

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 62,16 mg monohydrátu laktózy a 10 mg hydrogenovaného ricínového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetlo ružové až ružové, podlhovasté filmom obalené tablety s označením "C75" na jednej strane a na druhej strane hladké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia 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 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 farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombolytickú liečbu.

Prevenia 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.

Ďalšie informácie pozri, prosím, časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

- Dospelí a pacienti vo vyššom veku

Klopidogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg.

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:

- bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu): liečba klopidogrelom sa musí začať jednou nasycovacou dávkou 300 mg (celkovo 4 tablety po 75 mg), s následným podávaním klopidogrelu v dávke 75 mg jedenkrát denne (v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) od 75 mg do 325 mg denne). Vzhľadom na to, že vyššie dávky ASA boli spojené s vyšším rizikom krvácania, neodporúča sa, aby dávka ASA bola vyššia ako 100 mg. Optimálna dĺžka liečby nebola formálne stanovená. Údaje získané z klinického skúšania podporujú užívanie liečiva počas 12 mesiacov a maximálny prínos bol pozorovaný v treťom mesiaci užívania (pozri časť 5.1).
- akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu: klopidogrel sa musí podávať ako jedna denná dávka 75 mg, pričom liečba sa začína nasycovacou dávkou 300 mg v kombinácii s ASA a s trombolitikami alebo bez nich. U pacientov starších ako 75 rokov sa musí liečba klopidogrelom začať bez nasycovacej dávky. Kombinovaná liečba sa musí začať čo najskôr, ako je to možné po vzniku príznakov a musí pokračovať najmenej štyri týždne. Prínos kombinovanej liečby klopidogrelom a ASA dlhšej ako štyri týždne nebol pri tejto indikácii sledovaný (pozri časť 5.1).

U pacientov s atriálnou fibriláciou sa klopidogrel musí podávať v jednej dennej dávke 75 mg. ASA (75 – 100 mg denne) sa musí iniciovať 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.
- Pediatrická populácia
Klopidogrel sa nesmie používať u detí z dôvodu obáv týkajúcich sa účinnosti (pozri časť 5.1).
 - Poškodenie funkcie obličiek
Skúsenosti s liečbou pacientov s poškodením funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 4.4).
 - Poškodenie funkcie pečene
Skúsenosti s liečbou pacientov so stredne ťažkým ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu, sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Môže sa podávať s jedlom alebo nalačno.

4.3 Kontraindikácie

- Hypersenzitivita na klopidogrel alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 2 alebo v časti 6.1.
- Ťažké poškodenie 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 reakcií, musí sa ihneď zvážiť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iných vhodných testov, len čo sa v priebehu liečby vyskytnú klinické symptómy svedčiace pre krvácanie (pozri časť 4.8). Podobne ako pri iných antiagregačných látkach, klopido-grel sa musí podávať s opatnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania pri úrazoch, pri 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). 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 klopido-grelu pred každým plánovaným chirurgickým zákrokom alebo pred tým, ako začnú užívať nový liek. Klopido-grel predlžuje čas krvácania, preto sa musí podávať s opatnosťou pacientom s léziami a s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnemu alebo intraokulárnemu).

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

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

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

Získaná hemofília

Po užití klopido-grelu 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 klopido-grelom sa musí ukončiť.

Nedávno prekonaná ischemická cievna mozgová príhoda

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

Cytochróm P450 2C19 (CYP2C19)

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

Keďže klopido-grel je metabolizovaný na svoj aktívny metabolit čiastočne prostredníctvom CYP2C19, očakáva sa, že užívanie lieku, ktorý inhibuje aktivitu tohto enzýmu bude mať za následok zníženie hladiny

aktívneho metabolitu klopidoogrelu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.5 zoznam inhibítorov CYP2C19, pozri tiež časť 5.2).

Skrížená reaktivita medzi tienopyridínmi

U pacientov sa musí zhodnotiť anamnéza hypersenzitivity na tienopyridíny (ako napr. klopidoogrel, 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 alergiou na tienopyridíny sa odporúča starostlivo sledovať príznaky hypersensitivity.

Poškodenie funkcie obličiek

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

Poškodenie funkcie pečene

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

Pomocné látky

Klopidoogrel Teva Pharma B.V. obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, Lapónskym deficitom laktázy alebo malabsorpciou glukózo-galaktózy nesmú tento liek užívať.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Kyselina acetylsalicylová (ASA): ASA neovplyvňuje klopidoogrelom sprostredkovanú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov, ale klopidoogrel zvyšuje účinok ASA na agregáciu trombocytov indukovanú kolagénom. Napriek tomu súčasné podávanie 500 mg ASA dvakrát denne nepredlžuje výrazne čas krvácania spôsobený užívaním klopidoogrelu. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi klopidoogrelom a kyselinou acetylsalicylovou, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom podávaní potrebná opatnosť (pozri časť 4.4). Napriek tomu sa klopidoogrel súčasne podával s ASA až po dobu 1 roka (pozri časť 5.1).

Heparín: v klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch nebola počas užívania klopidoogrelu potrebná úprava dávky heparínu a ani klopidoogrel neovplyvňoval účinok heparínu na koaguláciu. Súčasné podávanie heparínu s klopidoogrelom neovplyvňuje inhibíciu zrážania trombocytov indukovanú klopidoogrelom. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi klopidoogrelom a heparínom,

ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom užívaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

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

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

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

Iné súčasne podávané lieky: Keďže sa klopidoogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzýmu by vyústilo do zníženia hladín aktívneho metabolitu klopidoogrelu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silne alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Inhibitory protónovej pumpy (PPI):

Podávanie omeprazolu 80 mg denne buď v rovnakom čase ako klopidoogrel 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). Je pravdepodobné, že esomeprazol má podobný typ interakcie s klopidoogrelom.

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 (okrem cimetidínu, ktorý inhibuje CYP2C19) alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidoogrelu.

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 atenololu a nifedipínu,

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 s klopidoogrelom nezmenila. Antacidá neovplyvňujú absorpciu klopidoogrelu.

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

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 liečivá ako napríklad diuretiká, betablokátory, ACEI, blokátory kalciových kanálov, liečivá na zníženie hladiny cholesterolu, koronárne vazodilatanciá, antidiabetiká (vrátane inzulínu), antiepileptiká a antagonisty GPIIb/III bez toho, aby sa objavili klinicky významné nežiaduce interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Laktácia

Nie je známe, či sa klopidoogrel vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie klopidoogrelu do materského mlieka. Počas liečby Clopidogrel Teva Pharma B.V. 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 buď žiadny alebo len 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. Celková tolerancia klopidoogrelu 75 mg/deň v CAPRIE bola 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, pri kombinácii klopidoogrel plus ASA sa počet prípadov závažného krvácania vyskytol v 9,6% a pri placebe plus ASA v 6,3%.

V CLARITY bolo celkove zvýšené krvácanie v skupine klopidoogrel plus ASA vs skupina placebo plus ASA. Výskyt závažného krvácania bol podobný medzi skupinami. Toto bolo konzistentné v celých podskupinách pacientov definovaných základnými charakteristikami, typom fibrinolytickej alebo heparínovej liečby.

V COMMIT bola celková miera necerebrálneho závažného krvácania alebo cerebrálneho krvácania nízka a podobná v oboch skupinách.

V ACTIVE-A bol výskyt závažného krvácania vyšší v skupine klopidoogrel + ASA ako v skupine placebo + ASA (6,7% oproti 4,3%). Závažné krvácanie malo prevažne extrakraniálny pôvod v oboch skupinách (5,3% v skupine klopidoogrel + ASA; 3,5% v skupine placebo + ASA), predovšetkým z gastrointestinálneho traktu (3,5% oproti 1,8%). V skupine klopidoogrel + 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 klopidoogrel + ASA a 0,7% v skupine placebo + ASA) a hemoragickej náhlej cievnej mozgovej príhody (0,8% a 0,6%, v uvedenom poradí).

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); 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, vrátane závažnej neutropénie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopénia, agranulocytóza, ťažká trombocytopénia, získaná hemofília A, granulocytopénia, anémia

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme*
Poruchy imunitného systému				Sérová choroba, anafylaktoidné reakcie, skrížená hypersenzitivita medzi tienopyridínmi (napr. tiklopidín, prasugrel) (pozri časť 4.4)*
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s fatálnym koncom), parestézia, závrat		Poruchy chute
Poruchy oka		Krvácanie oka (spojkovkové, okulárne, sietnicové)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy ciev	Hematóm			Závažná hemoragia, hemoragia z operačných rán, vaskulitída, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemoragia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída, eozinofilná pneumónia

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme*
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), angioedém, syndróm liekovej hypersenzitivity, lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), erytematózna alebo exfoliatívna vyrážka, urtikária, ekzém, lichen planus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Muskulo-skeletálne krvácanie (hemartróza), artritída, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria		Glomerulonefritída, zvýšenie kreatinínu v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Krvácanie v mieste vpichu			Horúčka

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme*
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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného 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 adekvátne liečba. Nie je známe žiadne antidotum voči farmakologickému účinku klopidoogrelu. Ak sa vyžaduje rýchla korekcia predĺženého času krvácania, môže účinok klopidoogrelu kompenzovať transfúzia trombocytov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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 zbytok 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 blokováním ADP-indukovanej amplifikácie aktivácie krvných doštičiek.

Keďže aktívny metabolit je tvorený enzýmami CYP450, z ktorých niektoré sú polymorfne alebo ciele inhibície iných liekov, 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 5 dvojito -zaslepených štúdiách zahŕňajúcich viac ako 88 000 pacientov: v štúdi CAPRIE sa klopidoogrel porovnával s ASA a v štúdiách CURE, CLARITY, COMMIT a ACTIVE-A sa klopidoogrel porovnával s placebom, obidve liečivá boli podávané v kombinácii s ASA a ďalšiou štandardnou liečbou.

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

V štúdi 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.

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

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

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

Akútny koronárny syndróm

V štúdi CURE bolo zahrnutých 12 562 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu) a u ktorých sa prejavil v priebehu 24 hodín začiatok záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómy svedčiacie pre ischemiu. Pacienti boli zaradení buď na základe zmien EKG spôsobených novou ischemiou alebo na základe minimálne dvojnásobného vzostupu hodnôt myokardiálnych enzýmov alebo troponínu I alebo T nad horný limit. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidoogrel (počiatočná 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 klopidoogrelu a placebo významne ovplyvnený sprievodnou liečbou heparínmi.

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

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

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia), bol v skupine liečenej klopidoogrelom 1 035 (16,5%) a v skupine liečenej placebom 1 187 (18,8%). V skupine liečenej klopidoogrelom sa znížilo relatívne riziko o 14% (95% CI z 6% -21%, $p = 0,0005$). Tento prínos bol dosiahnutý hlavne vďaka štatisticky významnej redukcii výskytu IM [287 (4,6%) v skupine liečenej klopidoogrelom 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 mellitus, 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 štúdiu CURE), ktorí sa podrobili zavedeniu stentu (Stent-CURE) ukázali, že klopidoogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2% RRR (zníženie relatívneho rizika) v prospech klopidoogrelu pre združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9% RRR pre druhý združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia). Okrem toho, bezpečnostný profil klopidoogrelu v tejto podskupine pacientov nevyvolal žiadne zvláštne obavy. Preto sú výsledky z tejto podskupiny v súlade s celkovými výsledkami štúdie.

Prínosy pozorované pri užívaní klopidoogrelu 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 klopidoogrelu bola pozorovaná nezávisle od dávky ASA (75-325 mg raz denne).

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

V štúdiu CLARITY bolo zahrnutých 3 491 pacientov so začiatkom infarktu myokardu s eleváciou ST do 12 hodín a plánovaných na trombolytickú liečbu. Pacienti dostávali klopidoogrel (nasycovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, $n=1\ 752$) alebo placebo ($n=1\ 739$), v oboch skupinách

s ASA (od 150 mg do 325 mg ako nasycovacia dávka, ďalej bola podávaná dávka od 75 do 162 mg/deň), fibrinolytikum a podľa vhodnosti heparín. Pacienti pokračovali v liečbe 30 dní. Primárny cieľový ukazovateľ bol výskyt kombinácie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt na angiograme pred prepustením z nemocnice alebo smrť alebo rekurentný IM pred koronárnou angiografiou. U pacientov, u ktorých sa nerobila angiografia bol primárny cieľový ukazovateľ smrť alebo rekurentný infarkt myokardu do 8. dňa alebo do prepustenia z nemocnice. Populácia pacientov zahŕňala 19,7% žien a 29,2 % pacientov ≥ 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% redukciiu absolútneho rizika a 36% redukciiu relatívneho rizika v prospech klopidoogrelu (95% CI: 24,47%; $p < 0,001$), hlavne týkajúcej sa redukciiu okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt. Prínos bol konzistentný vo všetkých vopred definovaných podskupinách vrátane veku a pohlavia pacientov, lokalizácie infarktu, typu použitého fibrinolytika alebo heparínu.

2x2 faktoriálny dizajn štúdie COMMIT zahŕňal 45 852 pacientov so začiatkom príznakov suspektného IM do 24 hodín s vedľajšími EKG abnormalitami (napr. ST elevácia, ST depresia alebo blokáda ľavého ramienka). Pacienti užívali 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. 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 ≥ 60 rokov (26% ≥ 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 redukciiu 0,5% a 0,9%. Tento prínos bol konzistentný v celom rozsahu veku, pohlavia a s fibrinolytikami alebo bez nich a bol pozorovaný už do 24 hodín.

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, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá porovnávala klopidoogrel 75 mg/deň + ASA ($N = 3\,772$) s placebom + 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 kritéria boli dokumentovaná vredová choroba počas posledných 6 mesiacov, predchádzajúca intracerebrálna hemorágia, významná trombocytopénia (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 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=0,0001).

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 Plavix 75 mg/deň.

V randomizovanej, dvojito-zaslepenej, paralelnej štúdiu (CLARINET) sa 906 pediatrických pacientov (novorodencov a dojčiat) s cyanotickou vrodenou srdcovou chybou zmiernenou systémovo-plúcnym 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 nezažnamenal významný rozdiel, pokiaľ ide o kompozitný primárny koncový ukazovateľ smrti, trombózy shuntu alebo kardiologickou intervenciou pred 120 dňom života po udalosti považovanej za trombotickú príhodu (89 [19,1 %] zo skupiny užívajúcej klopidoogrel a 90 [20,5%] zo skupiny užívajúcej placebo) (pozri časť 4.2). Najčastejšie hlásený nežiaduci účinok v skupine s klopidoogrelom aj placebo bolo krvácanie; avšak výrazný rozdiel v miere krvácania sa medzi skupinami nezažnamenal. 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 perorálnej dávke 75 mg) 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 metabolit (neaktívny) sa *in vitro* reverzibilne viažu na proteíny ľudskej plazmy (98 % resp. 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. *In vitro* je táto metabolická cesta sprostredkovaná CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 a CYP2B6. Aktívny tiolový metabolit, ktorý bol izolovaný *in vitro*, sa rýchlo a ireverzibilne viaže na receptory krvných doštičiek a tak inhibuje agregáciu 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

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

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

V skríženej („crossover“) klinickej štúdii sa hodnotila farmakokinetická a antiagregačná odpoveď u 40 zdravých dobrovoľníkov, rozdelených do 4 skupín po 10 dobrovoľníkov podľa CYP2C19 metabolizmu (ultrarýchly, extenzívny, intermediálny a pomalý), ktorým sa podával 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 ultrarýchlymi, extenzívnymi a intermediálnymi metabolizérmi. Expozícia aktívnemu metabolitu klopigodrelu sa znížila o 63-71 % u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi. Po dávkovacom režime 300 mg/75 mg sa u pomalých metabolizérov s priemernou IPA (5 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 dávkovacom režime 600 mg/150 mg bola u pomalých metabolizérov expozícia aktívnemu metabolitu vyššia ako pri dávkovacom režime 300 mg/75 mg. Okrem toho, IPA bola 32 % (24 hodín) a 61 % (piaty deň), čo je vyššie ako u pomalých metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg a bola rovnaká ako u ostatných skupín CYP2C19 metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg. Vhodný dávkovací režim pre túto populáciu pacientov zatiaľ nebol potvrdený výsledkami klinických štúdií.

V súlade s vyššie uvedenými výsledkami, v metaanalýze zahrňujúcej 6 štúdií s 335 pacientmi liečenými klopigodrelom 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 klopigodrelom nebol hodnotený v prospektívnych, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách. Vykonalo sa množstvo retrospektívnych analýz, avšak na vyhodnotenie tohto účinku pre pacientov liečených klopigodrelom 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 klopigodrelu.

Poškodenie funkcie obličiek

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

Poškodenie funkcie pečene

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopigodrelu denne počas 10 dní u pacientov so závažným poškodením pečene bola inhibícia ADP-indukovanej agregácie trombocytov podobná tej, ktorá bola

pozorovaná u zdravých jedincov. Priemerné predĺženie doby krvácania bolo tiež v oboch skupinách podobné.

Rasa

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

Zistilo sa, že klopido[®] nemá účinok na plodnosť samičiek a samičiek potkanov a nemá teratogénny potenciál ani u potkanov ani u králikov. Pri podávaní dojčiacim potkanom, spôsobil klopido[®] mierne spomalenie vývoja potomstva. Špecifické farmakokinetické štúdie uskutočnené s rádioaktívne označeným klopido[®] 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:

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Hydroxypropylcelulóza (E463)
Krospovidón (typ A)
Ricínový olej hydrogenovaný
Sodná soľ laurilsulfátu

Obal:

Monohydrát laktózy
Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000

Oxid železitý červený (E172)
Oxid železitý žltý (E172)
Indigokarmín aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

Pre HDPE fľašu bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita pre:

- fľašu s obsahom 30 tabliet: 30 dní
- fľašu s obsahom 100 tabliet: 100 dní.

Akékoľvek nepoužité tablety majú byť zlikvidované pred uplynutím tohto času.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Skladujte pri teplote do 25°C.

Skladujte v pôvodnom obale pre ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník- hliníkové zlupovateľné perforované blistre s jednotlivou dávkou, hliník- hliníkové perforované blistre s jednotlivou dávkou a vysoko denzitné polyetylénové (HDPE) fľaše s polypropylénovým uzáverom alebo s bezpečnostným polypropylénovým uzáverom na zabránenie otvorenia fľaše deťmi a silikónovým gelovým vysušovačom.

- Zlupovateľné perforované blistre s obsahom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 filmom obalená tableta.
- Perforované blistre s obsahom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 filmom obalená tableta.
- Fľaše obsahujú 30 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7 DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/649/001-016

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

16.06.2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

DD. mesiac RRRR

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ANNEX 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
HU-4042 Debrecen
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne
BN22 9AG East Sussex
Veľká Británia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať meno 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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

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

• Plán riadenia rizík (RMP)

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA zľupovateľných blistrov (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 filmom obalená tableta)

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmom obalené tablety
Klopidogrel

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Liek obsahuje laktózu a hydrogenizovaný ricínový olej. Pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

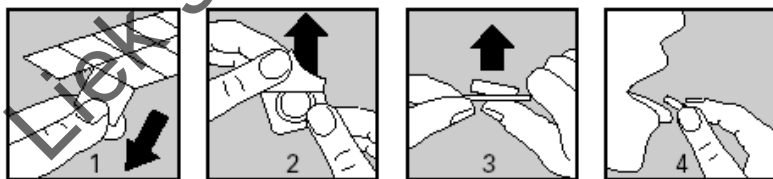
4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14x1 filmom obalená tableta
28x1 filmom obalená tableta
30x1 filmom obalená tableta
50x1 filmom obalená tableta
84x1 filmom obalená tableta
90x1 filmom obalená tableta
100x1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.



1. Oddelte jednu bunku blistru od stripu jemným ťahom pozdĺž perforácii okolo nej.
2. Opatrne zľúpnite obal.
3. Vytlačte tabletu von.
4. Vložte tabletu do úst a prehltnite ju s vodou alebo inou tekutinou.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Skladujte pri teplote do 25°C.
Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu proti svetlu.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 filmom obalená tableta)

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA blistrov (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 filmom obalená tableta)

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Liek obsahuje laktózu a hydrogenizovaný ricínový olej. Pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14x1 filmom obalená tableta
28x1 filmom obalená tableta
30x1 filmom obalená tableta
50x1 filmom obalená tableta
84x1 filmom obalená tableta
90x1 filmom obalená tableta
100x1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Skladujte pri teplote do 25°C.
Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu proti svetlu.

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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV**

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 filmom obalená tableta)

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA fliaš (30 alebo 100 filmom obalených tabliet)

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Liek obsahuje laktózu a hydrogenizovaný ricínový olej. Pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

30 tabliet HDPE fľaša:

Zlikvidujte 30 dní po prvom otvorení

100 tabliet HDPE fľaša:

Zlikvidujte 100 dní po prvom otvorení

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Skladujte pri teplote do 25°C.

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu proti svetlu.

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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE FľaŠE (30 alebo 100 filmom obalených tabliet)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel
vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

30 tabliet HDPE fľaša:

Zlikvidujte 30 dní po prvom otvorení

100 tabliet HDPE fľaša:

Zlikvidujte 100 dní po prvom otvorení

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 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 príznaky 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 pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

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

1. Čo je Clopidogrel Teva Pharma B.V. a na čo sa používa

Clopidogrel Teva Pharma B.V. obsahuje klopidogrel a patrí do skupiny liekov nazývaných antiagregačné lieky. Clopidogrel Teva Pharma B.V. bráni zrážaniu malých častíc v krvi (“krvné doštičky”), ktoré sa počas zrážania krvi tvoria zrazeniny a môžu spôsobiť zástavu prúdenia krvi v dôležitých oblastiach Vášho tela vrátane srdca a mozgu.

Keď máte skôrnaté cievy (“ateroskleróza”), máte zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín vo Vašich cievach. U dospelých Clopidogrel Teva Pharma B.V. znižuje riziko vzniku krvných zrazenín, čo znižuje riziko závažných príhod ako je srdcový záchvat a náhla cievna mozgová príhoda.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. Vám bol predpísaný pretože:

- máte skôrnaté cievy a nedávno ste prekonali infarkt myokardu, náhlu cievnu mozgovú príhodu alebo máte ochorenie periférnych artérií (ochorenie ciev okrem mozgových a srdcových ciev).
- prekonali ste silnú bolesť na hrudníku známu ako „nestabilná angína pectoris“ alebo srdcový záchvat (infarkt myokardu). Pri liečbe tohto stavu Vám Váš lekár môže umiestniť stent do upchatej alebo zúženej cievy, aby obnovil prietok krvi. Váš lekár Vám predpíše aj kyselinu acetylsalicylovú (liek, ktorý sa používajú na odstránenie bolesti a zníženie horúčky a taktiež na zabránenie zrážaniu krvi).
- 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 Plavixu a kyseliny acetylsalicylovej. Váš lekár Vám má predpísať Plavix a kyselinu acetylsalicylovú vtedy, ak nemôžete užívať „perorálne antikoagulanty“ a nemáte riziko závažného krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Neužívajte Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Keď ste alergický (precitlivý) na klopidoogrel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Keď máte ťažkú poruchu funkcie pečene.
- Keď momentálne trpíte ochorením, ktoré spôsobuje krvácanie ako napríklad žalúdočný vred alebo krvácanie do mozgu.

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

Upozornenia a opatrenia

Informujte Vášho lekára predtým ako začnete užívať Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- keď máte zvýšené riziko krvácania. Napríklad:
 - o keď ste nedávno boli vážne zranení
 - o keď ste nedávno podstúpili alebo plánujete podstúpiť chirurgický zákrok (vrátane zubného)
 - o keď máte akékoľvek ochorenie krvi, ktoré zvyšuje náchylnosť k vnútornému krvácaniu (krvácanie vnútri vo Vašom tele)
 - o keď máte akékoľvek iné ochorenie, pri ktorom je vyššie riziko vnútorného krvácania (napríklad žalúdočné vredy alebo rany v oku)
- keď počas posledných siedmich dní vznikla vo Vašej mozgovej tepne zrazenina (náhla ischemická cievna mozgová príhoda)
- keď máte ochorenie pečene alebo obličiek.
- keď ste mali alergiu alebo reakciu na akýkoľvek liek užívaný na liečbu vášho ochorenia

Počas užívania Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Oznámete Vášmu lekárovi, keď plánujete chirurgický zákrok (aj zubný)
- Ihneď ako u Vás vznikne stav (známy ako trombotická trombocytopenická purpura), ktorý zahŕňa zmeny správania, bolesť hlavy, komu, poruchy videnia, záchvaty, zlyhanie obličiek, horúčku, extrémnu únavu, slabosť alebo krvácanie do žalúdka, čriev alebo kože (vrátane malých červených bodiek alebo rozsiahlych modrín) (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky”), oznámte to Vášmu lekárovi.
- Ak sa porežete alebo zraníte, zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Malé porezanie alebo zranenie ako napríklad porezanie sa pri holení, Vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak sa znepokojujete kvôli krvácaniu, musíte okamžite kontaktovať Vášho lekára (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky”).
- Váš lekár Vám môže nariadiť vyšetrenie krvi.

Deti a dospievajúci

Nepodávajú tento liek deťom, pretože u nich neúčinkuje.

Iné lieky a Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Oznámte Vášmu lekárovi ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- perorálne antikoagulanty (lieky užívané ústami na zníženie zrážanlivosti krvi) ako je warfarín. Ich užívanie spolu s Clopidogrel Teva Pharma B.V. sa neodporúča.
- inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa (lieky na zníženie zrážanlivosti krvi) ako napríklad abciximab, eptifibatid alebo tirofiban.
- heparín (liek na zníženie zrážanlivosti krvi).
- lieky na rozpustenie krvnej zrazeniny (napríklad altepláza a streptokináza).
- nesteroidné protizápalové lieky (na zmiernenie bolestivých zápalových stavov kĺbov alebo svalov) ako napríklad ibuprofen, diklofenak alebo meloxicam.
- omeprazol, esomeprazol alebo cimetidín, lieky na žalúdočné obtiaže
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacín alebo chloramfenikol, lieky na liečbu bakteriálnych a hubových infekcií
- karbamazepín alebo oxkarbazepín, lieky na liečbu niektorých foriem epilepsie
- tiklopidín, iné antiagregačné látky (látky na potlačenie zrážania krvi)
- selektívny inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (vrátane, ale nie iba výlučne fluoxetín alebo fluvoxamín), lieky zvyčajne používané na liečbu depresie,
- moklobemid, liek na liečbu depresie.

Užívanie týchto liekov v kombinácii s Clopidogrel Teva Pharma B.V. môže spôsobiť zvýšené riziko krvácania.

Ak sa u Vás vyskytla závažná bolesť na hrudníku (nestabilná angína pectoris alebo srdcový záchvat), Váš lekár Vám môže predpísať klopidogrel v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, ktorá sa používa na zmiernenie bolesti a zníženie horúčky. Príležitostné užívanie kyseliny acetylsalicylovej (v dávkach neprevyšujúcich 1 000 mg v priebehu 24 hodín) by nemalo byť spojené so žiadnymi závažnými komplikáciami, avšak o jej dlhodobom užívaní sa poraďte so svojím lekárom.

Užívanie Clopidogrel Teva Pharma B.V. s jedlom a nápojmi

Clopidogrel Teva Pharma B.V. sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas tehotenstva je vhodnejšie neužívať tento liek.

Ak ste tehotná, alebo sa domnívate, že ste tehotná musíte upozorniť svojho lekára alebo lekárnika ešte pred užívaním Clopidogrel Teva Pharma B.V. Ak otehotníte počas užívania Clopidogrel Teva Pharma B.V., okamžite sa poraďte so svojím lekárom, pretože počas tehotenstva sa užívanie klopidogrelu neodporúča.

Liek sa nesmie užívať v období dojčenia.

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov:

Clopidogrel Teva Pharma B.V. neovplyvňuje Vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje laktózu. Ak Vám lekár povedal o Vašej neznášanlivosti niektorých druhov cukrov, poraďte sa s Vaším lekárom ešte pred užitím tohto lieku.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. obsahuje ricínový olej hydrogenovaný

Tento môže spôsobiť zažívacie ťažkosti alebo hnačku.

3. Ako užívať Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Odporúčaná dávka je jedna tableta 75 mg denne, ktorá má byť prehltnutá s vodou alebo s inou tekutinou. Váš liek máte užívať pravidelne v rovnaký čas každý deň. Liek môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.

Ak sa u Vás vyskytla závažná bolesť na hrudníku (nestabilná angína pectoris alebo srdcový záchvat), Váš lekár Vám môže jedenkrát na začiatku liečby predpísať 300 mg Clopidogrelu Teva Pharma B.V. Potom budete užívať bežnú dávku 75 mg tabletu Clopidogrelu Teva Pharma B.V. jedenkrát denne).

Clopidogrel Teva Pharma B.V. musíte užívať tak dlho ako Vám predpíše Váš lekár.

Ak užijete viac Clopidogrel Teva Pharma B.V., ako máte:

Ak prehltnete (alebo niekto iný) veľa tabliet naraz alebo ak si myslíte, že dieťa prehltnulo nejaké tablety, okamžite choďte na pohotovosť do najbližšej nemocnice alebo informujte okamžite svojho lekára. Je pravdepodobné, že predávkovanie spôsobí zvýšené riziko krvácania. Zoberte si so sebou, prosím, túto písomnú informáciu pre používateľov, akékoľvek zvyšné tablety a obal do nemocnice alebo k lekárovi, aby vedeli, aké tablety boli požit.

Ak zabudnete užiť Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

Ak zabudnete užiť dávku Clopidogrel Teva Pharma B.V., a spomeniete si počas nasledujúcich 12 hodín od zvyčajného času užívania, užite tabletu ihneď a nasledujúcu dávku potom užite vo zvyčajnom čase.

Ak si spomeniete, že ste zabudli užiť liek po viac ako 12 hodinách, vynechajte zabudnutú dávku a užite až nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojitz dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

Neprestávajte užívať Clopidogrel Teva Pharma B.V. bez konzultácie s Vaším lekárom.

Ak máte 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 neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Okamžite sa skontaktujte so svojím lekárom, ak pocítite niektorý z príznakov:

- horúčka, príznaky infekcie (napríklad bolesť hrdla), bledá pokožka alebo extrémna únava. Môžu byť dôsledkom zníženia počtu niektorých krviniek.
- zmeny správania, bolesť hlavy, kóma, poruchy videnia, záchvaty, zlyhanie obličiek, horúčka, extrémna únava, slabosť alebo krvácanie do žalúdka, čriev alebo kože (vrátane malých červených

bodiek alebo rozsiahlych modrín). To môže znamenať, že sa u Vás vyskytol stav, ktorý sa nazýva trombotická trombocytopénická purpura (vzácne ochorenie zrážania krvi, ktoré spôsobuje vznik mnohopočetných krvných zrazenín v tele).

- príznaky pečenejých problémov ako je zožltnutie kože a očného bielka (žltáčka), či už spojené s krvácaním, ktoré sa môže prejaviť pod kožou ako červené bodky a/alebo so zmätenosťou. (pozri časť 2. Upozornenia a opatrenia).
- opuch v ústach alebo poruchy kože, ako napr. vyrážky, svrbenie a pľuzgiere na koži. Tieto môžu byť príznakom alergickej reakcie.

Krvácanie

Najčastejším vedľajším účinkom (vyskytuje sa u 1 až 10 pacientov zo 100), ktorý sa udáva v súvislosti s podávaním liekov, ktoré obsahujú klopidoogrel je krvácanie. Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdka alebo čriev, ako modriny, podliatiny (nezvyčajné krvácanie alebo podliatiny pod kožou) krvácanie z nosa, krv v moči. V malom počte prípadov bolo zaznamenané tiež krvácanie do oka, vnútroľbečné krvácanie (v hlave), krvácanie do brucha, pľúc a do kĺbov.

Ak sa porežete alebo poraníte, zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku. Ľahké porezanie a poranenie (napríklad porezanie pri holení) Vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak máte akékoľvek pochybnosti, ak budete mať závažnejšie krvácanie alebo ak sa u Vás objaví neočakávané krvácanie z neobvyklých častí tela, musíte okamžite kontaktovať Vášho lekára (pozri časť 2. Upozornenia a opatrenia).

Boli zaznamenané nasledujúce vedľajšie účinky.

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

- modriny, hematóm (nezvyčajné krvácanie pod kožu), krvácanie z nosa, krvácanie do žalúdka alebo čriev, zvýšené krvácanie v mieste rany
- hnačka, bolesť brucha, poruchy trávenia alebo pálenie záhy

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

- bolesť hlavy, závraty
- predĺžená doba krvácania, intrakraniálne krvácanie (v hlave), krvácanie v oku, krv v moči a/alebo purpura (červené škvrny na koži spôsobené krvácaním pod kožou)
- vyrážky, svrbenie, zmenená citlivosť na dotyk
- vredy žalúdka a tenkého čreva, nevoľnosť, vracanie, zápcha, nadúvanie a zápal žalúdka, ktorý má za následok nevoľnosť, stratu chuti do jedla a diskomfort po jedle
- zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje pravdepodobnosť krvácania alebo tvorbu modrín
- poruchy krvi vrátane zníženiu počtu bielych krviniek, čo zvyšuje pravdepodobnosť vzniku infekcií

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

- zníženie počtu niektorých bielych krviniek, čo zvyšuje riziko vzniku infekcie (neutropénia)
- vertigo (závraty spojené s pocitom točenia)
- krvácanie do brucha

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

- závažný stav, ktorý sa nazýva trombotická trombocytopénická purpura (vzácne ochorenie zrážania krvi, ktoré spôsobuje vznik mnohopočetných krvných zrazenín v tele). Príznaky zahŕňajú zmeny správania, bolesť hlavy, kómu, poruchy videnia, záchvaty, zlyhanie obličiek, horúčku, extrémnu únavu, slabosť alebo krvácanie do žalúdka, čriev alebo kože (vrátane malých červených bodiek alebo rozsiahlych modrín).

- závažné zníženie počtu niektorých krviniek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín, zvyšuje riziko vzniku infekcie, bledosti kože a extrémnej únavy
- generalizované alergické reakcie (napr. pocit celkového návalu horúčavy s náhlou nevoľnosťou až stratou vedomia), ťažkosti s dýchaním, opuch alebo zápal v ústach, kožné alergie, pľuzgiere na koži
- stavy zmätenosti alebo halucinácie
- poruchy chutí
- bolesť ústnej dutiny (stomatitída)
- zápal ciev, znížený krvný tlak
- zožltnutie kože a očných bielok (žltáčka)
- krvácanie do pľúc, hrdla, žalúdka alebo čriev, brucha alebo kĺbov
- krvácanie z operačných rán alebo iného závažného zranenia
- závažná bolesť brucha s alebo bez bolesti chrbta, bolesť kĺbov a svalov
- hnačka
- horúčka
- zmeny hladín určitých látok v krvi alebo moči. Je to zistiteľné pomocou krvných a testov a testov 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 pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, fľaši alebo blistri za označením EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote do 25°C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

30 tabliet HDPE fľaše:

Akékoľvek zvyšné tablety zlikvidujte 30 dní po prvom otvorení fľaše.

100 tabliet HDPE fľaše:

Akékoľvek zvyšné tablety zlikvidujte 100 dní po prvom otvorení fľaše.

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 Pharma B.V. obsahuje

- Liečivo je klopidoogrel. Každá tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (vo forme hydrobromidu).
- Ďalšie zložky v jadre tablety sú (pozri časť 2 „Clopidogrel Teva Pharma B.V. obsahuje laktózu“ a „Clopidogrel Teva Pharma B.V. obsahuje hydrogenovaný ricínový olej“): monohydrát laktózy,

mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza (E463), krospovidón (typ A), ricínový olej hydrogenovaný a sodná soľ laurilsulfátu a v obale tablety : monohydrát laktózy, hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 4000, oxid železitý červený (E172), oxid železitý žltý (E172), indigokarmín aluminium lake (E132).

Ako vyzerá Clopidogrel Teva Pharma B.V. a obsah balenia

- Filmom obalené tablety sú svetlo ružové až ružové, podlhovasté filmom obalené tablety. Na jednej strane s označením "C75". Na druhej strane hladké.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. sa dodáva v hliník/hliníkových zľupovateľných perforovaných blisteroch s obsahom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 tableta, perforovaných hliník/hliníkových blisteroch s obsahom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 alebo 100x1 tableta alebo vo vysoko denzitných polyetylénových (HDPE) fľašiach s polypropylénovým uzáverom alebo s bezpečnostným polypropylénovým uzáverom na zabránenie otvorenia fľaše deťmi a silikónovým gelovým vysušovačom s obsahom 30 alebo 100 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

- Všimnite si, prosím, že pokyny na vyberanie tablety z blisterového stripu sú uvedené na vonkajšom obale zľupnuteľného blisteru.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Teva Pharma B.V.,
Computerweg 10,
3542 DR Utrecht,
Holandsko

Výrobca:

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG,
Veľká Británia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Holandsko

TEVA Santé SA,
Rue Bellocier,
89107 Sens,

Francúzsko

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел.: +359 2 489 95 82

Luxembourg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

ratiopharmTeva GmbH
Tel: +49 731 402 02+49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor
Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +49 351 834 0

España

Teva Pharma, S.L.
Tel: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel:+ 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 2306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0) 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Finland

ratiopharm Oy Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1323 501 111

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

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie