

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmom obalené tablety
Clopidogrel Zentiva 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmom obalené tablety

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg laktózy a 3,3 mg ricínového oleja hydrogenovaného.

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmom obalené tablety

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 12 mg laktózy a 13,2 mg ricínového oleja hydrogenovaného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmom obalené tablety

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

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmom obalené tablety

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

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 farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombolytickú 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.

Prevenčia 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 klopidoogrel indikovaný v kombinácii s ASA na prevenciu aterotrombotických a tromboembolických príhod vrátane náhlej cievnej mozgovej príhody.

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a starší pacienti

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmom obalené tablety

Klopidoogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg.

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmom obalené tablety

Táto 300 mg tableta klopidoogrelu je určená na použitie ako nasycovacia dávka.

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:

- bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu): liečba klopidoogrelom musí byť iniciovaná jednou počiatočnou 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 perkutánnu koronárnu intervenciu (pozri časť 4.4). V liečbe klopidoogrelom 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: klopidoogrel sa musí podávať ako jedna denná dávka 75 mg iniciovaná nasycovacou dávkou 300 mg, v kombinácii s ASA a s trombolitikami alebo bez nich. U liečených pacientov starších ako 75 rokov musí byť liečba klopidoogrelom iniciovaná bez nasycovacej dávky. Kombinovaná liečba sa musí začať čo najskôr ako je to možné po vzniku príznakov a musí pokračovať najmenej štyri týždne. Prínos kombinácie klopidoogrelu s ASA dlhšie ako štyri týždne nebol sledovaný v tomto nastavení (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 ≥ 4) alebo s miernou IS (NIHSS ≤ 3) sa má podať nasycovacia dávka klopidoogrelu 300 mg, po ktorej nasleduje klopidoogrel 75 mg jedenkrát denne a ASA (75 mg – 100 mg jedenkrát denne). Liečba klopidoogrelom 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 klopidoogrel musí podávať v jednej dennej dávke 75 mg. ASA (75 – 100 mg denne) sa musí iniciovať a následne podávať v kombinácii s klopidoogrelom (pozri časť 5.1).

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

² Stupnica náhlej cievnej mozgovej príhody Národného zdravotníckeho inštitútu

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).

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

Poruchy krvi a krvácania

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

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

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

Podávanie 600 mg nasycovacej dávky klopido­gre­lu 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.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) bola po užívaní klopido­gre­lu 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 klopido­gre­lu bola hlásená získaná hemofília. V prípadoch, keď je potvrdený ojedinelý výskyt predĺženia aktivovaného parciálneho trombo­plas­ťinového 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 klopido­gre­lom sa musí ukončiť.

Nedávna ischemická cievna mozgová príhoda

Iniciácia liečby

- U pacientov s akútnou miernou IS alebo so stredným až vysokým rizikom TIA sa má duálna antiagregačná liečba (klopido­gre­l 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 klopido­gre­lom 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 tromboektómiou, 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 klopido­gre­lu tvorí menej aktívneho metabolitu a má nižší vplyv na funkciu trombocytov. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

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

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 alergiou na tienopyridíny sa odporúča starostlivo sledovať príznaky hypersenzitivity.

Porucha funkcie obličiek

Terapeutické skúsenosti s klopido­gre­lom u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú nedostatočné. Klopido­gre­l sa preto musí používať u týchto pacientov s opatrnosťou (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

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

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

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 antikoagulancia

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 inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, sa musí klopido­gre­l podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

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

Heparín

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

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

Induktory CYP2C19

Keďže sa klopidoogrel 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 klopidoogrelu.

Rifampicín silno indukuje CYP2C19, výsledkom čoho je aj zvýšená hladina aktívneho metabolitu klopidoogrelu 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 klopidoogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzýmu by vyústilo do znížených hladín aktívneho metabolitu klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv 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 esomeprazol, fluvoxamín, fluoxetín, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidín, karbamazepín a efavirenz.

Inhibítory 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). Predpokladá sa, že esomeprazol vykazuje s klopidoogrelom rovnakú interakciu.

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

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 napr. 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 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.

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 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.

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 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).

Dojčenie

Nie je známe, či sa klopidoogrel vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie klopidoogrelu do materského mlieka. Počas liečby Clopidogrel Zentiva 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. 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, COMMIT a ACTIVE-A sú uvedené nižšie. 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 celkovo 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 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$); 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, pancytopénia, agranulocytóza, ťažká trombocytopénia, získaná hemofília A, granulocytopénia, anémia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Kounisov syndróm (vazospastická alergická angína / alergický infarkt myokardu) v súvislosti s reakciou z precitlivenosti na klopido-grel*

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)*, inzulínový autoimunitný syndróm, ktorý môže viesť až k závažnej hypoglykémii, hlavne u pacientov s HLA DRA4 podtypom (ktorý sa frekvencovanejšie vyskytuje u Japonskej populácie) *
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s fatálnym koncom), 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

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, flatulancia	Retroperitoneálne krvácanie	Gastrointestinálne a retroperitoneálne krvácanie s fatálnym koncom, pankreatitída, kolitída (vrátane ulceróznej a lymfocytickej kolitídy), stomatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest				Akútne zlyhanie pečene, hepatitída, abnormálne hodnoty pečeňových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Modrina	Vyrážka, pruritus, krvácanie kože (purpura)		Bulózna dermatitída (toxická epidermálna nekrolýza Stevensov-Johnsonov syndróm, erythema multiforme, 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-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 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 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 neaktívna forma, ktorej jeden z metabolitov je inhibítorom agregácie krvných doštičiek. Aby vznikol aktívny metabolit inhibujúci agregáciu krvných doštičiek, musí sa klopidoogrel metabolizovať enzýmami CYP450. Aktívny metabolit klopidoogrelu selektívne inhibuje väzbu adenosín-difosfátu (ADP) na jeho P2Y₁₂ receptory na povrchu krvných doštičiek a následnú ADP-sprostredkovanú aktiváciu GPIIb/IIIa komplexu, čím inhibuje agregáciu trombocytov. Kvôli ireverzibilnej väzbe sú nechránené krvné doštičky po celú dobu svojho prežívania (približne 7-10 dní) inaktivované a normalizácia doštičkových funkcií je viazaná na rýchlosť obnovy populácie trombocytov. Agregácia krvných doštičiek indukovaná inými agonistami ako ADP je tiež inhibovaná blokováním ADP-indukovanej amplifikácie krvných doštičiek.

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

Farmakodynamické vlastnosti

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 štúdiu CAPRIE sa klopidoogrel porovnával s ASA a v štúdiách CURE,

CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT a ACTIVE-A sa klopidogetrel 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 štúdiu CAPRIE bolo zahrnutých 19 185 pacientov s aterosklerotickou manifestovanou nedávnym infarktom myokardu (<35 dní), nedávnou ischemickou náhlou cievnu mozgovou príhodou (7 dní až 6 mesiacov) alebo diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením (PAO). Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidogetrel 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 klopidogetrel výrazne znižuje výskyt nových ischemických príhod (kombinovaný ukazovateľ: infarkt myokardu, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a smrť v dôsledku cievnych príčin). Bolo zaznamenaných 939 príhod v skupine klopidogetrelu 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 klopidogetrelom (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 klopidogetrel 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 klopidogetrelu u pacientov nad 75 rokov menší ako u pacientov vo veku ≤ 75 rokov.

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

Akútny koronárny syndróm

V štúdiu CURE bolo zahrnutých 12 562 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu) a u ktorých sa prejavil v priebehu 24 hodín začiatok záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómy svedčiace pre 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 klopidogetrel (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 klopidogetrelu a placeba 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 klopidogetrelom a 719 (11,4%) v skupine liečenej placebom. V skupine liečenej klopidogetrelom 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 kardiovaskulárných 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, s potrebou revaskularizácie, rozdielnym vekom, pohlavím a pod.) boli zhodné s výsledkami primárnej analýzy. Najmä, údaje z post-hoc analýzy 2172 pacientov (17% z celkového počtu v štúdiu CURE), ktorí sa podrobili zavedeniu stentu (Stent-CURE) ukázali, že 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 3491 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, $n=1752$) alebo placebo ($n=1739$), v oboch skupinách s ASA (od 150 mg do 325 mg ako nasycovacia dávka, ďalej bola podávaná dávka od 75 do 162 mg/deň), fibrinolytikum a podľa vhodnosti heparín. Pacienti pokračovali v liečbe 30 dní. Primárny cieľový ukazovateľ bol výskyt kombinácie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt na angiograme pred prepustením z nemocnice alebo smrť alebo rekurentný IM pred koronárnou angiografiou. U pacientov, u ktorých sa nerobila angiografia bol primárny cieľový ukazovateľ smrť alebo rekurentný infarkt myokardu do 8. dňa alebo do prepustenia z nemocnice. Populácia pacientov zahŕňala 19,7% žien a 29,2 % pacientov ≥ 65 rokov. Z celkového počtu 99,7% pacientov dostávalo fibrinolytiká (s fibrínovou špecifitou: 68,7%, bez fibrínovej špecifity: 31,1%), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokátory, 54,7% ACE inhibítory a 63% statíny.

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

2x2 faktoriálny dizajn štúdie COMMIT zahŕňal 45 852 pacientov so začiatkom príznakov suspektného IM do 24 hodín s vedľajšími EKG abnormalitami (napr. ST elevácia, ST depresia alebo

blokáda ľavého ramienka). Pacienti užívali klopido­gre­l (75 mg/deň, n=22961) alebo placebo (n=22 891), v kombinácii s ASA (162 mg/deň), počas 28 dní alebo do prepustenia z nemocnice. Primárne cieľové ukazovatele boli smrť z akejkoľvek príčiny a prvý výskyt reinfarktu, náhla cievna mozgová príhoda alebo smrť. Populácia zahŕňala 27,8% žien, 58,4% pacientov ≥ 60 rokov (26% ≥ 70 rokov) a 54,5% pacientov, ktorí dostávali fibrinolytiká.

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

Deeskalácia P2Y₁₂ inhibičných látok pri akútnom koronárnom syndróme

Prechod z účinnejšieho inhibítora receptora P2Y₁₂ na klopido­gre­l 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, tikagrelor a prasugrel, v ich pivotných štúdiách je spojený s významným poklesom opakujúcich sa ischemických príhod (vrátane akútnej a subakútnej trombózy stentu (ST), infarktu myokardu (MI) a urgentnej revaskularizácie). Aj keď pozitívny efekt na ischémiu bol konzistentný počas celého roka, vyšší pokles opakujúcej sa ischémie po ACS bol zaznamenaný počas počiatočných dní od začiatku liečby. Naopak, *post hoc* analýzy ukázali štatisticky významný nárast rizika krvácania u účinnejších P2Y₁₂ inhibítorov, ktoré sa prevažne vyskytuje počas udržiavacej fázy, po prvom mesiaci po ACS. TOPIC a TROPICAL-ACS boli navrhnuté tak, aby skúmali ako zmierniť krváca­vé 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 klopido­gre­lu (deeskalovaná duálna antitrombocy­tar­ná 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 štúdii 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 ($p<0.01$). Krváca­vé 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 2610 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 prasugrel 5 alebo 10 mg/d (Dni 0-7) a následne boli deeskalovaní na klopido­gre­l 75mg/d (Dni 8-14) (n=1304), v kombinácii s ASA (<100 mg/day). 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 $HPR \geq 46$ 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 klopidoogrelom 75 mg/d po dobu 11,5 mesiaca. Teda, usmernené deeskalované rameno obsahovalo pacientov, ktorí užívali buď prasugrel (40%) alebo klopidoogrel (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) bola 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 klopidoogrelom a ASA ako preventívna liečba náhlej 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, placebom 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 klopidoogrel – ASA dostávali nasycovaciu dávku 300 mg klopidoogrelu v 1. deň, po ktorej nasledovala dávka 75 mg klopidoogrelu 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 klopidoogrelu 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 klopidoogrel – 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 klopidoogrel – 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 klopidoogrel – ASA a u ôsmich (0,3%) v skupine s ASA ($P = 0,73$). Miera výskytu akýchkoľvek príhod s krvácaním bola 2,3% v skupine klopidoogrel – 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, placebom 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 nasycovaciu 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 klopido-grel 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 klopido-grel 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 klopido-grel 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 klopido-grel 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
	CLP+ASA(n=5 016)	328	217	30	14
	Rozdiel	130	113	6	7
Veľké krvácanie	ASA (n=5 035)	18	4	2	1
	CLP+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 klopido-grelu a ASA.

Štúdia ACTIVE-A (N = 7 554) bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia, ktorá porovnávala klopido-grel 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 kritéria boli dokumentovaná vredová choroba počas posledných 6 mesiacov, predchádzajúca intracerebrálna hemorágia, významná trombocytopénia (počet trombocytov < 50 x

10⁹/l); požiadavka na klopido­grel alebo perorálne antikoagula­ci­á (OAC); alebo neznášan­livosť niekto­rej z týchto dvoch látok.

Sedemdesiat­tri percent (73%) pa­ci­entov za­ra­de­ných do štúdie ACTIVE-A ne­mo­ho­lo uží­vať VKA vzhľadom na ho­dno­te­nie leká­ra pre ne­schopnosť spĺňať INR (International Normalised Ratio) mo­ni­to­ring, pre­dis­po­zi­ciu 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 in­hi­bi­to­ry a 25,4% sta­tíny.

Počet pa­ci­entov, kto­rí do­sia­hli pri­márny kon­co­vý uka­zo­va­teľ (čas do prvej ná­hlej cie­vej moz­govej prí­ho­dy, in­far­ktu myo­kar­du, ne­ce­re­brálnej sys­té­movej em­bólie alebo va­sku­lá­rnej smr­ti), bo­l 832 (22,1%) v sku­pi­ne lie­če­nej klo­pi­do­gre­lom + 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 cie­vej moz­govej prí­ho­dy. Ná­hla cie­vna moz­gová prí­ho­da sa vý­sky­ta­la u 296 (7,8%) pa­ci­entov uží­va­jú­ci­ch klo­pi­do­gre­l + 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 štú­di­i, v kto­rej sa po­stup­ne zvyšova­la dáv­ka, sa u 86 no­vo­ro­de­nco­v alebo do­jčiat vo ve­ku do 24 me­sia­co­v s ri­zi­kom trom­bó­zy (PICOLO) ho­dno­til klo­pi­do­gre­l 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 in­hi­bi­cie 49,3 % (5 μ M ADP-in­du­ko­va­nej a­gre­ga­cie trom­bo­cy­to­v), kto­ré bo­lo po­ro­vna­teľné s do­spe­lými uží­va­jú­ci­mi Clo­pi­do­gre­l Zen­ti­va 75 mg/deň.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

Klopidogrel sa extenzívne metabolizuje v pečeni. *In vitro* a *in vivo* sa klopidogrel metabolizuje dvomi hlavnými metabolickými dráhami: jedna sprostredkovaná esterázami a vedúca k hydrolýze na neaktívny derivát kyseliny karboxylovej (85 % cirkulujúcich metabolitov) a jedna sprostredkovaná cytochrómami P450. Klopidogrel sa najprv metabolizuje na prechodný metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následný metabolizmus prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vyúsťuje do vzniku aktívneho metabolitu, tiolového derivátu klopidogrelu. 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 trombocytov.

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

Eliminácia

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

Farmakogenetika

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 klopidogrelu sa znížila o 63-71 % u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi. Po dávkovanom režime 300 mg/75 mg sa u pomalých metabolizérov s priemernou IPA (5 μM 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 dávkovanom režime 600 mg/150 mg bola u pomalých metabolizérov expozícia aktívnemu metabolitu vyššia ako pri dávkovanom 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 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. Vykonal 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 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 pečenné enzýmy zúčastnené na metabolizme. Pri terapeutickej dávke nebol u ľudí užívajúcich klopidoogrel pozorovaný účinok na pečenné enzýmy.

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

- manitol (E421)
- makrogol 6000
- mikrokryštalická celulóza
- ricínový olej hydrogenovaný
- hydroxypropylcelulóza

Obal:

- hypromelóza (E464)
- monohydrát laktózy
- trioktan glycerolu (E1518)
- oxid titaničitý (E171)
- oxid železitý červený (E172)

Filmotvorný povlak:

- karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmom obalené tablety

PVC/PVDC/hliníkové blistre alebo celohliníkové blistre v papierových škatuliach obsahujúcich 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 a 100 filmom obalených tabliet.

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

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmom obalené tablety

4x1, 10x1, 30x1 a 100x1 filmom obalených tabliet balených v hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami, v papierových škatuliach.

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

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmom obalené tablety

EU/1/08/465/001 – Papierová škatuľa so 14 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/465/002 – Papierová škatuľa so 14 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/08/465/003 – Papierová škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/465/004 – Papierová škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/08/465/005 – Papierová škatuľa s 30 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/465/006 – Papierová škatuľa s 30 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/08/465/007 – Papierová škatuľa s 50x1 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/465/008 – Papierová škatuľa s 50x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/08/465/009 – Papierová škatuľa s 84 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/465/010 – Papierová škatuľa s 84 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/08/465/011 – Papierová škatuľa s 90 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/465/012 – Papierová škatuľa s 90 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/08/465/013 – Papierová škatuľa so 100 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/465/014 – Papierová škatuľa so 100 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/08/465/018 – Papierová škatuľa so 7 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/08/465/019 – Papierová škatuľa so 7 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/08/465/021 – Papierová škatuľa s 50 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmom obalené tablety

EU/1/08/465/015 – Papierová škatuľa so 4x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/08/465/016 – Papierová škatuľa s 30x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/08/465/017 – Papierová škatuľa so 100x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami

EU/1/08/465/020 – Papierová škatuľa so 10x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júl 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. december 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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 UVOĽNENIE 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

- Clopidogrel Zentiva 75 mg filmom obalené tablety

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

Delpharm Dijon
6, Boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Francúzsko

S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,
032266 Bukurešť
Rumunsko

- Clopidogrel Zentiva 300 mg filmom obalené tablety

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa 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 (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)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

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

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/465/001 14 tabliet
EU/1/08/465/002 14 tabliet
EU/1/08/465/003 28 tabliet
EU/1/08/465/004 28 tabliet
EU/1/08/465/005 30 tabliet
EU/1/08/465/006 30 tabliet
EU/1/08/465/007 50x1 tabliet
EU/1/08/465/008 50x1 tabliet
EU/1/08/465/009 84 tabliet
EU/1/08/465/010 84 tabliet
EU/1/08/465/011 90 tabliet
EU/1/08/465/012 90 tabliet
EU/1/08/465/013 100 tabliet
EU/1/08/465/014 100 tabliet
EU/1/08/465/018 7 tabliet
EU/1/08/465/019 7 tabliet
EU/1/08/465/021 50 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

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 Zentiva 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH
ALEBO STRIPOCH
(BLISTER / 7, 14, 28 alebo 84 tabliet)**

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Zentiva 75 mg tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

 Zentiva

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH
ALEBO STRIPOCH
BLISTER / 30, 50, 50x1, 90 alebo 100 tablet**

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Zentiva 75 mg tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

 Zentiva

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

4x1 filmom obalené tablety
30x1 filmom obalených tabliet
100x1 filmom obalených tabliet
10x1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/465/015 4x1 filmom obalené tablety
EU/1/08/465/016 30x1 filmom obalených tabliet
EU/1/08/465/017 100x1 filmom obalených tabliet
EU/1/08/465/020 10x1 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Clopidogrel Zentiva 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH
ALEBO STRIPOCH
BLISTER / 4x1, 10x1, 30x1 alebo 100x1 tablet**

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Zentiva 300 mg tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

 Zentiva

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

1. Čo je Clopidogrel Zentiva a na čo sa používa

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

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

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

- máte skôrnaté cievy (tiež známe ako ateroskleróza) a
- prekonali ste infarkt myokardu, náhlu cievnu mozgovú príhodu alebo máte ochorenie periférnych artérií alebo
- mali ste závažný typ bolesti na hrudníku, ktorý je známy ako „nestabilná angína pectoris“ alebo ste prekonali "infarkt myokardu" (srdcový záchvat). Na liečbu týchto ťažkostí môže váš lekár zaviesť do upchatej alebo zúženej tepny stent na znovuoobnovenie účinného prietoku krvi. Váš lekár vám 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 Clopidogrel Zentiva a kyseliny acetylsalicylovej. Váš lekár vám má predpísať Clopidogrel Zentiva a kyselinu acetylsalicylovú vtedy, ak nemôžete užívať „perorálne antikoagulanty“ a nemáte riziko závažného krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Clopidogrel Zentiva

Neužívajte Clopidogrel Zentiva

- Ak ste alergický (precitlivý) na klopidoogrel 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 svojím lekárom predtým, ako začnete užívať Clopidogrel Zentiva.

Upozornenia a opatrenia

Ak sa na vás vzťahuje niektorá z nasledujúcich situácií, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Clopidogrel Zentiva:

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

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

Deti a dospievajúci

Nepodávajúte tento liek deťom, pretože u nich neúčinkuje.

Iné lieky a Clopidogrel Zentiva

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.

Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok Clopidogrel Zentiva a naopak.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate

- lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania, ako napríklad:
 - o perorálne antikoagulanciá, 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, ale nie iba výlučne fluoxetín alebo fluvoxamín), 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 Zentiva 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 Zentiva ajedlo a nápoje

Clopidogrel Zentiva sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas tehotenstva je vhodnejšie neužívať tento liek.

Ak ste tehotná, alebo sa domnievate, že ste tehotná musíte upozorniť svojho lekára alebo lekárnik ešte pred užívaním klopidoogrelu. Ak otehotniete počas užívania Clopidogrel Zentiva, 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 Zentiva ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Clopidogrel Zentiva obsahuje laktózu

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

Clopidogrel Zentiva obsahuje ricínový olej hydrogenovaný

Tento liek môže vyvolať žalúdočné ťažkosti alebo hnačku.

3. Ako užívať Clopidogrel Zentiva

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

Ak ste mali ťažkú bolesť hrudi (nestabilná angína alebo srdcový infarkt), lekár vám môže jedenkrát na začiatku liečby predpísať 300 mg alebo 600 mg Clopidogrelu Zentiva (jedna alebo dve 300 mg tablety alebo štyri alebo osem 75 mg tabliet). Potom, odporúčaná dávka je jedna tableta 75 mg Clopidogrelu Zentiva 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 Zentiva (jedna 300 mg tableta alebo štyri 75 mg tablety). Potom je odporúčaná dávka jedna tableta 75 mg Clopidogrelu Zentiva denne, užitá ako je opísané vyššie, s kyselinou acetylsalicylovou po dobu 3 týždňov.

Následne má lekár predpísať buď samotný Clopidogrel Zentiva alebo samotnú kyselinu acetylsalicylovú.

Clopidogrel musíte užívať tak dlho, ako vám predpíše lekár.

Ak užijete viac Clopidogrelu Zentiva, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Clopidogrel Zentiva

Ak zabudnete užiť dávku clopidogrelu, a spomeniete si počas nasledujúcich 12 hodín od zvyčajného času užívania, užite tabletu ihneď a nasledujúcu tabletu 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.

Ak prestanete užívať Clopidogrel Zentiva

Neukončujte liečbu Clopidogrelom Zentiva bez rozhodnutia vášho lekára. Pred prerušením sa skontaktujte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Okamžite sa skontaktujte so svojím lekárom, ak pocítite:

- horúčku, príznaky infekcie alebo extrémnej únavy. Môžu byť dôsledkom zriedkavého zníženia počtu niektorých krviniek.
- príznaky pečienkových problémov ako je zožltnutie kože a/alebo očí (žltacka), či už spojené s krvácaním, ktoré sa môže prejaviť pod kožou ako červené bodky, alebo bez neho a/alebo so zmätenosťou (pozri časť 2 „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 podávaním Clopidogrelu Zentiva je krvácanie. Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdka alebo čriev, ako modriny, podliatiny (nezvyčajné krvácanie alebo podliatiny pod kožou), krvácanie z nosa, krv v moči.

Zriedkavo bolo zaznamenané tiež krvácanie do oka, vnútrolebečné krvácanie, krvácanie do pľúc alebo do kĺbov.

Ak pri užívaní Clopidogrel Zentiva dlhšiu dobu krvácate

Ak sa porežete alebo inak poraníte, zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie napríklad porezanie, poranenie pri holení, vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak máte akékoľvek pochybnosti, musíte okamžite kontaktovať vášho lekára (pozri časť 2 „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 1000 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 Zentiva

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na blistri po EXP.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pozrite sa prosím na podmienky uchovávania uvedené na škatuľke.

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

Ak sa Clopidogrel Zentiva dodáva v celohliníkových blistroch, 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 Zentiva obsahuje

Liečivo je klopidoogrel. Každá tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (vo forme hydrogénsíranu).

Ďalšie zložky sú (pozri časť 2 „Clopidogrel Zentiva obsahuje laktózu“ a „Clopidogrel Zentiva obsahuje ricínový olej hydrogenovaný“):

- Jadro tablety: manitol (E421), ricínový olej hydrogenovaný, mikrokryštalická celulóza, makrogol 6000 a nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza.
- Obal tablety: monohydrát laktózy (mliečny cukor), hypromelóza (E464), glyceroltriacetát (E1518), červený oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171).
- Filmotvorný povlak: karnaubský vosk.

Ako vyzerá Clopidogrel Zentiva a obsah balenia

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmom obalené tablety (tablety) sú okrúhle, bikonvexné, ružové, na jednej strane s vyrytou číslou "75" a na druhej strane s číslom "1171". Clopidogrel Zentiva sa dodáva v papierových škatuliach, ktoré obsahujú:

- 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 a 100 tabliet v PVC/PVDC/ blistroch alebo v celohliníkových blistroch
- 50x1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových alebo celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobcovia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10

Česká republika

Výrobcovia:

Sanofi Winthrop Industrie

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

alebo

Delpharm Dijon

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

alebo

S.C. Zentiva S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,

032266 Bukurešť

Rumunsko

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 244 17 136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 91 111 58 93
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v mesiac RRRR.

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

Písomná informácia pre používateľa

Clopidogrel Zentiva 300 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 dozviete:

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

1. Čo je Clopidogrel Zentiva a na čo sa používa

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

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

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

- máte skôrnaté cievy (tiež známe ako ateroskleróza) a
- prekonali ste infarkt myokardu, náhlu cievnu mozgovú príhodu alebo máte ochorenie periférnych artérií alebo
- mali ste závažný typ bolesti na hrudníku, ktorý je známy ako „nestabilná angína pectoris“ alebo ste prekonali "infarkt myokardu" (srdcový záchvat). Na liečbu týchto ťažkostí môže váš lekár zaviesť do upchatej alebo zúženej tepny stent na znovuoobnovenie účinného prietoku krvi. Váš lekár vám 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 zabraňujú tvorbe nových krvných zrazenín alebo zabraňujú rastu už existujúcich krvných zrazenín. Musia vám povedať, že pri tomto ochorení sú perorálne antikoagulanty účinnejšie ako kyselina acetylsalicylová alebo kombinované použitie Clopidogrel Zentiva a kyseliny acetylsalicylovej.

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Clopidogrel Zentiva

Neužívajte Clopidogrel Zentiva

- Ak ste alergický (precitlivý) na klopidoogrel 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 svojím lekárom predtým, ako začnete užívať Clopidogrel Zentiva.

Upozornenia a opatrenia

Ak sa na vás vzťahuje niektorá z nasledujúcich situácií, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Clopidogrel Zentiva:

- ak máte riziko krvácania, ako napríklad
 - o ochorenia pri ktorých je vyššie riziko vnútorného krvácania (napríklad žalúdočné vredy).
 - o ak máte ochorenia krvi, ktoré zvyšujú náchylnosť k vnútornému krvácaniu (krvácanie do tkanív, orgánov alebo kĺbov vášho tela).
 - o ak ste nedávno boli vážne zranení.
 - o ak ste nedávno podstúpili chirurgický zákrok (vrátane zubného).
 - o 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 nedokrvnenia).
- ak trpíte poruchou funkcie obličiek alebo pečene.
- 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 Zentiva:

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

Deti a dospievajúci

Nepodávajúte tento liek deťom, pretože u nich neúčinkuje.

Iné lieky a Clopidogrel Zentiva

Ak 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. Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok klopidoogrelu a naopak.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate

- lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania, ako napríklad:

- o perorálne antikoagulanciá, 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, ale nie iba výlučne fluoxetín alebo fluvoxamín), 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 Zentiva 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 Zentiva a jedlo a nápoje

Clopidogrel Zentiva sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas tehotenstva je vhodnejšie neužívať tento liek.

Ak ste tehotná, alebo sa domnievate, že ste tehotná, musíte upozorniť svojho lekára alebo lekárnika ešte pred užívaním klopidoogrelu. Ak otehotniete počas užívania Clopidogrel Zentiva, 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 Zentiva ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Clopidogrel Zentiva obsahuje laktózu

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

Clopidogrel Zentiva obsahuje ricínový olej hydrogenovaný

Tento liek môže vyvolať žalúdočné ťažkosti alebo hnačku.

3. Ako užívať Clopidogrel Zentiva

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 Zentiva denne užitá perorálne (ústami) s jedlom alebo bez jedla a každý deň v rovnakom čase.

Ak ste mali ťažkú bolesť hrudi (nestabilná angína alebo srdcový infarkt), lekár vám môže jedenkrát na začiatku liečby predpísať 300 mg alebo 600 mg Clopidogrelu Zentiva (jedna alebo dve 300 mg tablety alebo štyri alebo osem 75 mg tabliet). Potom, odporúčaná dávka je jedna tableta 75 mg Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva (jedna 300 mg tableta alebo štyri 75 mg tablety). Potom je odporúčaná dávka jedna tableta 75 mg Clopidogrelu Zentiva denne, užitá ako je opísané vyššie, s kyselinou acetylsalicylovou po dobu 3 týždňov.

Následne má lekár predpísať buď samotný Clopidogrel Zentiva alebo samotnú kyselinu acetylsalicylovú.

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

Ak užijete viac Clopidogrelu Zentiva, ako máte

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Okamžite sa skontaktujte so svojím lekárom, ak pocítite:

- horúčku, príznaky infekcie alebo extrémnej únavy. Môžu byť dôsledkom zriedkavého zníženia počtu niektorých krviniek.
- príznaky pečienkových problémov ako je zožltnutie kože a/alebo očí (žltacka), či už spojené s krvácaním, ktoré sa môže prejaviť pod kožou ako červené bodky, alebo bez neho a/alebo so zmätenosťou (pozri časť 2 „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 podávaním klopidogrelu je krvácanie. Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdka alebo čriev, ako modriny, podliatiny (nezvyčajné krvácanie alebo podliatiny pod kožou), krvácanie z nosa, krv v moči. Zriedkavo bolo zaznamenané tiež krvácanie do oka, vnútrolebečné krvácanie, krvácanie do pľúc alebo do kĺbov.

Ak pri užívaní Clopidogrel Zentiva dlhšiu dobu krvácate

Ak sa porežete alebo inak poraníte, zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie napríklad porezanie, poranenie pri holení, vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak máte akékoľvek pochybnosti, musíte okamžite kontaktovať vášho lekára (pozri časť 2 „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 1000 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, pľuzgier 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 Zentiva

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a 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 Zentiva obsahuje

Liečivo je klopidoogrel. Každá tableta obsahuje 300 mg klopidoogrelu (vo forme hydrogénsíranu).

Ďalšie zložky sú (pozri časť 2 „Clopidogrel Zentiva obsahuje laktózu“ a „Clopidogrel Zentiva obsahuje ricínový olej hydrogenovaný“):

- Jadro tablety: manitol (E421), ricínový olej hydrogenovaný, mikrokryštalická celulóza, makrogol 6000 a nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza.
- Obal tablety: monohydrát laktózy (mliečny cukor), hypromelóza (E464), glyceroltriacetát (E1518), červený oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171).

- Filmotvorný povlak: karnaubský vosk.

Ako vyzerá Clopidogrel Zentiva a obsah balenia

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmom obalené tablety (tablety) sú podlhovasté, ružové, na jednej strane s vyrytou číslou "300" a na druhej strane s číslom "1332". Clopidogrel Zentiva sa dodáva v papierových škatuliach, ktoré obsahujú 4x1, 10x1, 30x1, a 100x1 tabliet v hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10

Česká republika

Výrobca:

Sanofi Winthrop Industrie

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

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: + 359 24417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.

Tel.: +36 1 229 1058

PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 2034 1796

PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.

Tel: +31 202 253 638

PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.

Tel: +372 52 70308

PV-Estonia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 91 111 58 93
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentivad.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v mesiac RRRR.

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