogrel+ASA závislý na dávke ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), ako aj pri kombinácii placebo+ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Riziko krvácania (život ohrozujúce, klinicky závažné, klinicky nezávažné, iné) pokleslo v priebehu sledovania: 0-1 mesiac (klopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 mesiace (klopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 mesiacov (klopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 mesiacov (klopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 mesiacov (klopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%). V priebehu 7 dní po vykonaní koronárneho bypassu pacientom, ktorým bola zastavená liečba klopidogrelom a ASA viac ako päť dní pred chirurgickým zákrokom, nedošlo k závažnému krvácaniu (4,4% klopidogrel+ASA vs 5,3% placebo+ASA). U pacientov, ktorí pokračovali v liečbe v priebehu piatich dní pred vykonaním koronárneho bypassu, pri kombinácii klopidogrel+ASA sa počet prípadov závažného krvácania vyskytol v 9,6% a pri placebe+ASA v 6,3%.

V CLARITY bolo celkovo zvýšené krvácanie v skupine klopidogrel + ASA (17,4 %) vs skupina placebo + ASA (12,9%). Výskyt závažného krvácania bol podobný medzi skupinami (1,3% versus 1,1% pre klopidogrel + ASA a placebo + ASA skupinu). Toto bolo konzistentné v celých podskupinách pacientov definovaných základnými charakteristikami, typom fibrinolytickej alebo heparinovej liečby.

V COMMIT bola celková miera necerebrálneho závažného krvácania alebo cerebrálneho krvácania nízka a podobná v oboch skupinách (0,6% versus 0,5% v klopidogrel + ASA a v placebo + ASA skupine).

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$). 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 | | Trombocytopénia, leukopénia, eozinofília | Neutropénia, aj závažná | Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopénia, agranulocytóza, ťažká trombocytopénia, granulocytopénia, 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 (konjunktiválne, okulárne, sietnicové) | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | Vertigo | |
| Poruchy ciev | Hematóm | | | Závažná hemoragia, hemoragia z pooperačných rán, vaskulitída, hypotenzia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Epistaxa | | | Krvácanie z respiračného traktu (hemoptyza, pľúcna hemoragia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia | Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obstipácia, flatulancia | Retroperitoneálne krvácanie | Gastrointestinálne a retroperitoneálne krvácanie s fatálnym koncom, pankreatitída, kolitída (vrátane ulceróznej a lymfocytickej kolitídy), stomatitída |

| Trieda orgánových systémov | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
|--|---------------------------|---|-----------|---|
| Poruchy pečene a žlčových ciest | | | | Akútne zlyhanie pečene, hepatitída, abnormálne hodnoty pečeňových testov |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Modrina | Vyrážka, pruritus, krvácanie kože (purpura) | | Bulózna dermatitída (toxická epidermálna nekrolýza Stevensov-Johnsonov syndróm, erythema multifórmne), 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 P2Y₁₂ 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 blokovaním ADP-indukovanej amplifikácie krvných doštičiek.

Vzhľadom na to, že aktívny metabolit sa tvorí enzýmami CYP450, z ktorých niektoré sú polymorfne alebo sú inhibované inými liečivami, 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.

Bezpečnosť a účinnosť klopidogrelu sa sledovala v 4 dvojito zaslepených štúdiách zahŕňajúcich viac ako 80 000 pacientov: v štúdiu CAPRIE sa klopidogrel porovnával s ASA a v štúdiách CURE, CLARITY a COMMIT sa klopidogrel porovnával s placebom, obidve liečivá boli podávané v kombinácii s ASA a ďalšou štandardnou liečbou.

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 infarktomyokardu (<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 klopidogrel 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 klopidogrel 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 klopidogrelu 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 klopidogrelom (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 infarktomyokardu) (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 klopidogrel 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 klopidogrelu u pacientov nad 75 rokov menší ako u pacientov vo veku ≤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.

V štúdiu CURE bolo zahrnutých 12 562 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu) a u ktorých sa prejavil v priebehu 24 hodín začiatok záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómy svedčiace pre ischémiu. Pacienti boli zaradení buď na základe zmien EKG spôsobených novou ischémiou alebo na základe minimálne dvojnásobného vzostupu hodnôt myokardiálnych enzýmov alebo troponínu I alebo T nad horný limit. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidogrel (počiatočná dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, N=6 259) alebo do skupiny užívajúcej placebo (N=6303), pričom obidvom skupinám bola v kombinácii podávaná ASA (75-325 mg jedenkrát denne) a iná štandardná liečba. Dĺžka liečby nepresahovala jeden rok. V CURE 823 (6,6%) pacientov dostávalo sprievodnú liečbu antagonistami receptorov GPIIb/IIIa. Viac ako 90% pacientov dostávalo heparíny a relatívny podiel krvácania nebol pri podávaní klopidogrelu a placebo významne ovplyvnený sprievodnou liečbou heparínmi.

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako primárne sledovaný ukazovateľ [kardiovaskulárna (KV) smrť, infarkt myokardu (IM), alebo náhla cievna mozgová príhoda] bol 582 (9,3%) v skupine liečenej klopidogrelom a 719 (11,4%) v skupine liečenej placebom. V skupine liečenej klopidogrelom sa dosiahlo 20% zníženie relatívneho rizika (95% CI 10% -28%; $p = 0,00009$), [v prípade konzervatívnej liečby bolo zníženie relatívneho rizika 17%, 29% zníženie sa dosiahlo, keď pacienti podstúpili perkutánnu transluminálnu koronárnu angiografiu (PTCA) s implantáciou stentu alebo bez neho 10% keď sa podrobili aorto-koronárnemu premosteniu (coronary artery bypass graft, CABG)]. Relatívne riziko vzniku nových kardiovaskulárnych príhod (primárny ukazovateľ) sa počas 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 -mesačných intervalov štúdie znížilo o 22% (CI: 8,6; 33,4), 32% (CI: 12,8; 46,4) 4% (CI: -26,9; 26,7), 6% (CI: -33,5; 34,3) a 14% (CI: -31,6; 44,2). Prínos pozorovaný v skupine užívajúcej klopidogrel+ASA sa po 3 mesiacoch trvania liečby ďalej nezvyšoval, zatiaľ čo riziko hemorágie pretrvávalo (pozri časť 4.4).

Užívanie klopidogrelu v CURE bolo spojené s poklesom nutnosti podávania trombolytickej terapie (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) a GPIIb/IIIa inhibitorov (RRR % 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia), bol v skupine liečenej klopidogrelom 1 035 (16,5%) a v skupine liečenej placebom 1 187 (18,8%). V skupine liečenej klopidogrelom sa znížilo relatívne riziko o 14% (95% CI z 6% -21%, $p = 0,0005$). Tento prínos bol dosiahnutý hlavne vďaka štatisticky významnej redukcii výskytu IM [287 (4,6%) v skupine liečenej klopidogrelom a 363 (5,8%) v skupine liečenej placebom]. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na výskyt opakovanej hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris.

Výsledky získané u populácie s rozdielnymi charakteristikami (napríklad s nestabilnou angínou pectoris alebo non-Q infarktom myokardu, pacienti s nízkym až vysokým rizikom, s diabetes, s potrebou revaskularizácie, rozdielnym vekom, pohlavím a pod.) boli zhodné s výsledkami primárnej analýzy. Najmä, údaje z post-hoc analýzy 2172 pacientov (17% z celkového počtu v štúdiu CURE), ktorí sa podrobili zavedeniu stentu (Stent-CURE) ukázali, že klopidogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2% RRR (zníženie relatívneho rizika) v prospech klopidogrelu pre združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9% RRR pre druhý združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia). Okrem toho, bezpečnostný profil klopidogrelu v tejto podskupine pacientov nevyvolal žiadne zvláštne obavy. Preto sú výsledky z tejto podskupiny v súlade s celkovými výsledkami štúdie. Prínosy pozorované pri užívaní klopidogrelu boli nezávislé od ďalšej akútnej a dlhotrvajúcej kardiovaskulárnej liečby (ako napríklad heparín/LMWH, antagonisty GPIIb/IIIa, lieky znižujúce hladinu lipidov, betablokátory a ACE inhibítory). Účinnosť klopidogrelu bola pozorovaná nezávisle od dávky ASA (75-325 mg raz denne).

Bezpečnosť a účinnosť klopidogrelu bola sledovaná u pacientov s akútnym IM s eleváciou ST segmentu v 2 randomizovaných placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách CLARITY a COMMIT.

V štúdiu CLARITY bolo zahrnutých 3491 pacientov so začiatkom infarktu myokardu s eleváciou ST do 12 hodín a plánovaných na trombolytickú liečbu. Pacienti dostávali klopidogrel (nasycovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, n=1752) alebo placebo (n=1739), v oboch skupinách s ASA (od 150 mg do 325 mg ako nasycovacia dávka, ďalej bola podávaná dávka od 75 do 162 mg/deň), fibrinolytikum a podľa vhodnosti heparín. Pacienti pokračovali v liečbe 30 dní. Primárny cieľový ukazovateľ bol výskyt kombinácie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt na angiograme pred prepustením z nemocnice alebo smrť alebo rekurentný IM pred koronárnou angiografiou. U pacientov, u ktorých sa nerobila angiografia bol primárny cieľový ukazovateľ smrť alebo rekurentný infarkt myokardu do 8. dňa alebo do prepustenia z nemocnice. Populácia pacientov zahŕňala 19,7% žien a 29,2 % pacientov \geq 65 rokov. Z celkového počtu 99,7% pacientov dostávalo fibrinolytiká (s fibrínovou špecificitou: 68,7%, bez fibrínovej špecificity: 31,1%), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokátory, 54,7% ACE inhibítory a 63% statíny.

Pätnásť percent (15,0%) pacientov v skupine s klopidogrelom a 21,7% v skupine s placebom dosiahlo primárny cieľový ukazovateľ, čo predstavuje 6,7% redukciu absolútneho rizika a 36% redukciu relatívneho rizika v prospech klopidogrelu (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), hlavne týkajúcej sa redukcie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt. Prínos bol konzistentný vo všetkých vopred definovaných podskupinách vrátane veku a pohlavia pacientov, lokalizácie infarktu, typu použitého fibrinolytika alebo heparínu.

2x2 faktoriálny dizajn štúdie COMMIT zahŕňal 45 852 pacientov so začiatkom príznakov suspektného IM do 24 hodín s vedľajšími EKG abnormalitami (napr. ST elevácia, ST depresia alebo blokáda ľavého ramienka). Pacienti užívali klopidogrel (75 mg/deň, n=22961) alebo placebo (n=22 891), v kombinácii s ASA (162 mg/deň), počas 28 dní alebo do prepustenia z nemocnice. Primárne cieľové ukazovatele boli smrť z akejkoľvek príčiny a prvý výskyt reinfarktu, náhla cievna mozgová príhoda alebo smrť. Populácia zahŕňala 27,8% žien, 58,4% pacientov \geq 60 rokov (26% \geq 70 rokov) a 54,5% pacientov, ktorí dostávali fibrinolytiká.

Klopidogrel signifikantne redukoval relatívne riziko výskytu smrti z akejkoľvek príčiny o 7% ($p = 0,029$) a relatívne riziko výskytu kombinácie reinfarktu, náhlej cievnej mozgovej príhody alebo smrti o 9% ($p = 0,002$), čo predstavuje absolútnu redukciu 0,5% a 0,9%. Tento prínos bol konzistentný v celom rozsahu veku, pohlavia a s fibrinolytikami alebo bez nich a bol pozorovaný už do 24 hodín.

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 nesaturateľná.

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 hydrolyze 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.

Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky klopidogrelu značeného ¹⁴C 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 (neaktívneho) cirkulujúceho metabolitu 8 hodín.

Farmakogenetika

Klopidogrel aktivuje niekoľko polymorfných enzýmov CYP450. 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 metabolizmus, kým alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za znížený metabolizmus. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za 85 % zredukovanej funkcie alieli u bielej rasy a 99 % u ázijskej rasy. K ďalším alelám, ktoré sa spájajú so zníženým metabolizmom patria CYP2C19*4, *5, *6, *7 a *8 ale tieto sa v celkovej populácii vyskytujú menej často. Uverejnené frekvencie pre časté fenotypy a genotypy CYP2C19 sú v nižšie uvedenej tabuľke.

Frekvencia fenotypu a genotypu CYP2C19

| | Frekvencia (%) | | |
|--|------------------------|------------------------|----------------------|
| | Biela rasa (n=1356) | Čierna rasa (n=966) | Žltá rasa (n=573) |
| Extenzívny metabolizmus: CYP2C19*1/*1 | 74 | 66 | 38 |
| Intermediálny metabolizmus: CYP2C19*1/*2 alebo *1/*3 | 26 | 29 | 50 |
| Pomalý metabolizmus: CYP2C19*2/*2, *2/*3 alebo *3/*3 | 2 | 4 | 14 |

Doposiaľ bol vplyv genotypu CYP2C19 na farmakokinetiku aktívneho metabolitu klopidogrelu hodnotený u 227 osôb zo 7 publikovaných štúdií. Znížený CYP2C19 metabolizmus viedol k poklesu C_{max} a AUC aktívneho metabolitu o 30 – 50 % u intermediálnych a pomalých metabolizátorov po 300 mg alebo 600 mg nasycovacích dávkach a 75 mg udržiavacích dávkach. Nižšia expozícia aktívneho metabolitu má za následok menšiu inhibíciu krvných doštičiek alebo ich vyššiu reziduálnu reaktivitu. Znížené protidoštičkové odpovede na klopidogrel boli doposiaľ popísané pre intermediálne a pomalé metabolizátory v 21 hlásených štúdiách, ktoré zahŕňali 4520 osôb. V závislosti od metódy použitej na vyhodnotenie odpovede je relatívny rozdiel v protidoštičkovej odpovedi medzi jednotlivými skupinami genotypov naprieč štúdiami rôznych, ale zvyčajne je väčší ako 30 %.

Súvislosť medzi genotypom CYP2C19 a výsledkom liečby klopidogrelom bola vyhodnotená v 2 post hoc analýzach klinických štúdií (podštúdie CLARITY [n=465] a TRITON-TIMI 38 [n=1,477]) a v 5 kohortných štúdiách (celkovo n=6,489). V štúdií CLARITY a v jednej z kohortných štúdií (n=765; Trenk) sa výskyt kardiovaskulárnych príhod súvisiaci s genotypom výrazne nelíšil. V štúdií TRITON-TIMI 38 a v 3 kohortných štúdiách (n=3,513; Collet, Sibbing, Giusti) sa u pacientov so stavom zhoršeného metabolizátora (kombinácia intermediálneho a pomalého) vyskytovali kardiovaskulárne príhody (smrť, infarkt myokardu a mŕtvica) alebo trombóza stentu vo vyššej miere v porovnaní s extenzívnymi metabolizátormi. V piatej kohortnej štúdií (n=2,208; Simon) sa pozoroval zvýšený výskyt príhod iba u pomalých metabolizátorov.

Farmakogenetické testy môžu identifikovať genotypy súvisiace s variabilitou aktivity CYP2C19.

Môžu existovať genetické alternatívy iných enzýmov CYP450 so schopnosťou ovplyvniť tvorbu aktívneho metabolitu klopidogrelu.

Osobitné skupiny populácie

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

Poškodenie funkcie obličiek

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidozrelu denne, v plazme 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 klopidozrelu denne. Okrem toho bola klinická znášanlivosť u všetkých pacientov dobrá.

Poškodenie funkcie pečene

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidozrelu 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 terapeutickú dávku nebol u ľudí užívajúcich klopidozrel pozorovaný účinok na pečenevé enzýmy.

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

Nepreukázal sa karcinogénny účinok klopidozrelu 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 klopidozrelu bola testovaná v rôznych *in vitro* a *in vivo* štúdiách. Nepreukázala sa žiadna genotoxická aktivita.

Zistilo sa, že klopidozrel nemá účinok na plodnosť samčiek a samičiek potkanov a nemá teratogénny potenciál ani u potkanov ani u králikov. Pri podávaní dojčiacim potkanom, spôsobil klopidozrel nevýrazné spomalenie vývoja potomstva. Špecifické farmakokinetické štúdie uskutočnené s rádioaktívne označeným klopidozrelom 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:

Manitol (E421)
Makrogol 6000
Mikrokryštalická celulóza
Ricinový olej hydrogenovaný

Hydroxypropylcelulóza

Obal:

Hypromelóza (E464)

Laktóza

Trioktan glycerolu (E1518)

Oxid titaničitý (E171)

Oxid železitý červený (E172)

Filmotvorný povlak:

Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PVDC/hliníkové blistre: uchovávať pri teplote do 30°C.

Celohliníkové blistre: tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkové blistre alebo celohliníkové blistre v papierových škatuliach obsahujúcich 7, 14, 28, 30, 84, 90 a 100 filmom obalených tabliet.

50x1 filmom obalených tabliet balených v PVC/PVDC/hliníkových alebo celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou, v papierových škatuliach.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/464/001 – Papierová škatuľa so 14 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/464/002 – Papierová škatuľa so 14 filmom obalenými tabletami v celoalumíniových blistroch
EU/1/08/464/003 – Papierová škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/464/004 – Papierová škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami v celoalumíniových blistroch
EU/1/08/464/005 – Papierová škatuľa s 30 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch

EU/1/08/464/006 – Papierová škatuľa s 30 filmom obalenými tabletami v celoaluminiových blistroch
EU/1/08/464/007 – Papierová škatuľa s 50x1 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/464/008 – Papierová škatuľa s 50x1 filmom obalenými tabletami v celoaluminiových blistroch
EU/1/08/464/009 – Papierová škatuľa s 84 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/464/010 – Papierová škatuľa s 84 filmom obalenými tabletami v celoaluminiových blistroch
EU/1/08/464/011 – Papierová škatuľa s 90 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/464/012 – Papierová škatuľa s 90 filmom obalenými tabletami v celoaluminiových blistroch
EU/1/08/464/013 – Papierová škatuľa so 100 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/464/014 – Papierová škatuľa so 100 filmom obalenými tabletami v celoaluminiových blistroch
EU/1/08/464/018 – Papierová škatuľa so 7 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/464/019 – Papierová škatuľa so 7 filmom obalenými tabletami v celoaluminiových blistroch

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júl 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel BMS 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsíranu)

Pomocné látky: každá tableta obsahuje 12 mg laktózy a 13,2 mg ricínového oleja hydrogenovaného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové, podlhovasté, na jednej strane s vrytým znakom "300" a na druhej strane "1332".

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.
- u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:
 - bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobených zavedeniu stentu po perkutánnom koronárnom zákroku, v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA).
 - akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu v kombinácii s ASA u farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombolytickú liečbu.

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

- Dospelí a pacienti vo vyššom veku

Tieto 300 mg tablety klopidogrelu sú určené na použitie ako nasycovacia dávka u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:

- bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu): liečba klopidogrelom musí byť iniciovaná jednou počiatočnou nasycovacou dávkou 300 mg, s následným podávaním klopidogrelu v dávke 75 mg jedenkrát denne (v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) od 75 mg do 325 mg denne). Vzhľadom na to, že vyššie dávky ASA boli spojené s vyšším rizikom krvácania, neodporúča sa, aby dávka ASA bola vyššia ako 100 mg. Optimálna dĺžka liečby nebola formálne stanovená. Údaje získané z klinického skúšania podporujú užívanie liečiva počas 12 mesiacov a maximálny prínos bol pozorovaný v treťom mesiaci užívania (pozri časť 5.1).

- akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu: klopidogrel sa musí podávať ako jedna denná dávka 75 mg iniciovaná nasycovacou dávkou 300 mg, v kombinácii s ASA a s trombolitikami alebo bez nich. U pacientov starších ako 75 rokov musí byť liečba klopidogrelom iniciovaná bez nasycovacej dávky. Kombinovaná liečba sa musí začať čo najskôr ako je to možné po vzniku príznakov a musí pokračovať najmenej štyri týždne. Prínos kombinácie klopidogrelu s ASA dlhšie ako štyri týždne nebol sledovaný v tomto nastavení (pozri časť 5.1.).

Pre udržanie dávky sa má klopidogrel podávať ako jedna denná 75 mg dávka s jedlom alebo bez jedla. Pre túto dávku sú dostupné tablety obsahujúce 75 mg klopidogrelu.

- Farmakogenetika
Stav, pri ktorom je CYP2C19 slabým metabolizátorom, je spojený so zmenšenou odpoveďou na klopidogrel. Optimálna dávka pre pomalé metabolizátory ešte nebola stanovená (pozri časť 5.2).
- Pediatrickí pacienti
Bezpečnosť a účinnosť klopidogrelu u detí a adolescentov nebola stanovená.
- 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).

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

Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických účinkov, musí sa ihneď zväziť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iných vhodných testov, len čo sa v priebehu liečby vyskytnú klinické symptómy svedčiacie pre krvácanie (pozri časť 4.8). Podobne ako pri iných antiagregačných látkach, klopidogrel sa musí podávať s opatrnosťou 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 opatrnosťou pacientom s léziami a s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnemu alebo intraokulárnemu).

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

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.

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

Farmakogenetika: Podľa údajov z literatúry sú pacienti s geneticky zníženou funkciou CYP2C19 vystavení menšiemu systémovému účinku aktívneho metabolitu klopidogrelu a majú znížené protidoštičkové odpovede a vo všeobecnosti sú vo vyššej miere vystavení kardiovaskulárnej príhode nasledujúcej po infarkte myokardu ako je to u pacientov s normálnou funkciou CYP2C19 (pozri časť 5.2).

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 a do zníženia klinickej odpovede. Je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv inhibujúcich CYP2C19 (pre zoznam inhibítorov CYP2C19 pozri časť 4.5, pozri tiež časť 5.2). Napriek tomu, že údaje o inhibícii CYP2C19 sa v rámci skupiny inhibítorov protónovej pumpy líšia, klinické štúdie naznačujú interakciu medzi klopidogrelom a pravdepodobne všetkými látkami patriacimi do tejto skupiny. Preto je potrebné zabrániť súčasnému používaniu inhibítorov protónovej pumpy okrem prípadov, kedy je ich použitie absolútne nevyhnutné. Neexistuje dôkaz o tom, či iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako napr. H2 blokátory alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidogrelu.

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

Skúsenosti s 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).

Clopidogrel BMS obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, nedostatkom laktázy alebo malabsorpciou glukózo-galaktózy nesmú tento liek užívať.

Tento liek obsahuje ricínový olej hydrogenovaný, ktorý môže spôsobiť žalúdočné ťažkosti a hnačku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulanciá: súčasné podávanie klopidogrelu a perorálnych antikoagulancií sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.4).

Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa: pacientom so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch, ktorí sú liečení inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, sa musí klopidogrel podávať s opatnosťou (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 opatnosť (pozri časť 4.4). Napriek tomu sa klopidogrel súčasne podával s ASA až po dobu 1 roka (pozri časť 5.1).

Heparín: v klinickej štúdií 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 štúdií 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 a do zníženia klinickej odpovede. Je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Inhibitory protónovej pumpy:

Napriek tomu, že údaje o inhibícii CYP2C19 sa v rámci skupiny inhibítorov protónovej pumpy líšia, klinické štúdie naznačujú interakciu medzi klopidogrelom a pravdepodobne všetkými látkami patriacimi do tejto skupiny. Preto je potrebné vyhnúť sa súčasnému používaniu inhibítorov protónovej pumpy okrem prípadov, kedy je ich použitie absolútne nevyhnutné. Neexistuje dôkaz o tom, či iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako napr. H₂ blokátory alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidogrelu.

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, cimetidínu alebo estrogénu farmakodynamické vlastnosti klopidogrelu významne neovplyvnilo.

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

Údaje zo štúdií na ľudských pečenejých mikrozómoch dokázali, že karboxylovaný metabolit klopidogrelu môže inhibovať aktivitu cytochrómu P₄₅₀ 2C9. To môže potenciálne viesť k zvýšeniu plazmatickej hladiny takých liečiv, ako napríklad fenytoín, tolbutamid a NSAIDs, ktoré sú metabolizované cytochrómom P₄₅₀ 2C9. Údaje zo štúdie CAPRIE poukazujú na to, že fenytoín a tolbutamid 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 Gravidita a laktácia

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).

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

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

Bezpečnosť pri užívaní klopidogrelu bola sledovaná u viac ako 42 000 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, vrátane vyše 9 000 pacientov liečených 1 rok alebo dlhšie. Klinicky významné nežiaduce účinky pozorované v štúdiách CAPRIE, CURE, CLARITY a COMMIT 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 štúdii 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%. Klinicky závažné krvácanie sa pri klopidogrele vyskytlo u 1,4% a pri ASA u 1,6% pacientov.

V CURE bol výskyt klinicky závažného krvácania pri kombinácii klopidogrel+ASA závislý na dávke ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), ako aj pri kombinácii placebo+ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%).

Riziko krvácania (život ohrozujúce, klinicky závažné, klinicky nezávažné, iné) pokleslo v priebehu sledovania: 0-1 mesiac (klopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 mesiace (klopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 mesiacov (klopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 mesiacov (klopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 mesiacov (klopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%).

V priebehu 7 dní po vykonaní koronárneho bypassu pacientom, ktorým bola zastavená liečba klopidogrelom a ASA viac ako päť dní pred chirurgickým zákrokom, nedošlo k závažnému krvácaniu (4,4% klopidogrel+ASA vs 5,3% placebo+ASA). U pacientov, ktorí pokračovali v liečbe v priebehu piatich dní pred vykonaním koronárneho bypassu, pri kombinácii klopidogrel+ASA sa počet prípadov závažného krvácania vyskytol v 9,6% a pri placebe+ASA v 6,3%.

V CLARITY bolo celkovo zvýšené krvácanie v skupine klopidogrel + ASA (17,4 %) vs skupina placebo + ASA (12,9%). Výskyt závažného krvácania bol podobný medzi skupinami (1,3% versus 1,1% pre klopidogrel + ASA a placebo + ASA skupinu). Toto bolo konzistentné v celých podskupinách pacientov definovaných základnými charakteristikami, typom fibrinolytickej alebo heparínovej liečby.

V COMMIT bola celková miera necerebrálneho závažného krvácania alebo cerebrálneho krvácania nízka a podobná v oboch skupinách (0,6% versus 0,5% v klopidogrel + ASA a v placebo + ASA skupine).

V nižšie zobrazenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie získané z klinických štúdií alebo zo spontánných hlásení. Frekvencia ich výskytu je definovaná použitím nasledovných konvencií: časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$). 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 | | Trombocytopénia, leukopénia, eozinofília | Neutropénia, aj závažná | Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopénia, agranulocytóza, ťažká trombocytopénia, granulocytopénia, 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 chute |
| Poruchy oka | | Krvácanie oka (konjunktíválne, okulárne, sietnicové) | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | Vertigo | |
| Poruchy ciev | Hematóm | | | Závažná hemoragia, hemoragia z pooperačných rán, vaskulitída, hypotenzia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Epistaxa | | | Krvácanie z respiračného traktu (hemoptyza, pľúcna hemoragia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída |

| Trieda orgánových systémov | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
|--|---|--|-----------------------------|--|
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia | Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obstipácia, 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 pečeňových 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 ochorenia 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 P2Y₁₂ 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 liečivami, 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.

Bezpečnosť a účinnosť klopidogrelu sa sledovala v 4 dvojito -zaslepených štúdiách zahŕňajúcich viac ako 80 000 pacientov: v štúdiu CAPRIE sa klopidogrel porovnával s ASA a v štúdiách CURE, CLARITY a COMMIT sa klopidogrel porovnával s placebom, obidve liečivá boli podávané v kombinácii s ASA a ďalšou štandardnou liečbou.

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

V štúdiu CAPRIE bolo zahrnutých 19 185 pacientov s aterotrombózou 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 klopidogrel 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 klopidogrel 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 klopidogrelu 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 klopidogrelom (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 infarktomyokardu) (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 klopidogrel 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 klopidogrelu u pacientov nad 75 rokov menší ako u pacientov vo veku ≤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.

Akútny koronárny syndróm

V štúdiu CURE bolo zahrnutých 12 562 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu) a u ktorých sa prejavil v priebehu 24 hodín začiatok záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómy svedčiace pre ischémiu. Pacienti boli zaradení buď na základe zmien EKG spôsobených novou ischémiou alebo na základe minimálne dvojnásobného vzostupu hodnôt myokardiálnych enzýmov alebo troponínu I alebo T nad horný limit. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidogrel (počiatočná dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, N=6 259) alebo do skupiny užívajúcej placebo (N=6303), pričom obidvom skupinám bola v kombinácii podávaná ASA (75-325 mg jedenkrát denne) a iná štandardná liečba. Dĺžka liečby nepresahovala jeden rok. V CURE 823 (6,6%) pacientov dostávalo sprievodnú liečbu antagonistami receptorov GPIIb/IIIa. Viac ako 90% pacientov dostávalo heparíny a relatívny podiel krvácania nebol pri podávaní klopidogrelu a placebo významne ovplyvnený sprievodnou liečbou heparínmi.

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako primárne sledovaný ukazovateľ [kardiovaskulárna (KV) smrť, infarkt myokardu (IM), alebo náhla cievna mozgová príhoda] bol 582 (9,3%) v skupine liečenej klopidogrelom a 719 (11,4%) v skupine liečenej placebom. V skupine liečenej klopidogrelom sa dosiahlo 20% zníženie relatívneho rizika (95% CI 10% - 28%; p = 0,00009), [v prípade konzervatívnej liečby bolo zníženie relatívneho rizika 17%, 29% zníženie sa dosiahlo, keď pacienti podstúpili perkutánnu transluminálnu koronárnu angiografiu (PTCA) s implantáciou stentu alebo bez neho a 10% keď sa podrobili aorto-koronárnemu premosteniu (coronary artery bypass graft, CABG)]. Relatívne riziko vzniku nových kardiovaskulárnych príhod (primárny ukazovateľ) sa počas 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 -mesačných intervalov štúdie znížilo o 22% (CI: 8,6; 33,4), 32% (CI: 12,8; 46,4) 4% (CI: -26,9; 26,7), 6% (CI: -33,5; 34,3) a 14% (CI: -31,6; 44,2). Prínos pozorovaný v skupine užívajúcej klopidogrel+ASA sa po 3 mesiacoch trvania liečby ďalej nezvyšoval, zatiaľ čo riziko hemorágie pretrvávalo (pozri časť 4.4).

Užívanie klopidogrelu v CURE bolo spojené s poklesom nutnosti podávania trombolytickej terapie (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) a GPIIb/IIIa inhibítorov (RRR % 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia), bol v skupine liečenej klopidogrelom 1 035 (16,5%) a v skupine liečenej placebom 1 187 (18,8%). V skupine liečenej klopidogrelom sa znížilo relatívne riziko o 14% (95% CI z 6% -21%, p = 0,0005). Tento prínos bol dosiahnutý hlavne vďaka štatisticky významnej redukcii výskytu IM [287 (4,6%) v skupine liečenej klopidogrelom a 363 (5,8%) v skupine liečenej placebom]. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na výskyt opakovanej hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris.

Výsledky získané u populácie s rozdielnymi charakteristikami (napríklad s nestabilnou angínou pectoris alebo non-Q infarktomyokardu, pacienti s nízkym až vysokým rizikom, s diabetes, s potrebou revaskularizácie, rozdielnym vekom, pohlavím a pod.) boli zhodné s výsledkami primárnej analýzy. Najmä, údaje z post-hoc analýzy 2172 pacientov (17% z celkového počtu v štúdiu CURE), ktorí sa podrobili zavedeniu stentu (Stent-CURE) ukázali, že klopidogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2% RRR (zníženie relatívneho rizika) v prospech klopidogrelu pre združený

primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9% RRR pre druhý združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischemia). Okrem toho, bezpečnostný profil klopidogrelu v tejto podskupine pacientov nevyvolal žiadne zvláštne obavy. Preto sú výsledky z tejto podskupiny v súlade s celkovými výsledkami štúdie. Prínosy pozorované pri užívaní klopidogrelu boli nezávislé od ďalšej akútnej a dlhotrvajúcej kardiovaskulárnej liečby (ako napríklad heparín/LMWH, antagonisty GPIIb/IIIa, lieky znižujúce hladinu lipidov, betablokátoary a ACE inhibítory). Účinnosť klopidogrelu bola pozorovaná nezávisle od dávky ASA (75-325 mg raz denne).

Bezpečnosť a účinnosť klopidogrelu bola sledovaná u pacientov s akútnym IM s eleváciou ST segmentu v 2 randomizovaných placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách CLARITY a COMMIT.

V štúdií CLARITY bolo zahrnutých 3491 pacientov so začiatkom infarktu myokardu s eleváciou ST do 12 hodín a plánovaných na trombolytickú liečbu. Pacienti dostávali klopidogrel (nasyčovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, n=1752) alebo placebo (n=1739), v oboch skupinách s ASA (od 150 mg do 325 mg ako nasycovacia dávka, ďalej bola podávaná dávka od 75 do 162 mg/deň), fibrinolytikum a podľa vhodnosti heparín. Pacienti pokračovali v liečbe 30 dní. Primárny cieľový ukazovateľ bol výskyt kombinácie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt na angiograme pred prepustením z nemocnice alebo smrť alebo rekurentný IM pred koronárnou angiografiou. U pacientov, u ktorých sa nerobila angiografia bol primárny cieľový ukazovateľ smrť alebo rekurentný infarkt myokardu do 8. dňa alebo do prepustenia z nemocnice. Populácia pacientov zahŕňala 19,7% žien a 29,2 % pacientov \geq 65 rokov. Z celkového počtu 99,7% pacientov dostávalo fibrinolytiká (s fibrínovou špecificitou: 68,7%, bez fibrínovej špecificity: 31,1%), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokátory, 54,7% ACE inhibítory a 63% statíny.

Pätnásť percent (15,0%) pacientov v skupine s klopidogrelom a 21,7% v skupine s placebom dosiahlo primárny cieľový ukazovateľ, čo predstavuje 6,7% redukciu absolútneho rizika a 36% redukciu relatívneho rizika v prospech klopidogrelu (95% CI: 24,47%; $p < 0,001$), hlavne týkajúcej sa redukcie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt. Prínos bol konzistentný vo všetkých vopred definovaných podskupinách vrátane veku a pohlavia pacientov, lokalizácie infarktu, typu použitého fibrinolytika alebo heparínu.

2x2 faktoriálny dizajn štúdie COMMIT zahŕňal 45 852 pacientov so začiatkom príznakov suspektného IM do 24 hodín s vedľajšími EKG abnormalitami (napr. ST elevácia, ST depresia alebo blokáda ľavého ramienka). Pacienti užívali klopidogrel (75 mg/deň, n=22961) alebo placebo (n=22 891), v kombinácii s ASA (162 mg/deň), počas 28 dní alebo do prepustenia z nemocnice. Primárne cieľové ukazovatele boli smrť z akejkoľvek príčiny a prvý výskyt reinfarktu, náhla cievna mozgová príhoda alebo smrť. Populácia zahŕňala 27,8% žien, 58,4% pacientov \geq 60 rokov (26% \geq 70 rokov) a 54,5% pacientov, ktorí dostávali fibrinolytiká.

Klopidogrel významne redukoval relatívne riziko výskytu smrti z akejkoľvek príčiny o 7% ($p = 0,029$) a relatívne riziko výskytu kombinácie reinfarktu, náhlejšej cievnej mozgovej príhody alebo smrti o 9% ($p=0,002$), čo predstavuje absolútnu redukciu 0,5% a 0,9%. Tento prínos bol konzistentný v celom rozsahu veku, pohlavia a s fibrinolytikami alebo bez nich a bol pozorovaný už do 24 hodín.

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 metabolit (neaktívny) 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.

Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky klopidogrelu značeného ¹⁴C 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

Klopidogrel aktivuje niekoľko polymorfných enzýmov CYP450. 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 metabolizmus, kým alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za znížený metabolizmus. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za 85 % zredukovanej funkcie aliel u bielej rasy a 99 % u ázijskej rasy. K ďalším alelám, ktoré sa spájajú so zníženým metabolizmom patria CYP2C19*4, *5, *6, *7 a *8 ale tieto sa v celkovej populácii vyskytujú menej často. Uverejnené frekvencie pre časté fenotypy a genotypy CYP2C19 sú v nižšie uvedenej tabuľke.

Frekvencia fenotypu a genotypu CYP2C19

| | Frekvencia (%) | | |
|--|------------------------|------------------------|----------------------|
| | Bielá rasa (n=1356) | Čierna rasa (n=966) | Žltá rasa (n=573) |
| Extenzívny metabolizmus: CYP2C19*1/*1 | 74 | 66 | 38 |
| Intermediálny metabolizmus: CYP2C19*1/*2 alebo *1/*3 | 26 | 29 | 50 |
| Pomalý metabolizmus: CYP2C19*2/*2, *2/*3 alebo *3/*3 | 2 | 4 | 14 |

Doposiaľ bol vplyv genotypu CYP2C19 na farmakokinetiku aktívneho metabolitu klopidogrelu hodnotený u 227 osôb zo 7 publikovaných štúdií. Znížený CYP2C19 metabolizmus viedol k poklesu C_{max} a AUC aktívneho metabolitu o 30 – 50 % u intermediálnych a pomalých metabolizátorov po 300 mg alebo 600 mg nasycovacích dávkach a 75 mg udržiavacích dávkach. Nižšia expozícia aktívneho metabolitu má za následok menšiu inhibíciu krvných doštičiek alebo ich vyššiu reziduálnu reaktivitu. Znížené protidoštičkové odpovede na klopidogrel boli doposiaľ popísané pre intermediálne a pomalé metabolizátory v 21 hlásených štúdiách, ktoré zahŕňali 4520 osôb. V závislosti od metódy použitej na vyhodnotenie odpovede je relatívny rozdiel v protidoštičkovej odpovedi medzi jednotlivými skupinami genotypov naprieč štúdiami rôzny, ale zvyčajne je väčší ako 30 %.

Súvislosť medzi genotypom CYP2C19 a výsledkom liečby klopidogrelom bola vyhodnotená v 2 post hoc analýzach klinických štúdií (podštúdie CLARITY [n=465] a TRITON-TIMI 38 [n=1,477]) a v 5 kohortných štúdiách (celkovo n=6,489). V štúdiu CLARITY a v jednej z kohortných štúdií (n=765; Trenk) sa výskyt kardiovaskulárnych príhod súvisiaci s genotypom výrazne nelíšil. V štúdiu TRITON-TIMI 38 a v 3 kohortných štúdiách (n=3,513; Collet, Sibbing, Giusti) sa u pacientov so stavom

zhoršeného metabolizátora (kombinácia intermediálneho a pomalého) vyskytovali kardiovaskulárne príhody (smrť, infarkt myokardu a mŕtvica) alebo trombóza stentu vo vyššej miere v porovnaní s extenzívnymi metabolizátormi. V piatej kohortnej štúdií (n=2,208; Simon) sa pozoroval zvýšený výskyt príhod iba u pomalých metabolizátorov.

Farmakogenetické testy môžu identifikovať genotypy súvisiace s variabilitou aktivity CYP2C19.

Môžu existovať genetické alternatívy iných enzýmov CYP450 so schopnosťou ovplyvniť tvorbu aktívneho metabolitu klopidogrelu.

Osobitné skupiny populácie

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

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 pavianoch 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 pavianov 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:

Manitol (E421)
Makrogol 6000
Mikrokryštalická celulóza
Ricínový olej hydrogenovaný
Hydroxypropylcelulóza

Obal:

Hypromelóza (E464)
Laktóza
Trioktan glycerolu (E1518)
Oxid titaničitý (E171)
Oxid železitý červený (E172)

Filmotvorný povlak:

Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

4x1, 30x1 a 100x1 filmom obalených tabliet balených v hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou, v papierových škatuliach.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/464/015 – Papierová škatuľa so 4x1 filmom obalenými tabletami v hliníkových perforovaných jednodávkových blistroch

EU/1/08/464/016 – Papierová škatuľa s 30x1 filmom obalenými tabletami v hliníkových perforovaných jednodávkových blistroch

EU/1/08/464/017 – Papierová škatuľa so 100x1 filmom obalenými tabletami v hliníkových perforovaných jednodávkových blistroch

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16.júl 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Clopidogrel BMS 75 mg filmom obalené tablety

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Francúzsko

Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield Avenue, Fawdon
Newcastle-Upon-Tyne & Wear NE3 3TT
Veľká Británia

Sanofi Winthrop Industrie
6, Boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

Clopidogrel BMS 300 mg filmom obalené tablety

Sanofi Winthrop Industrie
1, route de la vierge,
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
France

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 OHLADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém farmakovigilancie

Počas toho, kým je liek na trhu a pred jeho uvedením na trh, musí držiteľ uviesť do praxe systém farmakovigilancie a zabezpečiť jeho funkčnosť tak, ako je to popísané vo verzii 2.0, ktorá bola predložená v Module 1.8.1. žiadosti o registráciu.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel BMS 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsíranu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj ricínový olej hydrogenovaný a laktózu. 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
50x1 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
7 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce pri teplote do 30°C. (pre PVC/PVDC/hliníkové blistre)

Alebo Žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie. (pre celohliníkové blistre)

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

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/464/001 14 tabliet
EU/1/08/464/002 14 tabliet
EU/1/08/464/003 28 tabliet
EU/1/08/464/004 28 tabliet
EU/1/08/464/005 30 tabliet
EU/1/08/464/006 30 tabliet
EU/1/08/464/007 50x1 tabliet
EU/1/08/464/008 50x1 tabliet
EU/1/08/464/009 84 tabliet
EU/1/08/464/010 84 tabliet
EU/1/08/464/011 90 tabliet
EU/1/08/464/012 90 tabliet
EU/1/08/464/013 100 tabliet
EU/1/08/464/014 100 tabliet
EU/1/08/464/018 7 tabliet
EU/1/08/464/019 7 tabliet

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 BMS 75 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
(škatuľky so 7, 14, 28 alebo s 84 tabletami)

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel BMS 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Kalendárne dni

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

1. týždeň

2. týždeň Len pre škatuľky s počtom tabliet 14, 28 a 84

3. týždeň Len pre škatuľky s počtom tabliet 28; 84

4. týždeň Len pre škatuľky s počtom tabliet 28; 84

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
blister/škatuľky s 30, 50x1, 90 alebo 100 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel BMS 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel BMS 300 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 300 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsíranu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

4x1 filmom obalené tablety
30x1 filmom obalených tabliet
100x1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/464/015 4x1 filmom obalené tablety
EU/1/08/464/016 30x1 filmom obalených tabliet
EU/1/08/464/017 100x1 filmom obalených tabliet

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 BMS 300 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH
ALEBO STRIPOCH**
blister/škatuľky so 4x1, 30x1 alebo 100x1 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel BMS 300 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG

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

PÍŠOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

CLOPIDOGREL BMS 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:

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

1. ČO JE CLOPIDOGREL BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Clopidogrel BMS patrí do skupiny liekov nazývaných antiagregačné lieky. Krvné doštičky sú veľmi malé častice v krvi, menšie ako červené alebo biele krvinky, ktoré sa počas zrážania krvi zhlukujú. Tomuto zhlukovaniu bránia antiagregačné lieky, ktoré znižujú možnosť vytvorenia krvnej zrazeniny (tento proces sa volá trombóza).

Clopidogrel BMS 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 BMS 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 alebo
- mali ste závažný typ bolesti na hrudníku, ktorý je známy ako „nestabilná angína pectoris“ alebo ste prekonali "infarkt myokardu" (srdcový záchvat). Na liečbu týchto ťažkostí môže Váš lekár zaviesť do upchatej alebo zúženej tepny stent na znovuoobnovenie účinného prietoku krvi. Váš lekár Vám má predpísať aj kyselinu acetylsalicylovú (látku, ktorá je súčasťou mnohých liekov a používa sa na zmiernenie bolesti a na zníženie teploty a tiež na predchádzanie tvorby krvných zrazenín).

2. SKÔR AKO UŽIJETE CLOPIDOGREL BMS

Neužívajte Clopidogrel BMS:

- Keď ste alergický (precitlivý) na klopidogrel alebo niektorú z ďalších zložiek obsiahnutú v Clopidogrele BMS.
- 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 svojim lekárom pred tým, než začnete užívať klopidogrel.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Clopidogrelu BMS:

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

- 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 nedokrvenia)
- keď užívate iné lieky (pozri "Užívanie iných liekov")
- keď trpíte poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Počas užívania Clopidogrelu BMS:

- Pred plánovaným chirurgickým zákrokom (aj zubným) povedzte Vášmu lekárovi, že užívate Clopidogrel BMS.
- Ihneď ako sa u Vás vyvinie zdravotný stav, 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 (žltáčka) (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, Vás 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.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v časti 4. Možné vedľajšie účinky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Klopidogrel nie je určený deťom a dospievajúcim.

Užívanie iných liekov:

Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok klopidogrelu a naopak.

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.

S klopidogrelom sa neodporúča súčasne užívať perorálne antikoagulanciá (lieky na zníženie zrážanlivosti krvi).

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa obvykle podávajú na zmiernenie bolesti a/alebo zápalov svalov a kĺbov a tiež v prípade, ak užívate heparín alebo iné lieky na zníženie zrážanlivosti krvi alebo keď užívate inhibítory protónovej pumpy (napr. omeprazol) na zažívacie ťažkosti.

Ak sa u Vás vyskytla závažná bolesť na hrudníku (nestabilná angína pectoris alebo srdcový záchvat), môžu Vám Clopidogrel BMS predpísať v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou. Je to 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 svojim lekárom.

Užívanie Clopidogrelu BMS s jedlom a nápojmi

Clopidogrel BMS sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas tehotenstva a v čase dojčenia je vhodnejšie neužívať tento liek.

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

Ak užívate Clopidogrel BMS, o dojčení dieťaťa sa poraďte so svojim lekárom.

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

Vedenie vozidla a obsluha strojov:

Klopidogrel neovplyvňuje Vašu schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Clopidogrelu BMS:

Clopidogrel BMS obsahuje laktózu. Ak Vám lekár povedal o Vašej neznášanlivosti k niektorým druhom cukrov (napr. laktóza), poraďte sa s Vaším lekárom ešte pred začiatkom liečby.

Clopidogrel BMS tiež obsahuje ricínový olej hydrogenovaný, ktorý môže spôsobiť zažívacie ťažkosti alebo hnačku.

3. AKO UŽÍVAŤ CLOPIDOGREL BMS

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

Ak ste mali ťažkú bolesť hrudi (nestabilná angína alebo srdcový infarkt), lekár Vám môže jedenkrát na začiatku liečby predpísať 300 mg Clopidogrelu BMS (jedna 300 mg tableta alebo štyri 75 mg tablety). Potom, zvyčajná dávka je jedna tableta 75 mg Clopidogrelu BMS denne, užitá perorálne s jedlom alebo bez jedla a každý deň v rovnakom čase.

Klopidogrel musíte užívať tak dlho ako Vám predpíše lekár.

Ak užijete viac Clopidogrelu BMS, ako máte:

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

Ak zabudnete užiť Clopidogrel BMS:

Ak zabudnete užiť dávku Clopidogrelu BMS, 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 dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú dávku.

V prípade balení so 7, 14, 28 a 84 tabletami, podľa kalendára vytlačeného na blistri si môžete skontrolovať, kedy ste užili poslednú tabletu klopidogrelu.

Ak prestanete užívať Clopidogrel BMS:

Nezastavujte liečbu s Clopidogrelom BMS sami od seba. Pred prerušením sa skontaktujte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDEAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Clopidogrel BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom, ak pocítite:

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

Najčastejším vedľajším účinkom (vyskytuje sa u 1 až 10 pacientov zo 100), **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 BMS 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 BMS).

Ďalšími vedľajšími účinkami, ktoré sa zaznamenali v súvislosti s klopidogrelom sú:

Časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100): hnačky, bolesti brucha, poruchy trávenia alebo pálenie záhy.

Menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1000): 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 (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 10 000): závrat.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10 000): 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, pľuzgier 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 BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte klopidogrel po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na blistri.

Pozrite sa prosím na podmienky uchovávania uvedené na škatuli.

Ak sa Clopidogrel BMS dodáva v PVC/PVDC/hliníkových blistroch, uchovávajte pri teplote do 30°C.

Ak sa Clopidogrel BMS dodáva v celohliníkových blistroch, tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte klopidogrel, keď spozorujete viditeľné znaky poškodenia.

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

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Clopidogrel BMS obsahuje

Liečivo je klopidogrel. Každá tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsíranu).

Ďalšie zložky sú manitol (E421), hydrogenovaný ricínový olej, mikrokryštalická celulóza, makrogol 6000, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza v jadre tablety a laktóza (mliečny cukor), hypromelóza (E464), glyceroltriacetát (E1518), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171) a karnaubský vosk v obale tablety.

Ako vyzerá Clopidogrel BMS a obsah balenia

Clopidogrel BMS 75 mg filmom obalené tablety sú okrúhle, bikonvexné, ružové, na jednej strane s vrytou číslicou "75" a na druhej strane s číslom "1171". Clopidogrel BMS sa dodáva v papierových skladačkách, ktoré obsahujú 7, 14, 28, 30, 84, 90 a 100 tabliet v PVC/PVDC/ blistroch alebo v celohliníkových blistroch alebo 50x1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových alebo celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Veľká Británia

Výrobca

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc Cedex, Francúzsko
a/alebo

Sanofi-Synthelabo Limited,
Edgefield Avenue, Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT, Veľká Británia
a/alebo

Sanofi Winthrop Industrie
6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Francúzsko

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

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT
Tel: +372 6827 400

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 750 21 85

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +370 5 2790 762

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v MM/YYYY.

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Clopidogrel BMS 300 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 lekárnik.
- 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:

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

1. ČO JE CLOPIDOGREL BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Clopidogrel BMS patrí do skupiny liekov nazývaných antiagregačné lieky. Krvné doštičky sú veľmi malé častice v krvi, menšie ako červené alebo biele krvinky, ktoré sa počas zrážania krvi zhlukujú. Tomuto zhlukovaniu bránia antiagregačné lieky, ktoré znižujú možnosť vytvorenia krvnej zrazeniny (tento proces sa volá trombóza).

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

Clopidogrel BMS 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 alebo
- mali ste závažný typ bolesti na hrudníku, ktorý je známy ako „nestabilná angína pectoris“ alebo ste prekonali "infarkt myokardu" (srdcový záchvat). Na liečbu týchto ťažkostí môže Váš lekár zaviesť do upchatej alebo zúženej tepny stent na znovuoobnovenie účinného prietoku krvi. Váš lekár Vám má predpísať aj kyselinu acetylsalicylovú (látku, ktorá je súčasťou mnohých liekov a používa sa na zmiernenie bolesti a na zníženie teploty a tiež na predchádzanie tvorby krvných zrazenín).

2. SKÔR AKO UŽIJETE CLOPIDOGREL BMS

Neužívajte Clopidogrel BMS:

- Keď ste alergický (precitlivený) na klopidogrel alebo niektorú z ďalších zložiek obsiahnutú v Clopidogrele BMS.
- 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 svojim lekárom pred tým, než začnete užívať klopidogrel.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Clopidogrelu BMS:

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

- 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 siedmich dňoch naplánovaný chirurgický zákrok (vrátane zubného)
- keď počas posledných siedmich dní vznikla vo Vašej mozgovej tepne zrazenina (mozgová príhoda vzniknutá na podklade nedokrvenia)
- keď užívate iné lieky (pozri "Užívanie iných liekov")
- keď trpíte poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Počas užívania Clopidogrelu BMS:

- Pred plánovaným chirurgickým zákrokom (aj zubným) povedzte Vášmu lekárovi, že užívate Clopidogrel BMS.
- Ihneď ako sa u Vás vyvinie zdravotný stav, 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 (žltáčka) (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 Vás 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.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v časti 4. Možné vedľajšie účinky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Klopidogrel nie je určený deťom a dospelým.

Užívanie iných liekov:

Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok klopidogrelu a naopak.

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.

S klopidogrelom sa neodporúča súčasne užívať perorálne antikoagulanty (lieky na zníženie zrážanlivosti krvi).

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa obvykle podávajú na zmiernenie bolesti a/alebo zápalov svalov a kĺbov a tiež v prípade, ak užívate heparín alebo iné lieky na zníženie zrážanlivosti krvi alebo keď užívate inhibítory protónovej pumpy (napr. omeprazol) na zažívacie ťažkosti.

Ak sa u Vás vyskytla závažná bolesť na hrudníku (nestabilná angína pectoris alebo srdcový záchvat), môžu Vám Clopidogrel BMS predpísať v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou. Je to 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 svojim lekárom.

Užívanie Clopidogrelu BMS s jedlom a nápojmi

Clopidogrel BMS sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas tehotenstva a v čase dojčenia je vhodnejšie neužívať tento liek.

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

Ak užívate Clopidogrel BMS, o dojčení dieťaťa sa poraďte so svojim lekárom.

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

Vedenie vozidla a obsluha strojov:

Clopidogrel neovplyvňuje Vašu schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Clopidogrelu BMS:

Clopidogrel BMS obsahuje laktózu. Ak Vám lekár povedal o Vašej neznášanlivosti k niektorým druhom cukrov (napr. laktóza), poraďte sa s Vaším lekárom ešte pred začiatkom liečby.

Clopidogrel BMS tiež obsahuje ricínový olej hydrogenovaný, ktorý môže spôsobiť zažívacie ťažkosti alebo hnačku.

3. AKO UŽÍVAŤ CLOPIDOGREL BMS

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

Ak ste mali ťažkú bolesť hrudi (nestabilná angína alebo srdcový infarkt), lekár Vám môže jedenkrát na začiatku liečby predpísať 300 mg Clopidogrelu BMS (jedna 300 mg tableta alebo štyri 75 mg tablety). Potom, zvyčajná dávka je jedna tableta 75 mg Clopidogrelu BMS denne, užitá perorálne s jedlom alebo bez jedla a každý deň v rovnakom čase.

Clopidogrel musíte užívať tak dlho ako Vám predpíše lekár.

Ak užijete viac Clopidogrelu BMS, ako máte:

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

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Clopidogrel BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom, ak pocítite:

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

Najčastejším vedľajším účinkom (vyskytuje sa u 1 až 10 pacientov zo 100), **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 BMS 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 BMS).

Ďalšími vedľajšími účinkami, ktoré sa zaznamenali v súvislosti s klopidogrelom sú:

Časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov zo 100): hnačky, bolesti brucha, poruchy trávenia alebo pálenie záhy

Menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 1000): 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 (vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 10 000): závrat.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10 000): 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 BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte klopidogrel po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na blistri.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte klopidogrel, keď spozorujete viditeľné znaky poškodenia.

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

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Clopidogrel BMS obsahuje

Liečivo je klopidogrel. Každá tableta obsahuje 300 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsíranu).

Ďalšie zložky sú manitol (E421), hydrogenovaný ricínový olej, mikrokryštalická celulóza, makrogol 6000, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza v jadre tablety a laktóza (mliečny cukor), hypromelóza (E464), glyceroltriacetát (E1518), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171) a karnaubský vosk v obale tablety.

Ako vyzerá Clopidogrel BMS a obsah balenia

Clopidogrel BMS 300 mg filmom obalené tablety sú podlhovasté, ružové, na jednej strane s vrytou číslicou "300" a na druhej strane s číslom "1332". Clopidogrel BMS sa dodáva sa v papierových skladačkách, ktoré obsahujú 4x1, 30x1, a 100x1 tabliet v hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Veľká Británia

Výrobca
Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc Cedex, Francúzsko

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

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT
Tel: +372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VÍSTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 750 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +370 5 2790 762

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v MM/YYYY.

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