

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva 75 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 62,16 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetloružové až ružové, podlhovasté, filmom obalené tablety s označením „93“ na jednej strane a „7314“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sekundárna prevencia aterotrombotických príhod

Klopidogrel je indikovaný

- u dospelých 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 dospelých 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 pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárny zákrok (vrátane pacientov podstupujúcich zavedenie stentu) alebo u farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu.

U pacientov so stredným až vysokým rizikom tranzitórneho ischemického ataku (TIA) alebo s miernou ischemickou náhlou cievnu mozgovou príhodou (ischemic stroke; IS)

Klopidogrel je v kombinácii s ASA indikovaný u:

- dospelých pacientov so stredným až vysokým rizikom TIA (ABCD21 skóre ≥ 4) alebo s miernou IS (NIHSS2 ≤ 3) do 24 hodín od TIA alebo IS príhody.

Prevencia aterotrombotických a tromboembolických príhod pri atriálnej fibrilácii

U dospelých pacientov s atriálnou fibriláciou, u ktorých liečba antagonistami vitamínu K (VKA) nie je vhodná a majú minimálne jeden rizikový faktor cievnej príhody a nízke riziko krvácania, je klopidogrel indikovaný v kombinácii s ASA na prevenciu aterotrombotických a tromboembolických príhod vrátane náhlej cievnej mozgovej príhody.

¹ Vek, krvný tlak, klinické príznaky, čas trvania a diagnóza diabetes mellitus

² Stupnica náhlej cievnej mozgovej príhody Národného zdravotníckeho inštitútu

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

- Dospelí a starší pacienti
Klopidogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg
U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:
 - bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu):
liečba klopidogrelom má byť zahájená jednou nasycovacou dávkou 300 mg alebo 600 mg. Nasycovacia dávka 600 mg sa má zvážiť u pacientov vo veku < 75 rokov, ak je u nich plánovaná perkutánna koronárna intervencia (pozri časť 4.4). V liečbe klopidogrelom sa má pokračovať 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:
 - Pre farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu, klopidogrel sa má podávať ako jedna denná dávka 75 mg s počiatočnou nasycovacou dávkou 300 mg v kombinácii s ASA a s trombolitikami alebo bez nich. U liečených pacientov starších ako 75 rokov sa má liečba klopidogrelom zahájiť bez nasycovacej dávky. Kombinovaná liečba sa má začať čo najskôr, ako je to možné po vzniku príznakov a mala by pokračovať najmenej štyri týždne. Prínos kombinovanej liečby klopidogrelom a ASA dlhšej ako štyri týždne nebol pri tejto indikácii sledovaný (pozri časť 5.1).
 - Ak sa plánuje perkutánný koronárny zákrok (*percutaneous coronary intervention*, PCI):
 - Liečba klopidogrelom sa má začať nasycovacou dávkou 600 mg u pacientov podstupujúcich primárny PCI a u pacientov podstupujúcich PCI dlhšie ako 24 hodín po fibrinolytickej liečbe. U pacientov vo veku $\geq$ 75 rokov sa má LD 600 mg podávať opatrne (pozri časť 4.4).
 - Nasycovacia dávka klopidogrelu 300 mg sa má podať pacientom podstupujúcim PCI do 24 hodín po fibrinolytickej liečbe.
Liečba klopidogrelom má pokračovať v dávke 75 mg jedenkrát denne s ASA 75 mg – 100 mg denne. Kombinovaná liečba sa má začať čo najskôr po nástupe symptómov a má pokračovať až 12 mesiacov (pozri časť 5.1).

Dospelí pacienti so stredným až vysokým rizikom TIA alebo s miernou IS:

Dospelým pacientom so stredným až vysokým rizikom TIA (ABCD2 skóre $\geq$ 4) alebo s miernou IS (NIHSS $\leq$ 3) sa má podať nasycovacia dávka klopidogrelu 300 mg, po ktorej nasleduje klopidogrel 75 mg jedenkrát denne a ASA (75 mg - 100 mg jedenkrát denne). Liečba klopidogrelom a ASA sa má začať do 24 hodín od príhody a má pokračovať 21 dní s následnou jednorazovou antiagregačnou liečbou.

U pacientov s atriálnou fibriláciou sa klopidogrel má podávať v jednej dennej dávke 75 mg. S ASA (75 – 100 mg denne) sa má zahájiť liečba a následne podávať v kombinácii s klopidogrelom (pozri časť 5.1).

V prípade vynechania dávky:

- Počas nasledujúcich 12 hodín od zvyčajného času užívania dávky: pacienti majú užiť vynechanú dávku ihneď a nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase.
- Po uplynutí viac ako 12 hodín od zvyčajného času užívania dávky: pacienti majú užiť nasledujúcu dávku až vo zvyčajnom čase a neužívať dvojité dávky.

Špeciálne populácie

- *Starší pacienti*
Akútny koronárny syndróm bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo infarkt myokardu bez Q vlny):
 - U pacientov vo veku < 75 rokov sa môže zväziť nasycovacia dávka 600 mg, ak sa plánuje perkutánny koronárny zákrok (pozri časť 4.4).*Akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu:*
 - U farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu: u pacientov vo veku nad 75 rokov sa má začať liečba klopido-grelom bez nasycovacej dávky.*U pacientov podstupujúcich primárny PCI a u pacientov podstupujúcich PCI dlhšie ako 24 hodín po fibrinolytickej liečbe:*
 - U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sa má LD 600 mg podávať opatrne (pozri časť 4.4).
- *Pediatrická populácia*
Klopido-grel sa nemá používať u detí vzhľadom na účinnosť (pozri časť 5.1).
- *Porucha funkcie obličiek*
Skúsenosti s liečbou pacientov s poruchou funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 4.4).
- *Porucha funkcie pečene*
Skúsenosti s liečbou pacientov so stredne ťažkým ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu, sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Môže sa podávať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 2 alebo v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Aktívne patologické krvácanie, ako napríklad peptický vred alebo intrakraniálna hemorágia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvácanie a hematologické poruchy

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 o krvácaní (pozri časť 4.8). Podobne ako pri iných antiagregačných látkach, klopido-grel sa musí podávať s opatrnosťou pacientom 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 (NSAIDs) vrátane Cox-2 inhibítorov alebo selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), alebo silnými induktormi CYP2C19 alebo inými liekmi spojenými s rizikom krvácania, ako napr. pentoxifylín (pozri časť 4.5). Vzhľadom na zvýšené riziko krvácania sa trojitá antiagregačná liečba (klopido-grel + ASA + dipyridamol) neodporúča na sekundárnu prevenciu cievnej mozgovej príhody u pacientov s akútnou nekardioembolickou ischemickou cievnu mozgovou príhodou alebo TIA (pozri časť 4.5 a časť 4.8). 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 klopido-grelu 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 klopido-grelu 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 opatrnosťou pacientom s léziami a s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnemu alebo intraokulárnemu).

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

Podávanie 600 mg nasycovacej dávky klopidoogrelu sa neodporúča u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu a u pacientov vo veku ≥ 75 rokov pre zvýšené riziko krvácania u tejto populácie

Vzhľadom na obmedzené klinické údaje u pacientov vo veku ≥ 75 rokov so STEMI PCI a vzhľadom na zvýšené riziko krvácania, má lekár zvážiť použitie klopidoogrelu v nasycovacej dávke 600 mg po individuálnom zhodnotení rizika krvácania pacienta.

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.

Získaná hemofília

Po užití klopidoogrelu bola hlásená získaná hemofília. V prípadoch, keď je potvrdený ojedinelý výskyt predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT, activated Partial Thromboplastin Time) s krvácaním alebo bez krvácania, je nutné vziať do úvahy možnosť získanej hemofílie. Pacientov s potvrdenou diagnózou získanej hemofílie musí liečiť špecializovaný lekár a liečba klopidoogrelom sa musí ukončiť.

Nedávna ichemická cievna mozgová príhoda

- *Iniciácia liečby*
 - U pacientov s akútnou miernou IS alebo so stredným až vysokým rizikom TIA sa má duálna antiagregačná liečba (klopidoogrel a ASA) začať najneskôr do 24 hodín od začiatku príhody.
 - Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa prínosu-rizika krátkodobej duálnej antiagregačnej liečby u pacientov s akútnou miernou IS alebo so stredným až vysokým rizikom TIA, s anamnézou (netraumatického) intrakraniálneho krvácania.
 - U pacientov s inou ako miernou IS sa má monoterapia klopidoogrelom začať až po prvých 7 dňoch príhody.
- *Pacienti s inou ako miernou IS (NIHSS > 4)*

Vzhľadom na nedostatok údajov sa použitie duálnej antiagregačnej liečby neodporúča (pozri časť 4.1).
- *Pacienti s nedávnou miernou IS alebo so stredným až vysokým rizikom TIA s indikovaným alebo plánovaným zákrokom*

Nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by podporovali použitie duálnej antiagregačnej liečby u pacientov, ktorí majú indikovanú liečbu karotidovou endarterektómiou alebo intravaskulárnou trombektómiou, alebo u pacientov s plánovanou trombolytickou alebo antikoagulačnou terapiou. V týchto situáciách sa duálna antiagregačná liečba neodporúča.

Cytochróm P450 2C19 (CYP2C19)

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

Keďže sa klopido­grel me­ta­bo­lizuje na svoj aktívny me­ta­bo­lit čiastočne prostre­níctvom CYP2C19, predpokladá sa, že pou­žitie liečiv, ktoré in­hi­bu­jú ak­ti­vi­tu tohto en­zýmu bude mať za násle­dok zní­že­nie hladiny aktívneho me­ta­bo­litu klopido­gre­lu. Klinická závažnosť tejto interakcie je ne­ja­sná. Je potrebné zabrániť sú­čas­nému pou­ží­va­niu liekov silno alebo mierne in­hi­bu­jú­cich CYP2C19 (pre zoznam in­hi­bi­to­rov CYP2C19 pozri časť 4.5, pozri tiež časť 5.2).

Predpokladá sa, že pou­žitie liečiv in­du­ku­jú­cich ak­ti­vi­tu CYP2C19 vedie k zvýšeniu hladín aktívneho me­ta­bo­litu klopido­gre­lu a môže zvýšiť riziko krváca­nia. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť sú­čas­nému pou­ží­va­niu liečiv silno in­du­ku­jú­cich CYP2C19 (pozri časť 4.5).

Sub­stráty CYP2C8

Opatrnosť je potrebná u pa­ci­en­tov liečených sú­bežne klopido­gre­lom a liekmi, ktoré sú sub­strátmi CYP2C8 (pozri časť 4.5).

Skrížená reaktivita medzi tienopyridínmi

U pa­ci­en­tov sa musí zhodnotiť anamnéza hypersenzitivity na tienopyridíny (ako napr. klopido­grel, tiklopidín, prasugrel), pretože medzi tienopyridínmi bola hlásená skrížená reaktivita (pozri časť 4.8). Tienopyridíny môžu spôsobiť mierne až ťažké alergické reakcie ako je vyrážka, angioedém alebo skrížené hematologické reakcie ako je trombocytopenia a neutropénia. Pacienti, u ktorých sa alergická reakcia a/alebo hematologická reakcia na niektorý tienopyridín objavila už v minulosti, môžu mať zvýšené riziko vzniku rovnakej alebo odlišnej reakcie na iný tienopyridín. U pa­ci­en­tov so známou alergicou na tienopyridíny sa odporúča sledovať príznaky hypersenzitivity.

Porucha funkcie obličiek

Terapeutické skúsenosti s klopido­gre­lom u pa­ci­en­tov s poruchou funkcie obličiek sú ne­do­sta­točné. Týmto pa­ci­en­tom sa preto musí klopido­grel po­dá­vať opatrne (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

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

Pomocné látky

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky spojené s rizikom krváca­nia: vzhľadom na možný aditívny účinok existuje zvýšené riziko krváca­nia. Opatrnosť je potrebná pri sú­bežnom po­dá­vaní s liekmi spo­je­nými s rizikom krváca­nia (pozri časť 4.4).

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

Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa: pa­ci­en­tom, ktorí sú liečení in­hi­bi­to­rmi 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 počas jedného dňa nepredĺžilo 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 počas 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 agregácie trombocytov indukovanú klopidogrelom. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi klopidogrelom a heparínom, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom podávaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

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

NSAIDs : v klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch zvýšilo súčasné podávanie klopidogrelu a naproxenu okultné gastrointestinálne krvácanie. Vzhľadom na nedostatok štúdií zaoberajúcich sa interakciami s inými NSAIDs 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).

SSRI: Keďže SSRI ovplyvňujú aktiváciu doštičiek a zvyšujú riziko krvácania, musia sa SSRI súčasne s klopidogrelom podávať opatrne.

Iné súčasne podávané lieky:

Induktory CYP2C19

Keďže sa klopidogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré indukujú aktivitu tohto enzýmu, môže vyústiť do zvýšených hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu.

Rifampicín silno indukuje CYP2C19, výsledkom čoho je aj zvýšená hladina aktívneho metabolitu klopidogrelu aj inhibícia trombocytov, ktoré môžu viesť najmä k zvýšenému riziku krvácania. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno indukujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP2C19

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

K liečivám, ktoré sú silné alebo mierne CYP2C19 inhibítory, patria napríklad: omeprazol a ezomeprazol, fluvoxamín, fluoxetín, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidín, karbamazepín a efavirenz.

Inhibítory protónovej pumpy (PPI):

Podávanie omeprazolu 80 mg denne buď v rovnakom čase ako klopidogrel alebo s 12 hodinovým odstupom znížilo expozíciu aktívnemu metabolitu o 45% (nasycovacia dávka) a o 40% (udržiavacia

dávka). Tento pokles bol spojený so znížením inhibície agregácie trombocytov o 39% (nasycovacia dávka) a 21% (udržiavacia dávka). Predpokladá sa, že esomeprazol vykazuje s klopidoogrelom rovnakú interakciu.

Sú zaznamenané neúplné údaje o klinických dôsledkoch tejto farmakokinetickej (PK)/farmakodynamickej (PD) interakcie v zmysle výskytu závažnej kardiovaskulárnej príhody z observačných a klinických štúdií. Je potrebné zabrániť súčasnému používaniu omeprazolu alebo esomeprazolu (pozri časť 4.4).

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

Neexistuje dôkaz o tom, či iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako sú H₂ blokátory alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidoogrelu.

Zosilnená antiretrovirálna liečba (anti-retroviral therapy, ART):

HIV pacienti liečení zosilnenou antiretrovirálnou liečbou (ART), sú vystavení vysokému riziku vzniku cievnych príhod.

U HIV pacientov liečených s ritonavírom alebo kobicistátom zosilnenou ART bola pozorovaná signifikantne znížená inhibícia krvných doštičiek. Hoci klinický význam týchto zistení je neistý, zaznamenali sa spontánne hlásenia HIV infikovaných pacientov, liečených ritonavírom zosilnenou ART, u ktorých sa vyskytli reoklúzne príhody po deobštrukcii alebo trpeli trombotickými príhodami počas nasycovacej dávkovacej schémy klopidoogrelom. Pri súbežnom použití klopidoogrelu a ritonavíru môže byť znížená priemerná inhibícia krvných doštičiek. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu klopidoogrelu so zosilnenou ART.

Iné súčasne podávané lieky:

Uskutočnilo sa viacero klinických štúdií, v ktorých sa klopidoogrel podával súčasne s inými liekmi. Ich cieľom bolo zistiť možné farmakodynamické a farmakokinetické interakcie. Ak sa klopidoogrel 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 klopidoogrelu významne neovplyvnilo.

Farmakokinetika digoxínu alebo teofylínu sa pri súčasnom podávaní klopidoogrelu nezmenila. Antacidá neovplyvňujú rozsah absorpcie klopidoogrelu.

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

Lieky, ktoré sú substrátmi CYP2C8: U zdravých dobrovoľníkov preukázal klopidoogrel zvyšovanie expozície repaglinidu. *In vitro* štúdie preukázali, že glukuronidový metabolit klopidoogrelu spôsobuje zvyšovanie expozície repaglinidu inhibíciou CYP2C8. Vzhľadom na riziko zvýšených plazmatických koncentrácií je pri súbežnom podávaní klopidoogrelu a liekov, ktoré sa primárne vylučujú metabolizmom CYP2C8 (napr. repaglinid, paklitaxel), potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Odhliadnuc od uvedených informácií týkajúcich sa špecifických liekových interakcií, neboli vykonané štúdie zamerané na interakcie klopidoogrelu s niektorými liekmi, ktoré sa bežne podávajú pacientom s aterotrombotickým ochorením. Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií s klopidoogrelom súčasne však užívali rôznorodé lieky, ako napríklad diuretiká, betablokátory, ACEI, blokátory kalciových kanálov, liečivá na zníženie hladiny cholesterolu, koronárne vazodilatanciá, antidiabetiká (vrátane

inzulínu), antiepileptiká a antagonisty GPIIb/IIIa bez toho, aby sa objavili klinicky významné nežiaduce interakcie.

Tak ako pri iných perorálnych inhibítoroch P2Y₁₂, súbežné podávanie opioidných agonistov môže oddialiť a znížiť absorpciu klopidoogrelu, pravdepodobne z dôvodu spomaleného vyprázdňovania žalúdka. Klinický význam nie je známy. Je potrebné zvážiť použitie parenterálneho antiagregačného lieku u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom vyžadujúcich súbežné podávanie morfínu alebo iných opioidných agonistov.

Rosuvastatín: preukázalo sa, že klopidoogrel po podaní dávky 300 mg zvyšuje expozíciu rosuvastatínu 2-násobne (AUC) a 1,3-násobne (C_{max}) a po opakovanom podávaní dávky 75 mg zvyšuje u pacientov expozíciu rosuvastatínu 1,4-násobne (AUC) bez ovplyvnenia C_{max}.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku klopidoogrelu, preto sa v rámci bezpečnostných opatrení jeho užívanie počas tehotenstva neodporúča.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Dojčenie

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

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv klopidoogrelu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klopidoogrel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť pri užívaní klopidoogrelu bola sledovaná u viac ako 44 000 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, vrátane vyše 12 000 pacientov liečených 1 rok alebo dlhšie. V CAPRIE bola celková tolerancia klopidoogrelu 75 mg/deň podobná ako tolerancia ASA 325 mg/deň, a to bez ohľadu na vek, pohlavie a rasu. Klinicky významné nežiaduce účinky pozorované v štúdiách CAPRIE, CURE, CLARITY a COMMIT a ACTIVE-A sú uvedené ďalej. 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 klopidoogrelom alebo ASA 9,3 %. Incidencia klinicky závažného krvácania bola pri klopidoogrele podobná ako pri ASA.

V CURE v priebehu 7 dní po vykonaní koronárneho bypassu pacientom, ktorým bola zastavená liečba klopidoogrelom a ASA viac ako päť dní pred chirurgickým zákrokom, nedošlo k závažnému krvácaniu. U pacientov, ktorí pokračovali v liečbe v priebehu piatich dní pred vykonaním koronárneho bypassu, sa pri kombinácii klopidoogrel plus ASA počet prípadov závažného krvácania vyskytol v 9,6 % a pri placebe plus ASA v 6,3 %.

V CLARITY bolo celkove zvýšené krvácanie v skupine klopido-grel plus ASA oproti skupine placebo plus ASA. Výskyt závažného krvácania bol podobný medzi skupinami. Toto bolo konzistentné vo všetkých 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.

V ACTIVE-A bol výskyt závažného krvácania vyšší v skupine klopido-grel + ASA ako v skupine placebo + ASA (6,7% oproti 4,3%). Závažné krvácanie malo prevažne extrakraniálny pôvod v oboch skupinách (5,3% v skupine klopido-grel + ASA; 3,5% v skupine placebo + ASA), predovšetkým z gastrointestinálneho traktu (3,5% oproti 1,8%). V skupine klopido-grel + ASA bola prevaha intrakraniálneho krvácania v porovnaní so skupinou placebo + ASA (1,4% oproti 0,8%). Medzi skupinami sa nezaznamenal štatisticky významný rozdiel vo výskyte fatálneho krvácania (1,1% v skupine klopido-grel + ASA a 0,7% v skupine placebo + ASA) a hemoragickej náhlej cievnej mozgovej príhody (0,8% a 0,6%, v uvedenom poradí).

V štúdií TARDIS mali pacienti s nedávnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou, ktorí dostávali intenzívnu antiagregačnú liečbu tromi liekmi (ASA + klopido-grel + dipyridamol), väčšie krvácanie a krvácanie s väčšou závažnosťou v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali samotný klopido-grel alebo kombináciu ASA a dipyridamol (upravený všeobecný pomer šancí (odds ratio, OR) 2,54, 95 % CI 2,05-3,16, $p < 0,0001$).

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

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 ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme*
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia, leukopénia, eozinofília	Neutropénia, aj závažná	Trombotická trombocytopénická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopenia, agranulocytóza, ťažká trombocytopénia, získaná hemofília A, granulocytopenia, anémia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Kounisov syndróm (vazospastická alergická angína / alergický infarkt myokardu) v súvislosti s reakciou z precitlivenosti na klopido­gel*
Poruchy imunitného systému				Sérová choroba, anafylaktoidné reakcie, skrížená hypersenzitivita medzi tienopyridínmi (napr. tiklopidín, prasugrel) (pozri časť 4.4)*, inzulínový autoimunitný syndróm, ktorý môže viesť až k závažnej hypoglykémii, hlavne u pacientov s HLA DRA4 podtypom (ktorý sa frekventovanejšie vyskytuje u japonskej populácie)*
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s fatálnym koncom), bolesť hlavy, parestézia, závrat		Poruchy chute, ageúzia
Poruchy oka		Krvácanie oka (konjunktiválne, okulárne, sietnicové)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	

Poruchy ciev	Hematóm			Závažná hemorágia, hemorágia z pooperačných rán, vaskulitída, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemorágia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída, eozinofilná pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia	Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obštipácia, flatulencia	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, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP)), angioedém, syndróm liekovej hypersenzitivity, lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), erytematózná alebo exfoliatívna vyrážka, urtikária, ekzém, lichen planus

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Gynekomastia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Muskulo-skeletárne 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		

* Údaje týkajúce sa klopidoogrelu s frekvenciou výskytu „neznámou“.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

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 zvážiť adekvátna 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: B01AC04.

Mechanizmus účinku

Klopidoogrel je prodrug forma, ktorého metabolit je inhibítorom agregácie krvných doštičiek. Klopidoogrel musí byť metabolizovaný prostredníctvom enzýmov CYP450 pre tvorbu aktívneho metabolitu, ktorý inhibuje agregáciu krvných doštičiek. Aktívny metabolit klopidoogrelu selektívne inhibuje väzbu adenosín-difosfátu (ADP) na jeho receptory P2Y₁₂ na povrchu krvných doštičiek a následnú ADP-sprostredkovanú aktiváciu komplexu glykoproteínu GPIIb/IIIa, čím inhibuje agregáciu krvných doštičiek. Kvôli ireverzibilnému viazaniu sú krvné doštičky vystavené účinku ovplyvnené na zvyšok doby prežívania (približne 7-10 dní) a normálna funkcia krvných doštičiek sa obnoví rýchlosťou obnovy populácie krvných doštičiek. Agregácia krvných doštičiek indukovaná inými agonistami ako ADP je taktiež inhibovaná blokovaním ADP-indukovanej amplifikácie aktivácie krvných doštičiek.

Keďže aktívny metabolit je tvorený enzýmami CYP450, z ktorých niektoré sú polymorfné alebo sú inhibované inými liekmi, nie všetci pacienti budú mať primeranú inhibíciu funkcie krvných doštičiek.

Farmakodynamické účinky

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.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť klopidoogrelu sa sledovala v 7 dvojito zaslepených štúdiách zahŕňajúcich viac ako 100 000 pacientov: v štúdii CAPRIE sa klopidoogrel porovnával s ASA a v štúdiách CURE, CLARITY a COMMIT, CHANCE, POINT a ACTIVE-A sa klopidoogrel 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 štúdii 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 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 cieľový ukazovateľ: infarkt myokardu, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a smrť v dôsledku cievnych príčin). V „intention to treat“ analýze 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 cieľový 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.

Akútny koronárny syndróm

V štúdii CURE bolo zahrnutých 12 562 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu), ktorí sa dostavili k lekárovi do 24 hodín od vzniku posledného záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómov svedčiacich o ischémii. 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 (nasycovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, N = 6 259) alebo do skupiny užívajúcej placebo (N = 6 303), 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 primárny cieľový 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 z 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 kardiovaskulárných príhod (primárny cieľový ukazovateľ) sa v štúdií počas mesačných intervalov 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 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 cieľový 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: 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 2 172 pacientov (17 % z celkového počtu v štúdií 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 cieľový ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9 % RRR pre druhý združený primárny cieľový 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).

Infarkt myokardu s eleváciou segmentu ST

Bezpečnosť a účinnosť klopido­grelu bola sledovaná u pacientov s akútnym IM s eleváciou ST segmentu (STEMI) v 2 randomizovaných, placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách CLARITY, prospektívna analýza podskupiny CLARITY (CLARITY PCI) a COMMIT.

V štúdií CLARITY bolo zahrnutých 3 491 pacientov, ktorí sa dostavili k lekárovi do 12 hodín od vzniku infarktu myokardu s eleváciou ST a u ktorých sa plánovala trombolytická liečba. Pacienti dostávali klopido­grel (nasycovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, $n = 1\,752$)

alebo placebo (n = 1 739), v obidvoch 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 boli následne sledovaní 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 % betablokátory, 54,7 % ACE inhibítory a 63 % statíny.

Pätnásť percent (15,0 %) pacientov v skupine s klopidoogrelom 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 klopidoogrelu (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.

Analýza podskupiny **CLARITY PCI** zahŕňala 1 863 pacientov so STEMI podstupujúcich PCI. Pacienti, ktorí dostávali nasycovaciu dávku (*loading dose*, LD) klopidoogrelu 300 mg (n=933), mali významné zníženie výskytu kardiovaskulárnej smrti, IM alebo cievnej mozgovej príhody po PCI v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (n=930) (3,6 % s klopidoogrelom pred liečbou oproti 6,2 % s placebom, OR: 0,54; 95 % CI: 0,35-0,85; $p=0,008$). Pacienti, ktorí dostávali LD klopidoogrelu 300 mg, mali počas 30 dní po PCI významné zníženie výskytu kardiovaskulárnych úmrtí, IM alebo cievnej mozgovej príhody v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali placebo (7,5 % s klopidoogrelom pred liečbou oproti 12,0 % s placebom, OR: 0,59; 95 % CI: 0,43-0,81; $p=0,001$). Tento zložený koncový ukazovateľ pri hodnotení celkovej populácie štúdie CLARITY však nebol štatisticky významný ako sekundárny koncový ukazovateľ. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel vo výskyte veľkého alebo menšieho krvácania medzi oboma liečbami (2,0 % s klopidoogrelom pred liečbou oproti 1,9 % s placebom, $p > 0,99$). Nálezy tejto analýzy podporujú skoré použitie nasycovacej dávky klopidoogrelu pri STEMI a stratégiu rutínnej liečby klopidoogrelom u pacientov pred podstupením PCI.

2x2 faktoriálny dizajn štúdie COMMIT zahŕňal 45 852 pacientov, ktorí sa dostavili k lekárovi do 24 hodín od vzniku príznakov suspektného IM, na ktorý poukazoval aj abnormálny nález na EKG (t.j. ST elevácia, ST depresia alebo blokáda ľavého ramienka). Pacienti užívali klopidoogrel (75 mg/deň, n = 22 961) alebo placebo (n = 22 891), v kombinácii s ASA (162 mg/deň), počas 28 dní alebo do prepustenia z nemocnice. Združené 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.

Klopidoogrel 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, pri oboch pohlaviach a pri podávaní alebo nepodávaní fibrinolytík a bol pozorovaný už do 24 hodín.

Nasycovacia dávka 600 mg klopidoogrelu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom podstupujúcich PCI

CURRENT-OASIS-7 (*Optimálna dávka klopidoogrelu a Aspirínu na zníženie opakujúcich sa udalostí, Siedma organizácia na hodnotenie stratégií pri ischemických syndrómoch*)

Toto randomizované faktorové klinické skúšanie zahŕňalo 25 086 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (*acute coronary syndrome*, ACS) určeným na včasný PCI. Pacienti boli náhodne priradení buď k dvojitej dávke (600 mg v 1. deň, potom 150 mg v 2. – 7. deň, potom 75 mg denne) oproti štandardnej dávke (300 mg v 1. deň, potom 75 mg denne) klopidoogrelu a vysokej dávke (300–325 mg denne) oproti nízkej dávke (75–100 mg denne) ASA. 24 835 zaradených pacientov s ACS podstúpilo koronárnu angiografiu a 17 263 dostalo PCI. U 17 263 pacientov liečených PCI v porovnaní so

štandardnou dávkou, dvojité dávkou klopidoogrelu znížila mieru primárneho koncového ukazovateľa (3,9 % oproti 4,5 % upravená miera rizika (*hazard ratio*, HR = 0,86, 95 % CI 0,74 – 0,99, p = 0,039) a významne znížila trombózu stentu (1,6 % oproti 2,3 %, HR: 0,68; 95 % CI: 0,55 0,85; p = 0,001). Veľké krvácanie bolo častejšie pri dvojnásobnej dávke ako pri štandardnej dávke klopidoogrelu (1,6 % oproti 1,1 %, HR = 1,41, 95 % CI 1,09 - 1,83, p = 0,009). V tomto klinickom skúšaní nasycovacia dávka 600 mg klopidoogrelu preukázala konzistentnú účinnosť u pacientov vo veku ≥ 75 rokov a u pacientov vo veku < 75 rokov.

ARMYDA-6 MI (*Antiagregačná liečba na zníženie poškodenia myokardu počas angioplastiky - infarkt myokardu*)

Toto randomizované, prospektívne, medzinárodné, multicentrické klinické skúšanie hodnotilo liečbu LD 600 mg klopidoogrelu oproti LD 300 mg klopidoogrelu pri urgentnom PCI pri STEMI. Pacienti dostávali pred PCI LD 600 mg klopidoogrelu (n=103) alebo LD 300 mg klopidoogrelu (n=98), potom odo dňa po PCI až do 1 roka mali predpísanú dávku 75 mg/deň. Pacienti, ktorí dostávali LD 600 mg klopidoogrelu, mali významne zníženú veľkosť infarktu v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali LD 300 mg. Pri LD 600 mg po PCI bola trombolýza v prietoku MI < 3 stupňa menej častá (5,8 % oproti 16,3 %, p=0,031), pri prepustení mali zlepšenie LVEF ($52,1 \pm 9,5$ % oproti $48,8 \pm 11,3$ %, p=0,026) a vyskytlo sa menej 30-dňových závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (5,8 % oproti 15 %, p=0,049). Nepozorovalo sa žiadne zvýšenie krvácania alebo komplikácií v mieste vstupu (sekundárne koncové ukazovatele na 30. deň).

HORIZONS-AMI (*Harmonizácia výsledkov s revaskularizáciou a stentmi pri akútnom infarkte myokardu*)

Táto post-hoc analýza klinického skúšania sa vykonala s cieľom vyhodnotiť, či LD 600 mg klopidoogrelu poskytuje rýchlejšiu a väčšiu inhibíciu aktivácie krvných doštičiek. Analýza skúmala vplyv LD 600 mg v porovnaní s 300 mg na 30-dňové klinické výsledky u 3 311 pacientov z hlavného klinického skúšania (n=1 153; skupina LD 300 mg; n=2 158; skupina LD 600 mg) pred katetrizáciou srdca, po ktorej nasledovala dávka 75 mg/deň počas ≥ 6 mesiacov po prepustení. Výsledky preukázali významne nižšiu 30-dňovú neupravenú mieru úmrtnosti (1,9 % oproti 3,1 %, p=0,03), opakujúceho sa infarktu (1,3 % oproti 2,3 %, p=0,02) a definitívnej alebo pravdepodobnej trombózy stentu (1,7 % oproti 2,8 %, p=0,04) po LD 600 mg bez vyššej miery krvácania. Podľa analýzy viacerých premenných bola LD 600 mg nezávislým prediktorom nižších mier 30-dňových závažných nežiaducich srdcových udalostí (HR: 0,72 [95 % CI: 0,53–0,98], p=0,04). Miera veľkého krvácania (nesúvisiaca s CABG) bola 6,1 % v skupine s LD 600 mg a 9,4 % v skupine s LD 300 mg (p=0,0005). Miera menšieho krvácania bola 11,3 % v skupine s LD 600 mg a 13,8 % v skupine s LD 300 mg (p=0,03).

Dlhodobá liečba (12 mesiacov) klopidoogrelom u pacientov so STEMI po PCI

CREDO (*klopidoogrel na zníženie nežiaducich udalostí počas pozorovania*)

Toto randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie sa vykonalo v Spojených štátoch a v Kanade na hodnotenie prínosu dlhodobej liečby (12-mesačnej) klopidoogrelom po PCI. 2 116 pacientov bolo randomizovaných na podávanie LD 300 mg klopidoogrelu (n=1 053) alebo placebo (n=1 063) 3 až 24 hodín pred PCI. Všetci pacienti dostali aj 325 mg Aspirínu. Potom v oboch skupinách všetci pacienti dostávali klopidoogrel v dávke 75 mg/deň do 28. dňa. Od 29. dňa do 12. mesiacov dostávali pacienti v skupine s klopidoogrelom dávku 75 mg/deň klopidoogrelu a v kontrolnej skupine dostávali placebo. Obe skupiny dostávali ASA počas celej štúdie (81 až 325 mg/deň). Po 1 roku sa po klopidoogrele pozorovalo významné zníženie kombinovaného rizika úmrtia, IM alebo cievnej mozgovej príhody (26,9 % relatívne zníženie, 95 % CI: 3,9 % – 44,4 %; p=0,02; absolútne zníženie 3 %) v porovnaní s placebo. Po 1 roku sa nepozorovalo žiadne významné zvýšenie miery závažného krvácania (8,8 % po klopidoogrele oproti 6,7 % po placebe, p=0,07) alebo menšieho krvácania (5,3 % po klopidoogrele oproti 5,6 % po placebe, p=0,84). Hlavným nálezom tejto štúdie je, že pokračovanie liečby klopidoogrelom a ASA minimálne 1 rok vedie k štatisticky a klinicky významnému zníženiu veľkých trombotických udalostí.

EXCELLENT (*Účinnosť Xience/Promus verzus Cypher na zníženie neskorých strát po stentovaní*)

Toto prospektívne, otvorené, randomizované klinické skúšanie sa vykonalo v Kórei na hodnotenie, či

6-mesačná duálna antiagregačná liečba (dual antiplatelet therapy, DAPT) bude noninferiorna oproti 12-mesačnej DAPT po implantácii stentov uvoľňujúcich liečivo. Štúdia zahŕňala 1 443 pacientov podstupujúcich implantáciu, ktorí boli randomizovaní na 6-mesačný DAPT (ASA 100–200 mg/deň plus klopidoogrel 75 mg/deň počas 6 mesiacov a potom samotná ASA až do 12 mesiacov) alebo 12-mesačný DAPT (ASA 100–200 mg/deň plus klopidoogrel 75 mg/deň počas 12 mesiacov). Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel vo výskyte zlyhania cieľových ciev (kompozit srdcovej smrti, IM alebo revaskularizácie cieľovej cievy), čo bol primárny koncový ukazovateľ medzi 6-mesačnými a 12-mesačnými skupinami DAPT (HR: 1,14; 95 % CI: 0,70–1,86 p=0,60). Štúdia tiež nepreukázala žiadny významný rozdiel v bezpečnostnom koncovom ukazovateli (kompozit smrti, MI, cievnej mozgovej príhody, trombozy stentu alebo veľkého krvácania TIMI) medzi 6- a 12-mesiacmi v skupinách DAPT (HR: 1,15; 95 % CI: 0,64–2,06; p=0,64). Hlavným nálezom tejto štúdie bolo, že 6-mesačný DAPT bol noninferiorný oproti 12-mesačnému DAPT v riziku zlyhania cieľovej cievy.

Deeskalácia P2Y₁₂ inhibičných látok pri akútnom koronárnom syndróme

Prechod z účinnejšieho inhibítora receptora P2Y₁₂ na klopidoogrel v kombinácii s aspirínom, po akútnej fáze akútneho koronárneho syndrómu (ACS) bol vyhodnotený v dvoch randomizovaných štúdiách sponzorovaných skúšajúcimi (investigator-sponsored studies, ISS) – TOPIC a TROPICAL-ACS – s údajmi o klinických výsledkoch.

Klinický prínos sprostredkovaný účinnejšími P2Y₁₂ inhibítormi, tikagrelorom a prasugrelom, v ich pivotných štúdiách je spojený s významným poklesom opakujúcich sa ischemických príhod (vrátane akútnej a subakútnej trombozy stentu (ST), infarktu myokardu (MI) a urgentnej revaskularizácie). Aj keď pozitívny efekt na ischemiu bol konzistentný počas celého roka, vyšší pokles opakujúcej sa ischemie po ACS bol zaznamenaný počas počiatočných dní od začiatku liečby. Naopak, *post hoc* analýzy ukázali štatisticky významný nárast rizika krvácania u účinnejších P2Y₁₂ inhibítorov, ktorý sa prevažne vyskytuje počas udržiavacej fázy, po prvom mesiaci po ACS. TOPIC a TROPICAL-ACS boli navrhnuté tak, aby skúmali ako zmierniť krvácajúce príhody pri zachovaní účinnosti.

TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

Táto randomizovaná otvorená štúdia zahŕňala pacientov s ACS vyžadujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI). Pacientom, ktorí užívali aspirín a účinnejší P2Y₁₂ blokátor bez vedľajších účinkov, bola po jednom mesiaci zmenená liečba na fixnú dávku aspirínu a klopidoogrelu (deeskalovaná duálna antitrombocyetárna liečba/de-escalated dual antiplatelet therapy (DAPT)) alebo pokračovali v ich doterajšej liečbe (nezmenená DAPT).

Celkovo bolo analyzovaných 645 zo 646 pacientov s infarktom myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI) alebo s infarktom myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) alebo nestabilnou angínou pectoris (deeskalovaná DAPT (n=322), nezmenená DAPT (n=323)). Po roku bola vykonaná follow up štúdia u 316 pacientov (98,1%) deeskalovanej DAPT skupiny a 318 pacientov (98,5%) u nezmenenej DAPT skupiny. Medián vo follow up štúdií pre obe skupiny bol 359 dní. Charakteristiky študovanej kohorty boli podobné u oboch skupín.

Primárny ukazovateľ, zložený z kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice, urgentnej revaskularizácie a BARC (Bleeding Academic Research Consortium) krvácania ≥ 2 sa vyskytol po prvom roku po ACS u 43 pacientov (13,4%) v deeskalovanej DAPT skupine a u 85 pacientov (26,3%) v nezmenenej DAPT skupine (p < 0,01). Tento štatisticky významný rozdiel bol spôsobený hlavne menším počtom prípadov krvácania, bez rozdielu v ischemických ukazovateľoch (p=0,36), zatiaľ čo BARC ≥ 2 krvácanie sa vyskytlo menej frekventovane v deeskalovanej DAPT skupine (4,0%) v porovnaní s 14,9% v nezmenenej DAPT skupine (p < 0,01). Krvácajúce príhody, definované ako všetky BARC sa vyskytli u 30 pacientov (9,3%) v deeskalovanej DAPT skupine a u 76 pacientov (23,5%) v nezmenenej DAPT skupine (p < 0,01).

TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes)

Táto randomizovaná otvorená štúdia zahŕňala 2 610 biomarker pozitívnych ACS pacientov po úspešnej PCI. Pacienti boli náhodne rozdelení k podávaniu buď prasugrelu 5 alebo 10 mg/d (Dni 0 - 14) (n=1306) alebo prasugrelu 5 alebo 10 mg/d (Dni 0 - 7) a následne boli deeskalovaní na

klopidogrel 75 mg/d (Dni 8 - 14) (n=1304), v kombinácii s ASA (< 100 mg/deň). Na 14. deň bola testovaná funkcia trombocytov (platelet function testing (PFT)). Pacienti užívajúci iba prasugrel pokračovali v užívaní tohto lieku po dobu 11,5 mesiaca.

Deeskalovaní pacienti podstúpili test vysokej doštičkovej reaktivity (high platelet reactivity (HPR)). Ak bol HPR ≥ 46 jednotiek, pacienti boli eskalovaní späť na prasugrel 5 alebo 10 mg/d po dobu 11,5 mesiaca. Ak bol HPR < 46 jednotiek, pacienti pokračovali v liečbe klopidogrelom 75 mg/d po dobu 11,5 mesiaca. Teda, usmernené deeskalované rameno obsahovalo pacientov, ktorí užívali buď prasugrel (40%) alebo klopidogrel (60%). Všetci pacienti pokračovali s užívaním aspirínu a boli pozorovaní po dobu jedného roku.

Primárny ukazovateľ (kombinovaný výskyt CV smrti, MI, mŕtvice a BARC krvácanie stupňa ≥ 2 po 12 mesiacoch) preukázal neinferioritu. Deväťdesiatpäť pacientov (7%) v usmernenej deeskalovanej skupine a 118 pacientov (9%) v kontrolnej skupine (p neinferiority = 0,0004) mali príhodu. Usmernená deeskalácia nespôsobila nárast kombinovaného rizika ischemických príhod (2,5% v deeskalovanej skupine vs 3,2% v kontrolnej skupine, p neinferiority = 0,0115), ani v prípade kľúčového sekundárneho ukazovateľa BARC krvácania ≥ 2 (5%) u deeskalovanej skupiny vs 6% v kontrolnej skupine (p=0,23)). Kumulatívny výskyt všetkých príhod s krvácaním (BARC trieda 1 až 5) bol 9% (114 príhod) v usmernenej deeskalovanej skupine versus 11% (137 príhod) v kontrolnej skupine (p=0,14).

Duálna antiagregačná liečba (DAPT) pri akútnej miernej IS alebo stredne až vysoko rizikovitom TIA

DAPT v kombinácii s klopidogrelom a ASA ako preventívna liečba náhlejšej cievnej mozgovej príhody po akútnej miernej IS alebo stredne až vysoko rizikovitom TIA sa hodnotila v dvoch randomizovaných štúdiách sponzorovaných skúšajúcim (ISS) - CHANCE a POINT - s výslednými údajmi o klinickej bezpečnosti a účinnosti.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Táto randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, placebo kontrolovaná klinická štúdia zahŕňala 5 170 čínskych pacientov s akútnym TIA (ABCD2 skóre ≥ 4) alebo s akútnou miernou náhlou cievnu mozgovou príhodou (NIHSS ≤ 3). Pacienti v oboch skupinách dostávali v 1. deň nezaslepenú ASA (v dávke v rozmedzí od 75 do 300 mg, podľa uváženia ošetrojúceho lekára). Pacienti náhodne zaradení do skupiny klopidogrel - ASA dostávali nasycovaciu dávku 300 mg klopidogrelu v 1. deň, po ktorej nasledovala dávka 75 mg klopidogrelu denne od 2. až do 90. dňa a ASA v dávke 75 mg denne od 2. až do 21. dňa. Pacienti náhodne zaradení do skupiny s ASA dostávali placebo verziu klopidogrelu od 1. až do 90. dňa a ASA v dávke 75 mg denne od 2. až do 90. dňa.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola akákoľvek nová náhla cievna mozgová príhoda (ischemická alebo hemoragická) počas prvých 90 dní po akútnej miernej IS alebo vysoko rizikovitom TIA. V skupine klopidogrel - ASA sa vyskytla u 212 pacientov (8,2%) v porovnaní s 303 pacientmi (11,7%) v skupine s ASA (miera rizika [hazard ratio, HR], 0,68; 95% interval spoľahlivosti [confidence interval, CI], 0,57 až 0,81; P < 0,001). IS sa vyskytla u 204 pacientov (7,9%) v skupine klopidogrel - ASA v porovnaní s 295 (11,4%) v skupine s ASA (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 až 0,81; P < 0,001). Hemoragická náhla cievna mozgová príhoda sa vyskytla u 8 pacientov v každej z dvoch skupín štúdie (0,3% z každej skupiny). Mierne alebo závažné krvácanie sa vyskytlo u siedmych pacientov (0,3%) v skupine klopidogrel - ASA a u ôsmich (0,3%) v skupine s ASA (P = 0,73). Miera výskytu akýchkoľvek príhod s krvácaním bola 2,3% v skupine klopidogrel - ASA v porovnaní s 1,6% v skupine s ASA (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 až 2,10; P = 0,09).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Táto randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, placebo kontrolovaná klinická štúdia zahŕňala 4 881 medzinárodných pacientov s akútnym TIA (ABCD2 skóre ≥ 4) alebo s miernu náhlou cievnu mozgovou príhodou (NIHSS ≤ 3). Všetci pacienti v obidvoch skupinách dostávali nezaslepenú ASA v 1. až 90. deň (50 - 325 mg v závislosti od rozhodnutia ošetrojúceho lekára).

Pacienti náhodne zaradení do skupiny s klopidoogrelom dostali nasycovacu dávku 600 mg klopidoogrelu v 1. deň, po ktorej nasledovalo 75 mg klopidoogrelu denne od 2. až do 90. dňa. Pacienti náhodne zaradení do placebo skupiny dostávali placebo klopidoogrelu od 1. až do 90. dňa.

Primárny ukazovateľ účinnosti pozostával z veľkých ischemických príhod (IS, IM alebo úmrtie na ischemickú cievnu príhodu) v 90. deň. Vyskytli sa u 121 pacientov (5,0%) užívajúcich klopidoogrel plus ASA v porovnaní so 160 pacientmi (6,5%) užívajúcimi ASA samostatne (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 až 0,95; P = 0,02). Sekundárny ukazovateľ IS sa vyskytol u 112 pacientov (4,6%), ktorí užívali klopidoogrel plus ASA v porovnaní so 155 pacientmi (6,3%) užívajúcimi ASA samostatne (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 až 0,92; P = 0,01). Primárny ukazovateľ bezpečnosti veľkého krvácania sa objavil u 23 z 2 432 pacientov (0,9%) užívajúcich klopidoogrel plus ASA a u 10 pacientov z 2 449 (0,4%) užívajúcich ASA samostatne (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 až 4,87; P = 0,02). Slabé krvácanie sa objavilo u 40 pacientov (1,6%) užívajúcich klopidoogrel plus ASA a u 13 (0,5%) užívajúcich ASA samostatne (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 až 5,83; P < 0,001).

Analýza časového priebehu štúdií CHANCE a POINT

Pokiaľ ide o účinnosť, pokračovanie v DAPT dlhšie ako 21 dní neprinieslo žiadny prínos. Urobilo sa rozloženie časového priebehu veľkých ischemických príhod a veľkých krvácaní podľa zaradenia do liečebnej skupiny za účelom analýzy vplyvu krátkodobého časového priebehu DAPT.

Tabuľka 1- Rozloženie časového priebehu veľkých ischemických príhod a veľkých krvácaní podľa zaradenia do liečebnej skupiny v štúdií CHANCE a POINT

Ukazovatele v CHANCE a POINT	Zaradenie do liečebnej skupiny	Počet príhod			
		Celkovo	1. týždeň	2. týždeň	3. týždeň
Veľké ischemické príhody	ASA (n = 5 035)	458	330	36	21
	KLP+ASA (n = 5,016)	328	217	30	14
	Rozdiel	130	113	6	7
Veľké krvácanie	ASA (n = 5 035)	18	4	2	1
	KLP+ASA (n = 5 016)	30	10	4	2
	Rozdiel	-12	-6	-2	-1

Atriálna fibrilácia

Štúdia ACTIVE-W a ACTIVE-A, samostatné štúdie programu ACTIVE, zahŕňali pacientov s atriálnou fibriláciou (AF), ktorí mali minimálne jeden rizikový faktor cievnej príhody. Lekári zaradili pacientov na základe vstupných kritérií do štúdie ACTIVE-W, ak boli kandidátmi na liečbu antagonistami vitamínu K (VKA) (ako napr. warfarín). Do štúdie ACTIVE-A boli zaradení pacienti, ktorí nemohli dostať liečbu VKA, pretože neboli schopní alebo ochotní prijať liečbu.

Štúdia ACTIVE-W preukázala, že liečba antagonistami vitamínu K bola účinnejšia ako podávanie klopidoogrelu a ASA.

Štúdia ACTIVE-A (N = 7 554) bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia, ktorá porovnávala klopidoogrel 75 mg/deň + ASA (N = 3 772) s placebo + ASA (N = 3 782). Odporúčaná dávka ASA bola 75 až 100 mg/deň. Pacienti boli liečení po dobu 5 rokov.

Pacienti randomizovaní v programe ACTIVE mali dokumentovanú AF, t.j. buď permanentnú AF alebo najmenej 2 epizódy intermitentnej AF za posledných 6 mesiacov a mali minimálne jeden z nasledujúcich rizikových faktorov: vek ≥ 75 rokov alebo vek 55 až 74 rokov a buď diabetes mellitus vyžadujúci liečbu alebo dokumentovaný predchádzajúci IM alebo dokumentovanú ischemickú chorobu srdca; liečbu systémovej hypertenzie, predchádzajúcu náhlu cievnu mozgovú príhodu,

tranzitórny ischemický atak (TIA) alebo necerebrálnu systémovú embóliu, dysfunkciu ľavej komory s ejekčnou frakciou < 45%; dokumentované poruchy periférnych ciev. Priemerná hodnota CHADS2 bola 2,0 (rozpätie 0-6).

Hlavné vylučovacie kritériá boli dokumentovaná vredová choroba počas posledných 6 mesiacov, predchádzajúca intracerebrálna hemorágia, významná trombocytopenia (počet trombocytov < 50 x 10⁹/l); požiadavka na klopidoogrel alebo perorálne antikoagulačnú (OAC); alebo neznášanlivosť niektorej z týchto dvoch látok.

Sedemdesiattri percent (73%) pacientov zaradených do štúdie ACTIVE-A nemohlo užívať VKA vzhľadom na hodnotenie lekára pre neschopnosť splniť INR (International Normalised Ratio) monitoring, predispozíciu k pádu alebo zraneniu hlavy alebo mali špecifické riziko krvácania; v 26% prípadov bolo rozhodnutie lekára založené na pacientovej neochote užívať VKA.

41,8% pacientov tvorili ženy. Priemerný vek bol 71 rokov, 41,6% pacientov malo ≥ 75 rokov. Celkovo 23% pacientov užívalo antiarytmiká, 52,1% beta-blokátory, 54,6% ACE inhibítory a 25,4% statíny.

Počet pacientov, ktorí dosiahli primárny koncový ukazovateľ (čas do prvej náhlej cievnej mozgovej príhody, infarktu myokardu, necerebrálnej systémovej embólie alebo vaskulárnej smrti), bol 832 (22,1%) v skupine liečenej klopidoogrelom + ASA a 924 (24,4%) v skupine placebo + ASA (relatívne zníženie rizika o 11,1%, 95% CI z 2,4% až 19,1%; p=0,013), a to predovšetkým vzhľadom na výrazné zníženie výskytu náhlej cievnej mozgovej príhody. Náhla cievna mozgová príhoda sa vyskytla u 296 (7,8%) pacientov užívajúcich klopidoogrel + ASA a u 408 (10,8%) pacientov užívajúcich placebo + ASA (relatívne zníženie rizika, 28,4%; 95% CI, 16,8% až 38,3%; p=0,00001).

Pediatrická populácia

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

V randomizovanej, dvojito-zaslepanej, paralelnej štúdiu (CLARINET) sa 906 pediatrických pacientov (novorodencov a dojčiat) s cyanotickou vrodennou srdcovou chybou zmiernenou systémovo-plúcny arteriálnym skratom (BT shuntom) randomizovalo na pacientov užívajúcich 0,2 mg/kg klopidoogrelu (n=467) alebo placebo (n=439) súčasne so sprievodnou základnou liečbou až do operácie druhej fázy. Priemerná doba medzi chirurgickým vytvorením shuntu a prvým podaním lieku bola 20 dní. Približne 88 % pacientov užívalo súčasne kyselinu acetylsalicylovú ASA (v rozmedzí od 1 do 23 mg/kg/deň). Medzi skupinami sa nezaznamenal významný rozdiel, pokiaľ ide o kompozitný primárny koncový ukazovateľ smrti, trombózy shuntu alebo kardiologickej intervencie pred 120 dňom života po udalosti považovanej za trombotickú príhodu (89 [19,1%] zo skupiny užívajúcej klopidoogrel a 90 [20,5%] zo skupiny užívajúcej placebo) (pozri časť 4.2). Najčastejšie hlásený nežiaduci účinok v skupine s klopidoogrelom aj placebom bolo krvácanie; avšak výrazný rozdiel v miere krvácania sa medzi skupinami nezaznamenal. V nasledujúcom sledovaní dlhodobej bezpečnosti dostalo 26 pacientov so shuntom klopidoogrel vo veku jedného roku až do veku 18 mesiacov. Počas tohto dlhodobého sledovania nevznikli žiadne nové bezpečnostné obavy.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Klopidogrel sa po jednorazovej a opakovanej dennej perorálnej dávke 75 mg rýchlo absorbuje. Priemerné vrcholové hladiny nezmeneného klopidogrelu v plazme (približne 2,2-2,5 ng/ml po jednorazovej 75 mg perorálnej dávke) sa dosahujú približne za 45 minút po podaní. Na základe merania koncentrácie metabolitov klopidogrelu v moči sa absorpcia odhaduje na minimálne 50 %.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Klopidogrel sa extenzívne metabolizuje v pečeni. *In vitro* a *in vivo* sa klopidogrel metabolizuje dvoma hlavnými metabolickými cestami: jedna cesta je sprostredkovaná esterázami, ktorá vedie k hydrolýze na neaktívny derivát kyseliny karboxylovej (predstavuje 85% metabolitov cirkulujúcich v plazme) a druhá cesta prostredníctvom cytochrómu P450. Klopidogrel sa najskôr metabolizuje na prechodný metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následným metabolizmom prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vzniká aktívny metabolit, tiolový derivát klopidogrelu. Aktívny metabolit je tvorený prevažne pomocou CYP2C19 s účasťou niekoľkých ďalších enzýmov CYP vrátane CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Aktívny tiolový metabolit, ktorý bol izolovaný *in vitro*, sa rýchlo a ireverzibilne viaže na receptory krvných doštičiek a tak inhibuje agregáciu krvných doštičiek.

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

Eliminácia

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

Farmakogenetika

CYP2C19 je zahrnutý do tvorby aktívneho metabolitu a prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu. Farmakokinetika a účinok aktívneho metabolitu klopidogrelu na krvné doštičky, zisťované *ex vivo* skúškami agregácie krvných doštičiek, sa líšia podľa genotypu CYP2C19.

Alela CYP2C19*1 je zodpovedná za metabolizmus, kým alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú nefunkčné. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za väčšinu zredukovanej funkcie alieli u pomalých metabolizérov bielej rasy (85%) a ázijskej rasy (99%). Iné alely, ktoré sú spojené so zníženým alebo žiadnym metabolizmom sa vyskytujú menej často a zahŕňajú CYP2C19*4, *5, *6, *7 a *8. Pomalý metabolizér vlastní dva typy alieli so zníženou funkciou podľa uvedeného vyššie. Publikované frekvencie pre genotypy pomalých CYP2C19 metabolizérov sú približne 2% pre bielu rasu, 4% pre čiernu rasu a 14% pre Číňanov. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

V skríženej („crossover“) klinickej štúdii sa hodnotila farmakokinetická a antiagregačná odpoveď u 40 zdravých dobrovoľníkov, rozdelených do 4 skupín po 10 dobrovoľníkov podľa CYP2C19 metabolizmu (ultraráchly, extenzívny, intermediálny a pomalý), ktorým sa podával klopidogrel 300 mg ako úvodná dávka, následne 75 mg/deň a 600 mg ako úvodná dávka, následne 150 mg/deň počas 5 dní (ustálený stav). Žiadne významné rozdiely neboli zaznamenané v expozícii aktívnemu metabolitu a priemernej inhibícii krvného zrážania (mean inhibition of platelet aggregation - IPA) medzi ultraráchlymi, extenzívnymi a intermediálnymi metabolizérmi. Expozícia aktívnemu metabolitu klopidogrelu sa znížila o 63-71% u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi. Po

dávkovacím režimom 300 mg/75 mg sa u pomalých metabolizérov s priemernou IPA (5 μ M ADP) znížila antiagregačná odpoveď na 24% (24 hodín) a na 37% (piaty deň) v porovnaní s IPA u extenzívnych metabolizérov na 39% (24 hodín) a na 58% (piaty deň) a u intermediálnych metabolizérov na 37% (24 hodín) a na 60% (piaty deň). Pri dávkovacím režime 600 mg/150 mg bola u pomalých metabolizérov expozícia aktívnemu metabolitu vyššia ako pri dávkovacím režime 300 mg/75 mg. Okrem toho, IPA bola 32% (24 hodín) a 61% (piaty deň), čo je vyššie ako u pomalých metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg a bola rovnaká ako u ostatných skupín CYP2C19 metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg. Vhodný dávkovací režim pre túto populáciu pacientov zatiaľ nebol potvrdený výsledkami klinických štúdií.

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

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

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

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

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

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

Osobitné skupiny populácie

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

Porucha funkcie obličiek

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidoogrelu denne u pacientov so závažným ochorením obličiek (klírens kreatinínu od 5 do 15 ml/min) bola inhibícia ADP-indukovanej agregácie trombocytov bola 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.

Porucha funkcie pečene

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

Rasa

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza (E463)
krospovidón (typ A)
hydrogenovaný rastlinný olej
nátriumlaurylsulfát

Filmový obal:

monohydrát laktózy
hydroxypropylmetylcelulóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 4000
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Perforované snímateľné blistre (hliník-hliník) s jednotlivými dávkami, perforované blistre (hliník-hliník) s s jednotlivými dávkami a HDPE fľaše s polypropylénovým uzáverom alebo polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi a silikagélovým vysúšadlom.

Perforované snímateľné blistre obsahujú 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 filmom obalených tabliet.

Perforované blistre obsahujú 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 filmom obalených tabliet.

Fľaše obsahujú 30 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Kalendárne balenie - perforované blistre (hliník/hliník) obsahujúce 28 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/540/001	14x1 filmom obalených tabliet v perforovaných snímateľných blistroch s jednotlivými dávkami z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/002	28x1 filmom obalených tabliet v perforovaných snímateľných blistroch s jednotlivými dávkami z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/003	30x1 filmom obalených tabliet v perforovaných snímateľných blistroch s jednotlivými dávkami z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/004	50x1 filmom obalených tabliet v perforovaných snímateľných blistroch s jednotlivými dávkami z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/005	84x1 filmom obalených tabliet v perforovaných snímateľných blistroch s jednotlivými dávkami z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/006	90x1 filmom obalených tabliet v perforovaných snímateľných blistroch s jednotlivými dávkami z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/007	100x1 filmom obalených tabliet v perforovaných snímateľných blistroch s jednotlivými dávkami z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/008	30 filmom obalených tabliet v HDPE fľaši
EU/1/09/540/009	100 filmom obalených tabliet v HDPE fľaši
EU/1/09/540/010	14x1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/011	28x1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch z hliníka - hliníka v škatuli

EU/1/09/540/012	30x1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/013	50x1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/014	84x1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/015	90x1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/016	100x1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch z hliníka - hliníka v škatuli
EU/1/09/540/017	28x1 filmom obalených tabliet v blistroch s jednotlivými dávkami z hliníka-hliníka v škatuli –kalendárne balenie

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júl 2009.

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. mája 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{DD. mesiac RRRR}>

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Nemecko

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulharsko

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

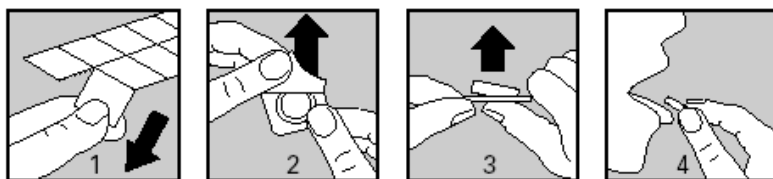
Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 x 1 filmom obalených tabliet
28 x 1 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalených tabliet
50 x 1 filmom obalených tabliet
84 x 1 filmom obalených tabliet
90 x 1 filmom obalených tabliet
100 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.



1. Oddel'te jeden samostatný blister od zvyšku pásu jemným odtrhnutím v miestach perforácie.
2. Opatrne stiahnite fóliu.
3. Vytlačte tabletu.
4. Vložte tabletu do úst a prehltajte ju spolu s vodou alebo inou tekutinou.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/09/540/001	14x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/002	28x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/003	30x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/004	50x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/005	84x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/006	90x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/007	100x1 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Clpidogrel Teva 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 filmom obalených tabliet)

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel Teva 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14x1 filmom obalených tabliet
28x1 filmom obalených tabliet
30x1 filmom obalených tabliet
50x1 filmom obalených tabliet
84x1 filmom obalených tabliet
90x1 filmom obalených tabliet
100x1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/09/540/010	14x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/011	28x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/012	30x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/013	50x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/014	84x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/015	90x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/016	100x1 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/017	28x1 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Clopidogrel Teva 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 filmom obalených tabliet)

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

KALENDÁRNY BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Kalendárne dni:

Po

Ut

St

Št

Pi

So

Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel Teva 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/09/540/008	30 filmom obalených tabliet
EU/1/09/540/009	100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Clopidogrel Teva 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK Fľaše (30 alebo 100 filmom obalených tabliet)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Clopidogrel Teva 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Clopidogrel Teva 75 mg filmom obalené tablety klopidogrel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- 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 iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Clopidogrel Teva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Clopidogrel Teva
3. Ako užívať Clopidogrel Teva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Clopidogrel Teva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Clopidogrel Teva a na čo sa používa

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

Clopidogrel Teva sa používa u dospelých na predchádzanie vzniku krvných zrazenín (trombus), ktoré sa formujú v skôrnatených 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 Teva vám bol predpísaný ako ochrana pred vytvorením krvných zrazenín a na zníženie rizika výskytu nasledujúcich závažných príhod, pretože:

- máte skôrnatené cievy (tiež známe ako ateroskleróza) a
- prekonal 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 prekonal „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 môže 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).
- sa u vás vyskytli príznaky náhlej cievnej mozgovej príhody, ktoré ustúpili v krátkom časovom období (tiež známe ako prechodný ischemický záchvat) alebo mierna náhla ischemická cievna mozgová príhoda. Lekár vám môže v priebehu prvých 24 hodín podať kyselinu acetylsalicylovú.
- máte nepravidelný srdcový tep, čo je stav, ktorý sa nazýva „atriálna fibrilácia“ a nemôžete užívať lieky známe ako „perorálne antikoagulanty“ (antagonisty vitamínu K), ktoré zabráňujú tvorbe nových krvných zrazenín alebo zabráňujú rastu už existujúcich krvných zrazenín. Musia vám povedať, že pri tomto ochorení sú perorálne antikoagulanty účinnejšie ako kyselina acetylsalicylová alebo kombinované použitie Clopidogrelu Teva a kyseliny acetylsalicylovej.

Váš lekár vám má predpísať Clopidogrel Teva a kyselinu acetylsalicylovú vtedy, ak nemôžete užívať „perorálne antikoagulantia“ a nemáte riziko závažného krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Clopidogrel Teva

Neužívajte Clopidogrel Teva

- ak ste alergický (precitlivенý) na klopidoгrel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak trpíte na choroby momentálne spôsobujúce krvácanie, napríklad ak máte žalúdočné vredy alebo krvácanie do mozgu.
- ak máte závažné ochorenie 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 Clopidogrel Teva.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Clopidogrel Teva, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte riziko krvácania, ako napríklad ochorenia pri ktorých je vyššie riziko vnútorného krvácania (napríklad žalúdočné vredy),
 - ak máte ochorenia krvi, ktoré zvyšujú náchylnosť k vnútornému krvácaniu (krvácanie do tkanív, orgánov alebo kĺbov vášho tela),
 - ak ste nedávno boli vážne zranení,
 - ak ste nedávno podstúpili chirurgický zákrok (vrátane zubného),
 - ak máte v najbližších siedmich dňoch naplánovaný chirurgický zákrok (vrátane zubného),
- ak počas posledných siedmich dní vznikla vo vašej mozgovej tepne zrazenina (mozgová príhoda vzniknutá na podklade nedokrvenia),
- ak máte ochorenie pečene alebo obličiek,
- ak ste mali alergiu alebo reakciu na akýkoľvek liek užívaný na liečbu vášho ochorenia.
- ak ste mali v minulosti krvácanie do mozgu, ktoré nebolo spôsobené úrazom.

Počas užívania Clopidogrelu Teva:

- Musíte oznámiť svojmu lekárovi, ak je u vás naplánovaný chirurgický zákrok (aj zubný).
- Svojmu lekárovi musíte taktiež ihneď oznámiť, ak u vás vyvinie zdravotný stav (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 (žltáčka) (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- Ak sa porežete alebo inak poraníte, zastavenie krvácania môže trvať trochu dlhšie ako zvyčajne. Súvisí to so spôsobom, akým váš liek účinkuje, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Drobné porezanie alebo poranenie, napr. porezanie sa pri holení, vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Ak sa však kvôli krvácaniu znepokojujete, ihneď sa musíte skontaktovať so svojim lekárom (pozrite časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- Váš lekár Vám môže nariadiť vyšetrenie krvi.

Deti a dospievajúci

Nepodávajúte tento liek deťom, pretože u nich neúčinkuje.

Iné lieky a Clopidogrel Teva

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok Clopidogrelu Teva a naopak.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate

- lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania, ako napríklad:
 - o perorálne antikoagulantia, čo sú lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,

- o nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa obvykle podávajú na zmiernenie bolesti a/alebo zápalov svalov a kĺbov,
- o heparín, alebo iné injekčne podávané lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
- o tiklopidín alebo iné antiagregačné lieky,
- o selektívny inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (vrátane, nie však výlučne, fluoxetínu alebo fluvoxamínu), lieky zvyčajne používané na liečbu depresie,
- o rifampicín (používaný na liečbu závažných infekcií),
- omeprazol alebo esomeprazol, lieky na zažívacie ťažkosti,
- flukonazol alebo vorikonazol, lieky na plesňové infekcie,
- efavirenz alebo iné antiretrovirálne lieky (používané na liečbu HIV infekcií),
- karbamazepín, liek na liečbu niektorých foriem epilepsie,
- moklobemid, liek na liečbu depresie,
- repaglinid, liek na liečbu cukrovky,
- paklitaxel, liek na liečbu rakoviny,
- opioidy: ak ste liečený klopidoogrelom, informujte o tom svojho lekára predtým, ako vám bude predpísaný akýkoľvek opioid (používaný na liečbu silnej bolesti),
- rosuvastatín (používaný na zníženie hladiny cholesterolu).

Ak sa u vás vyskytla závažná bolesť na hrudníku (nestabilná angína pectoris alebo srdcový záchvat), prechodný ischemický záchvat alebo mierna náhla ischemická cievna mozgová príhoda, môžu vám Clopidogrel Teva 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 svojím lekárom.

Clopidogrel Teva a jedlo a nápoje

Clopidogrel Teva môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas tehotenstva je vhodnejšie neužívať tento liek.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak otehotníte počas užívania Clopidogrelu Teva, okamžite sa poraďte so svojím lekárom, pretože počas tehotenstva sa užívanie klopidoogrelu neodporúča.

Liek sa nesmie užívať v období dojčenia.

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Clopidogrel Teva ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Clopidogrel Teva obsahuje laktózu.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Clopidogrel Teva obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Clopidogrel Teva

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka, vrátane pacientov so stavom nazývaným „atriálna fibrilácia“ (nepravidelný srdcový tep), je jedna 75 mg tableta Clopidogrelu Teva denne užitá perorálne (ústami) s jedlom alebo bez jedla a každý deň v rovnakom čase.

Ak ste mali ťažkú bolesť na hrudi (nestabilná angína alebo srdcový infarkt), lekár vám môže jedenkrát na začiatku liečby predpísať 300 mg alebo 600 mg Clopidogrelu Teva (jedna alebo dve 300 mg tablety alebo štyri alebo osem 75 mg tabliet). Potom, odporúčaná dávka je jedna tableta 75 mg Clopidogrelu Teva denne, užitá ako je opísané vyššie.

Ak sa u vás vyskytli príznaky náhlej cievnej mozgovej príhody, ktoré ustúpili v krátkom časovom období (tiež známe ako prechodný ischemický záchvat) alebo mierna náhla ischemická cievna mozgová príhoda lekár vám môže jedenkrát na začiatku liečby predpísať 300 mg Clopidogrelu Teva (štyri 75 mg tablety). Potom je odporúčaná dávka jedna tableta 75 mg Clopidogrelu Teva denne, užitá ako je opísané vyššie, s kyselinou acetylsalicylovou po dobu 3 týždňov. Následne má lekár predpísať buď samotný Clopidogrel Teva alebo samotnú kyselinu acetylsalicylovú.

Clopidogrel Teva musíte užívať tak dlho, ako vám predpíše lekár.

Ak užijete viac Clopidogrelu Teva, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Clopidogrel Teva

Ak zabudnete užiť dávku Clopidogrelu Teva, 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 dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

V prípade veľkosti balenia 28x1 tabliet, podľa kalendára vytlačeného na blistri si môžete skontrolovať, kedy ste užili poslednú tabletu Clopidogrelu Teva.

Ak prestanete užívať Clopidogrel Teva

Neukončujte liečbu bez rozhodnutia vášho lekára. Pred prerušením sa skontaktujte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

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

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek 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 pečienkových 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 „Upozornenia a opatrenia“).

- opuch v ústach alebo poruchy kože, ako napr. vyrážky a svrbenie, pľuzgiere na koži. Tieto môžu byť príznakom alergickej reakcie.

Najčastejším vedľajším účinkom, ktorý sa udáva v súvislosti s užívaním Clopidogrelu Teva je krvácanie. Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdka alebo čriev, ako modriny, podliatiny (nezvyčajné krvácanie alebo podliatiny pod kožou), krvácanie z nosa alebo krv v moči. V malom počte prípadov bolo hlásené aj krvácanie do oka, vnútrolebečné krvácanie, vnútrobrušné krvácanie, krvácanie do pľúc a do kĺbov.

Ak pri užívaní Clopidogrelu Teva dlhšiu dobu krvácate

Ak sa porežete alebo inak poraníte, 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 napríklad porezanie, poranenie pri holení, vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak máte akékoľvek pochybnosti, musíte okamžite kontaktovať vášho lekára (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 ľudí):

Hnačky, bolesti brucha, poruchy trávenia alebo pálenie záhy.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 zo 100 ľudí):

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 (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 1 000 ľudí):

Závrat, zväčšenie prsných žliaz u mužov.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 000 ľudí):

Žltáčka, ťažká bolesť brucha spojená s bolesťou chrbta alebo bez nej, horúčka, ťažkosti s dýchaním niekedy spojené s kašľom, generalizované alergické reakcie (napr. pocit celkového návalu horúčavy s náhlou nevoľnosťou až stratou vedomia), opuch v ústach, pľuzgiere na koži, alergické prejavy na koži, bolesť ústnej dutiny (stomatitída), pokles krvného tlaku, zmätenosť, halucinácie, bolesti kĺbov, svalové bolesti, zmeny chuti alebo strata chuti jedla.

Vedľajšie účinky s neznámou častotou výskytu (častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

Reakcie z precitlivenosti s bolesťou na hrudníku alebo bolesťou brucha, pretrvávajúce príznaky spojené s nízkou hladinou cukru v krvi.

Navyše váš lekár môže tiež zistiť zmeny v testoch vašej krvi alebo moču.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Clopidogrel Teva

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, fľaši alebo na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné znaky poškodenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Clopidogrel Teva obsahuje

- Liečivo je klopidoogrel. Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (vo forme hydrogénsíranu).
- Ďalšie zložky sú (pozri časť 2 „Clopidogrel Teva obsahuje laktózu“ a „Clopidogrel Teva obsahuje sodík“):
 - Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza (E463), krospovidón (typ A), hydrogenovaný rastlinný olej a natriumlaurylsulfát.
 - Obal tablety: monohydrát laktózy, hydroxypropylmetylcelulóza (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 4000, červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Ako vyzerá Clopidogrel Teva a obsah balenia

- Filmom obalené tablety sú svetloružové až ružové, podlhovasté, filmom obalené tablety. Jedna strana tablety je označená číslom „93“. Druhá strana tablety je označená číslom „7314“.
- Clopidogrel Teva sa dodáva v:
 - Perforované snímateľné blistre z hliníka/hliníka obsahujúce 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 84 x 1, 90 x 1 alebo 100 x 1 tabliet
 - Perforované blistre z hliníka/hliníka obsahujúce 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 tabliet
 - Fľaše zložené z HDPE s polypropylénovým uzáverom alebo polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi a silikagélovým vysúšadlom obsahujúce 30 alebo 100 tabliet.
 - Kalendárne balenie – perforované blistre z hliníka/hliníka obsahujúce 28 x 1 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Spôsob ako vybrať tabletu z blistra je uvedený na vonkajšom obale pre snímateľné blistre.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

Výrobca:

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Nemecko

Balkanpharma Dupnitsa AD

3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulharsko

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

TEVA GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140208

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

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