

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Sandoz 75 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (vo forme besilátu).
Pomocné látky: každá tableta obsahuje 3,80 mg hydrogenovaného ricínového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Klopidogrel je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých:

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

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

- Dospelí a pacienti vo vyššom veku
Klopidogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg s jedlom alebo nalačno.
- 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 klopidoogrel alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Ťažké poškodenie pečene.
- Aktívne patologické krvácanie ako napríklad peptický vred alebo intrakraniálna hemorágia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy krvi a krvácania

Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických reakcií, musí sa ihneď zvážiť 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, klopidoogrel 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 klopidoogrelu 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 klopidoogrelu 7 dní pred zákrokom prerušiť. Pacienti musia informovať lekára a zubára o užívaní klopidoogrelu pred každým plánovaným chirurgickým zákrokom alebo pred tým, ako začnú užívať nový liek. Klopidoogrel 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 klopidoogrelom trvať dlhšie ako zvyčajne a že akékoľvek nezvyčajné krvácanie (miesto alebo doba trvania) sa musí hlásiť lekárovi.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

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

Nedávna ischemická cievna mozgová príhoda

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

Cytochróm P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Podľa údajov z literatúry sú pacienti s geneticky zníženou funkciou CYP2C19 vystavení menšiemu systémovému účinku aktívneho metabolitu klopidoogrelu 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 klopidoogrel 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 klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv inhibujúcich CYP2C19 (pre zoznam inhibítorov CYP2C19 pozri časť 4.5, pozri tiež časť 5.2).

Poruchy obličiek

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

Poruchy pečene

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

Pomocné látky

Clopidoogrel Sandoz obsahuje ricínový olej hydrogenovaný, ktorý môže spôsobiť žalúdočné ťažkosti a hnačku.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

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

NSAIDs: v klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch zvýšilo súčasné podávanie klopidoogrelu 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 klopidoogrel súčasne s NSAIDs vrátane Cox-2 inhibítorov musí podávať opatrne (pozri časť 4.4).

Iné súčasne podávané lieky:

Keďže sa klopidoogrel 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 klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Inhibítory protónovej pumpy (PPI):

V prierezovej („crossover“) klinickej štúdii sa podával klopido­gre­l (300 mg ako úvodná dávka, následne 75 mg/deň) sám a s omeprazolom (80 mg v rovnakom čase ako klopido­gre­l) počas piatich dní. Keď sa podával klopido­gre­l súčasne s omeprazolom, expozícia aktívneho metabolitu klopido­gre­lu sa znížila na 45 % (prvý deň) a na 40 % (piaty deň). Pri súčasnom podávaní klopido­gre­lu s omeprazolom sa znížila priemerná inhibícia krvného zrážania (IPA) 5 μ M ADP na 39 % (24 hodín) a na 21 % (piaty deň). V ďalšej štúdii sa ukázalo, že podávanie klopido­gre­lu a omeprazolu s 12 hodinovým rozdielom nezabránilo ich interakcii, ktorú vyvoláva inhibičný účinok omeprazolu na CYP2C19. Predpokladá sa, že esomeprazol vykazuje s klopido­gre­lom rovnakú interakciu.

Nekonzistentné údaje o klinických dôsledkoch tejto farmakokineticko (PK) / farmakodynamickej (PD) interakcie vo vzťahu k závažným kardiovaskulárnym príhodám boli hlásené aj z observačných aj z klinických štúdií. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému užívaniu omeprazolu alebo esomeprazolu (pozri časť 4.4). Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o farmakodynamickej interakcii klopido­gre­lu a ostatných inhibítorov protónovej pumpy.

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

Iné súčasne podávané lieky:

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

Súčasné podávanie fenobarbitalu alebo estrogénu farmakodynamické vlastnosti klopido­gre­lu významne neovplyvnilo.

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

Údaje zo štúdií na ľudských pečňových 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 Fertilita, 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 klopido­gre­lom 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

Skúsenosti z klinických štúdií:

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

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

V CAPRIE bola incidencia akéhokoľvek krvácania u pacientov liečených klopidogrelom alebo ASA 9,3 %. Klinicky závažné krvácanie sa pri klopidogrele vyskytlo u 1,4 % a pri ASA u 1,6 % pacientov. V nižšie zobrazenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie získané z klinických štúdií alebo zo spontánnych hlásení. Frekvencia ich výskytu je definovaná použitím nasledovných konvencií: časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia, leukopénia, eozinofília	Neutropénia, aj závažná	Trombotická trombocytopénická 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 (konjuktiválne, 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 (hemoptýza, pľúcna hemoragia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia	Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obštipácia, flatulancia	Retroperitoneálne krvácanie	Gastrointestinálne a retroperitoneálne krvácanie s fatálnym koncom, pankreatitída, kolitída (vrátane ulceróznej a lymfocytickej kolitídy), stomatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest				Akútne zlyhanie pečene, hepatitída, abnormálne hodnoty pečeneových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Modrina	Vyrážka, pruritus, krvácanie kože (purpura)		Bulózna dermatitída (toxická epidermálna nekrolýza Stevensov-Johnsonov syndróm, erythema multiforme), angioedém, erytematózna vyrážka, urtikária, ekzém, lichen planus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Muskulo-skeletálne krvácanie (hemartróza), artritída, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria		Glomerulonefritída, zvýšenie kreatinínu v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Krvácanie v mieste vpichu			Horúčka

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Predĺžený čas krvácania, pokles počtu neutrofilov, pokles počtu trombocytov		
----------------------------------	--	---	--	--

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po podaní klopidoogrelu môže viesť k predĺženiu času krvácania a následne ku komplikáciám z krvácania. Ak sa vyskytnú krvácania, musí sa zvažovať adekvátne liečba. Nie je známe žiadne antidotum voči farmakologickému účinku klopidoogrelu. Ak sa vyžaduje rýchla korekcia predĺženého času krvácania, môže účinok klopidoogrelu kompenzovať transfúzia trombocytov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Klopidoogrel je neaktívna forma, ktorej jeden z metabolitov je inhibítorom agregácie krvných doštičiek. Aby vznikol aktívny metabolit inhibujúci agregáciu krvných doštičiek, musí sa klopidoogrel metabolizovať enzýmami CYP450. Aktívny metabolit klopidoogrelu 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.

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

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

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

počas 2 rokov, [CI: 0 až 20]. Analýza celkovej úmrtnosti ako sekundárny ukazovateľ, neukázala výrazný rozdiel medzi klopidoogrelom (5,8 %) a ASA (6,0 %).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Klopidoogrel sa po jednorazovej a opakovanej dennej perorálnej dávke 75 mg rýchlo absorbuje. Priemerné vrcholové hladiny nezmeneného klopidoogrelu 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 klopidoogrelu v moči sa absorpcia odhaduje na viac ako 50%.

Distribúcia

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

Metabolizmus

Klopidoogrel sa extenzívne metabolizuje v pečeni. *In vitro* a *in vivo* sa klopidoogrel 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. Klopidoogrel sa najprv metabolizuje na prechodný metabolit 2-oxo-klopidoogrel. Následný metabolizmus prechodného metabolitu 2-oxo-klopidoogrelu vyúsťuje do vzniku aktívneho metabolitu, tiolového derivátu klopidoogrelu. *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 klopidoogrelu značeného ^{14}C bolo u ľudí približne 50% klopidoogrelu vylúčeného močom a približne 46% stolicou počas 120 hodín po podaní dávky. Po jednorazovej perorálnej 75 mg dávke je polčas klopidoogrelu približne 6 hodín. Po jednorazovom a opakovanom podaní bol eliminačný polčas hlavného cirkulujúceho (neaktívneho) metabolitu 8 hodín.

Farmakogenetika

Klopidoogrel aktivuje niekoľko polymorfných enzýmov CYP450. Pri tvorbe aktívneho metabolitu a prechodného metabolitu 2-oxo-klopidoogrelu sa vyžaduje CYP2C19. Farmakokinetika aktívneho metabolitu klopidoogrelu 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 (%)		
	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 klopidoogrelu 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 klopidoogrel 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 klopidoogrelom 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 štúdii (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 klopidoogrelu.

Osobitné skupiny populácie

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

Poškodenie funkcie obličiek

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidoogrelu 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 klopidoogrelu denne. Okrem toho bola klinická znášanlivosť u všetkých pacientov dobrá.

Poškodenie funkcie pečene

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidoogrelu 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 pečenné enzýmy zúčastnené na metabolizme. Pri terapeutickej dávke nebol u ľudí užívajúcich klopido[®]gel pozorovaný účinok na pečenné enzýmy.

Pri veľmi vysokých dávkach klopido[®]gelu sa u potkanov a paviánov vyskytli žalúdočné ťažkosti (gastritída, erózie a/alebo vomitus).

Nepreukázal sa karcinogénny účinok klopido[®]gelu 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 klopido[®]gelu bola testovaná v rôznych *in vitro* a *in vivo* štúdiách. Nepreukázala sa žiadna genotoxická aktivita.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Makrogol 6000

Mikrokryštalická celulóza (E460)

Krospovidón typu A

Hydrogenovaný ricínový olej

Obal:

Makrogol 6000

Etylcelulóza (E462)

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/09/547/001-007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

21/09/2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemecko

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

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

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

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém farmakovigilancie

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby systém dohľadu nad liekmi, popísaný vo verzii 3.0, uvedený v module 1.8.1. žiadosti o registráciu bol zavedený a funkčný pred aj po uvedení lieku na trh.

Plán riadenia rizika

Neaplikovateľné.

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

Periodické rozboru bezpečnosti lieku

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

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Sandoz 75 mg filmom obalené tablety
Klopidogrel

2. <LIEČIVO> <LIEČIVÁ>

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A <CESTA> <CESTY> PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/09/547/001-007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

Clopidogrel Sandoz 75 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Sandoz 75 mg filmom obalené tablety
Klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Acino Pharma GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Clopidogrel Sandoz 75 mg filmom obalené tablety

Klopidogrel

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

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

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

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

1. ČO JE CLOPIDOGREL SANDOZ A NA ČO SA POUŽÍVA

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

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

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

2. SKÔR AKO UŽIJETE CLOPIDOGREL SANDOZ

Neužívajte Clopidogrel Sandoz:

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

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

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Klopidogrelu Sandoz:

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

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

Počas užívania Clopidogrel Sandoz:

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

Deti a dospievajúci

Clopidogrel Sandoz nie je určený deťom a dospievajúcim.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok Clopidogrel Sandoz u a naopak.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate

- perorálne antikoagulanciá, čo sú lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
- nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa obvykle podávajú na zmiernenie bolesti a/alebo zápalov svalov a kĺbov,
- heparín alebo iné lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
- inhibitory protónovej pumpy (napr. omeprazol) na zažívacie ťažkosti,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacín alebo chloramfenikol, čo sú lieky na bakteriálne a plesňové infekcie,
- cimetidín, čo je liek na zažívacie ťažkosti,
- fluoxetín, fluvoxamín alebo moklobemid, čo sú lieky na liečbu depresie,
- karbamazepín alebo oxkarmazepín, čo sú lieky na liečbu niektorých foriem epilepsie,
- tiklopidín, iný antiagregačný liek.

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

Užívanie Klopidoogrelu Sandoz s jedlom a nápojmi

Clopidoogrel Sandoz 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 Klopidoogrelu Sandoz. Ak otehotníte počas užívania Klopidoogrelu Sandoz, okamžite sa poraďte so svojím lekárom, pretože počas tehotenstva sa užívanie klopidoogrelu neodporúča.

Ak užívate Clopidoogrel Sandoz, o dojčení dieťaťa sa poraďte so svojím lekárom.

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

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Clopidoogrel Sandoz neovplyvňuje Vašu schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Klopidoogrelu Sandoz:

Clopidoogrel Sandoz obsahuje ricínový olej hydrogenovaný, ktorý môže spôsobiť zažívacie ťažkosti alebo hnačku.

3. AKO UŽÍVAŤ CLOPIDOOGREL SANDOZ

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

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

Clopidoogrel Sandoz musíte užívať tak dlho ako Vám predpíše lekár.

Ak užijete viac Klopidoogrelu Sandoz, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Clopidoogrel Sandoz

Ak zabudnete užiť dávku Klopidoogrelu Sandoz 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.

Ak prestanete užívať Clopidoogrel Sandoz

Nezastavujte liečbu s Klopidoogrelom Sandoz sami od seba. Pred prerušením sa skontaktujte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

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

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

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

Okamžite sa skontaktujte so svojím 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 prejavovať pod kožou ako červené bodky, alebo bez neho a/alebo so zmätenosťou (pozri časť 2 „Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Klopidozrelu Sandoz“).
- opuch v ústach alebo poruchy kože, ako napr. vyrážky a svrbenie, pľuzgiere 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 klopidozrelu, 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 Klopidozrelu Sandoz 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 Klopidozrelu Sandoz“).

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s určitými frekvenciami, ktoré sú definované nasledovne:

- veľmi časté: postihujú viac ako 1 z 10 pacientov
- časté: postihujú 1 až 10 zo 100 pacientov
- menej časté: postihujú 1 až 10 z 1 000 pacientov
- zriedkavé: postihujú 1 až 10 z 10 000 pacientov
- veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 z 10 000 pacientov
- neznáme: frekvencia sa nedá stanoviť z dostupných údajov.

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

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

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

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

5. AKO UCHOVÁVAŤ CLOPIDOGREL SANDOZ

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

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

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

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

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Clopidogrel Sandoz obsahuje

Liečivo je klopidoogrel. Každá tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (ako besilát).

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety:

Makrogol 6000

Celulóza, mikrokryštalická (E460)

Krospovidón typu A

Ricínový olej, hydrogenovaný

Filmový obal:

Macrogol 6000

Etylcelulóza (E462)

Oxid titaničitý (E171)

Ako vyzerá Clopidogrel Sandoz a obsah balenia

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemecko

Výrobca

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemecko

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Mediaaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Deutschland
Tél/Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

България

Representative office Sandoz d.d.
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6
BG-1766 Sofia
Тел.: + 359 2 970 47 47

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tímár u. 20.
H-1034 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Jeseniova 30
CZ-13000 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
office.cz@sandoz.com

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street
MT-Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174
info@vjsalomone.com

Danmark

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

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

Sambrook Med SA
Καρτσιβάνη 6
Π.Φάληρο
GR-175 64 Πειραιας
Τηλ: + 30 210 8194 322
ldimomeleti@gerolymatos.gr

España

Sandoz Farmacéutica, SA
Avda. Osa Mayor, 4
E-28023 Aravaca (Madrid)
Tel. +34 917401280
sandoz.responde@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Germany
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

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

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 (0)53382000

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1-RO
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Ísland

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

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Ταχυδρομική Διεύθυνση: T.K. 53158 CY-3301
Λεμεσός
Διεύθυνση γραφείου: Γιλτίζ 31 CY-3042
Λεμεσός
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048, Riga
Tel: +371 67892006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

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