

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Iscover 75 mg filmom obalené tablety
Iscover 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Iscover 75 mg filmom obalené tablety

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

Pomocné látky so známym účinkom:

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

Iscover 300 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg klopidogrelu (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.

Iscover 75 mg filmom obalené tablety

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

Iscover 300 mg filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sekundárna prevencia aterotrombotických príhod

Klopidoget je indikovaný:

- u dospelých pacientov po infarkte myokardu (časový interval začiatku liečby je od niekoľkých dní až do 35 dní), po ischemickej náhlzej 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 akútym koronárny syndrómom:
 - bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pektoris alebo non-Q infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobenných zavedeniu stentu po perkutánnom koronárnom zákroku, v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA).
 - akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu v kombinácii s ASA u pacientov podstupujúcich perkutánny koronárny zákrok (vrátane pacientov podstupujúcich zavedenie stentu) alebo u farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu.

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

Klopidogrel je v kombinácii s ASA indikovaný u:

- dospelých pacientov so stredným až vysokým rizikom TIA (ABCD¹ skóre ≥ 4) alebo s miernou IS (NIHSS² ≤ 3) do 24 hodín od TIA alebo IS príhody.

Prevencia aterotrombotických a tromboembolických príhod pri atriálnej fibrilácii

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

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

- Dospelí a starší pacienti

Iscover 75 mg filmom obalené tablety

Klopidogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg.

Iscover 300 mg filmom obalené tablety

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

U pacientov s akútym koronárny syndrómom:

- bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pektoris alebo non-Q infarkt myokardu): liečba klopidogrelom má byť zahájená jednou nasycovacou dávkou 300 mg alebo 600 mg. Nasycovacia dávka 600 mg sa má zvážiť u pacientov vo veku < 75 rokov, ak je u nich plánovaná perkutánna koronárna intervencia (pozri časť 4.4). V liečbe klopidogrelom sa má pokračovať v dávke 75 mg jedenkrát denne (v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) od 75 mg do 325 mg denne). Vzhľadom na to, že vyššie dávky ASA boli spojené s vyšším rizikom krvácania, neodporúča sa, aby dávka ASA bola vyššia ako 100 mg. Optimálna dĺžka liečby nebola formálne stanovená. Údaje získané z klinického skúšania podporujú užívanie liečiva počas 12 mesiacov a maximálny prínos bol pozorovaný v treťom mesiaci užívania (pozri časť 5.1).
- akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu:
 - Pre farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu, klopidogrel sa má podávať ako jedna denná dávka 75 mg s počiatočnou nasycovacou dávkou 300 mg, v kombinácii s ASA a s trombolytikami alebo bez nich. U liečených pacientov starších ako 75 rokov sa má liečba klopidogrelom zahájiť bez nasycovacej dávky. Kombinovaná liečba sa má začať čo najskôr ako je to možné po vzniku príznakov a mala by pokračovať najmenej štyri týždne. Prínos kombinácie klopidogrelu s ASA dlhšie ako štyri týždne neboli sledovaný v tomto nastavení (pozri časť 5.1).
 - Ak sa plánuje perkutánny koronárny zákrok (*percutaneous coronary intervention, PCI*):
 - Liečba klopidogrelom sa má začať nasycovacou dávkou 600 mg u pacientov podstupujúcich primárny PCI a u pacientov podstupujúcich PCI dlhšie ako 24 hodín po fibrinolytickej liečbe. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sa má LD 600 mg podávať opatrne (pozri časť 4.4).
 - Nasycovacia dávka klopidogrelu 300 mg sa má podať pacientom podstupujúcim PCI do 24 hodín po fibrinolytickej liečbe.

Liečba klopidogrelom má pokračovať v dávke 75 mg jedenkrát denne s ASA 75 mg – 100 mg denne. Kombinovaná liečba sa má začať čo najskôr po nástupe symptómov a má pokračovať až 12 mesiacov (pozri časť 5.1).

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

² Stupnica náhlej cievnej mozgovej príhody Národného zdravotníckeho inštitútu

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 klopidogrelu 300 mg, po ktorej nasleduje klopidogrel 75 mg jedenkrát denne a ASA (75 mg – 100 mg jedenkrát denne). Liečba klopidogrelom a ASA sa má začať do 24 hodín od príhody a má pokračovať 21 dní s následnou jednorazovou antiagregačnou liečbou.

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

V prípade vynechania dávky:

- Počas nasledujúcich 12 hodín od zvyčajného času užívania dávky: pacienti majú užiť vynechanú dávku ihned 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 dvojitú dávku.

Špeciálne populácie

- Starší pacienti

Akútne koronárny syndróm bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pektoris alebo infarkt myokardu bez Q vlny):

- U pacientov vo veku < 75 rokov sa môže zvážiť nasycovacia dávka 600 mg, ak sa plánuje perkutánny koronárny zákrok (pozri časť 4.4).

Akútne infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu:

- U farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu: u pacientov vo veku nad 75 rokov sa má začať liečba klopidogrelom bez nasycovacej dávky.

U pacientov podstupujúcich primárny PCI a u pacientov podstupujúcich PCI dlhšie ako 24 hodín po fibrinolytickej liečbe:

- U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sa má LD 600 mg podávať opatrne (pozri časť 4.4).

- Pediatrická populácia

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 ľažkým 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 ktorukolvek 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 látach, klopidogrel sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch a tiež u pacientov, ktorí sú liečení ASA, heparínom, inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) vrátane Cox-2 inhibítarov alebo selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), silnými induktormi CYP2C19, alebo inými liekmi spojenými s rizikom krvácania ako napr. pentoxifylín (pozri časť 4.5). Vzhľadom na zvýšené riziko krvácania sa trojité antiagregáčné liečba (klopidogrel + ASA + dipyridamol) neodporúča na sekundárnu prevenciu cievnej mozgovej príhody u pacientov s akútou nekardioembolickou ischemickou cievou 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 antiagregáčného lieku je dočasne nežiaduce, musí sa podávanie klopidogreлу 7 dní pred zákrokom prerušiť. Pacienti musia informovať lekára a zubára o užívaní klopidogrelu pred každým plánovaným chirurgickým zákrokom alebo pred tým, ako začnú užívať nový liek. Klopidogrel predlžuje čas krvácania, preto sa musí podávať s opatrnosťou pacientom s léziami a s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnemu alebo intraokulárному).

Pacienti musia byť upozornení, že zastavenie krvácania môže počas liečby klopidogrelem (bud' 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 nasycovej dávky klopidogrelu sa neodporúča u pacientov s akutným koronárny syndrómom bez elevácie ST segmentu a u pacientov vo veku ≥ 75 rokov pre zvýšené riziko krvácania u tejto populácie.

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

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

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

Získaná hemofilia

Po užíti klopidogrelu bola hlásená získaná hemofilia. V prípadoch, keď je potvrdený ojedinelý výskyt predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT, activated Partial Thromboplastin Time) s krvácaním alebo bez krvácania, je nutné vziať do úvahy možnosť získanej hemofilie. Pacientov s potvrdenou diagnózou získanej hemofilie musí liečiť špecializovaný lekár a liečba klopidogrelem 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 intravaskulárnu trombektómiou, alebo u pacientov s plánovanou trombolytickou alebo antikoagulačnou terapiou. V týchto situáciách sa duálna antiagregačná liečba neodporúča.

Cytochrom 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.

Ked'že 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 súčasnemu používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pre zoznam inhibítarov 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 súčasnemu 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).

Skrízená reaktivita medzi tienopyridínnimi

U pacientov sa musí zhodnotiť anamnéza hypersenzitivities na tienopyridíny (ako napr. klopidogrel, tiklopídín, prasugrel), pretože medzi tienopyridínnimi bola hlásená skrízená reaktivita (pozri časť 4.8). Tienopyridíny môžu spôsobiť mierne až ťažké alergické reakcie ako je vyrážka, angioedém alebo skrízené hematologické reakcie ako je trombocytopénia 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 hypersenzitivities.

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 hemoragickej diatézu, sú obmedzené. Týmto pacientom sa preto musí klopidogrel podávať opatrne (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

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

Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa: pacientom, ktorí sú liečení 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 viedie 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 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 viedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom užívaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

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

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

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

Iné súčasne podávané lieky:

Induktory CYP2C19

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

Rifampicín silno indukuje CYP2C19, výsledkom čoho je aj zvýšená hladina aktívneho metabolitu klopidogrelu aj inhibícia trombocytov, ktoré môžu viesť najmä k zvýšenému riziku krvácania.

Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno indukujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP2C19

Ked'že sa klopidogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzymu by vyústilo do znížených hladín aktívneho metabolitu klopidogreлу. 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, tiklopídín, karbamazepín a efavirenz.

Inhibítory protónovej pumpy (PPI):

Podávanie omeprazolu 80 mg denne bud' v rovnakom čase ako klopidogrel alebo s 12 hodinovým odstupom znížilo expozíciu aktívному 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 klopidogrelom rovnakú interakciu.

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

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 klopidogrel 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 klopidogrelu.

Zosilnená antiretroviroválna liečba (anti-retroviral therapy, ART): HIV pacienti liečení zosilnenou antiretroviroválnou liečbou (ART), sú vystavení vysokému riziku vzniku cievnych príhod.

U HIV pacientov liečených s ritonavirom 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 ritonavirom zosilnenou ART, u ktorých sa vyskytli reoklúzne príhody po deobštrukcii alebo trpeli trombotickými príhodami počas nasycovacej dávkovej schémy klopidogrelom. Pri súbežnom použíti klopidogrelu a ritonaviru môže byť znížená priemerná inhibícia krvných doštičiek. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému použíti klopidogrelu so zosilnenou ART.

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

Súčasné podávanie fenobarbitalu alebo estrogénu farmakodynamické vlastnosti klopidogrelu významne neovplyvnilo.

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

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

Lieky, ktoré sú substrátmi CYP2C8: U zdravých dobrovoľníkov preukázal klopidogrel zvyšovanie expozície repaglinidu. *In vitro* štúdie preukázali, že glukuronidový metabolit klopidogrelu spôsobuje zvyšovanie expozície repaglinidu inhibíciou CYP2C8. Vzhľadom na riziko zvýšených plazmatických koncentrácií je pri súbežnom podávaní klopidogrelu 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 klopidogrelu s niektorými liekmi, ktoré sa bežne podávajú pacientom s aterotrombotickým ochorením. Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií s klopidogrelom súčasne však užívali rôznorodé liečivá ako napríklad diuretiká, betablokátory, ACEI, blokátory kalciových kanálov, liečivá na zníženie hladiny cholesterolu, koronárne vazodilatanciá, antidiabetiká (vrátane inzulínu), antiepileptiká a antagonisti GPIIb/IIIa bez toho, aby sa objavili klinicky významné nežiaduce interakcie.

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

Rosuvastatín: preukázalo sa, že klopidogrel 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 klopidogrelu počas tehotenstva, preto sa v rámci bezpečnostných opatrení jeho užívanie počas tehotenstva neodporúča.

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

Dojčenie

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

Fertilita

Štúdie na zvieratách neprekázali vplyv klopidogrelu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viest' vozidlá a obsluhovať stroje

Klopidogrel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť pri užívaní klopidogrelu 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 klopidogrelu 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 klopidogrelom alebo ASA 9,3%. Incidencia klinicky závažného krvácania bola pri klopidogrele podobná ako pri ASA.

V CURE v priebehu 7 dní po vykonaní koronárneho bypassu pacientom, ktorým bola zastavená liečba klopidogrelom a ASA viac ako päť dní pred chirurgickým zákrokom, nedošlo k závažnému krvácaniu. U pacientov, ktorí pokračovali v liečbe v priebehu piatich dní pred vykonaním koronárneho bypassu, pri kombinácii klopidogrel 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 klopidogrel 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 obidvoch skupinách.

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

V štúdii TARDIS mali pacienti s nedávnou ischemickou cievou mozgovou príhodou, ktorí dostávali intenzívnu antiagregačnú liečbu tromi liekmi (ASA + klopidogrel + dipyridamol), väčšie krvácanie a krvácanie s väčšou závažnosťou v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali samotný klopidogrel 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 konvencí: 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 usporiadane v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme*
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia, leukopénia, eozinofilia	Neutropénia, aj závažná	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopenia, agranulocytóza, t'ažká trombocytopénia, získaná hemofilia A, granulocytopénia, anémia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Kounisov syndróm (vazospastická alergická angína / alergický infarkt myokardu) v súvislosti s reakciou z precitlivenosti na klopidogrel*
Poruchy imunitného systému				Sérová choroba, anafylaktoidné reakcie, skrižená hypersenzitivita medzi tienopyridínmi (napr. tiklopídín, prasugrel) (pozri časť 4.4)*, inzulínový autoimunitný syndróm, ktorý môže viest' až k závažnej hypoglykémii, hlavne u pacientov s HLA DRA4 podtypom (ktorý sa frekventovanejšie vyskytuje u japonskej populácie) *
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s fatálnym koncom), bolest' hlavy, parestézia, závrat		Poruchy chute, ageúzia

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme*
Poruchy oka		Krvácanie oka (konjuktiválne, 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, plúcna hemorágia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída, eozinofilná pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia	Gastrický a duodenálny vred, gastrítída, vracanie, nauzea, obstipácia, flatulancia	Retroperitoneálne krvácanie	Gastrointestinálne a retroperitoneálne krvácanie s fatálnym koncom, pankreatítida, kolítida (vrátane ulceróznej a lymfocytickej kolítidy), stomatítida
Poruchy pečene a žľcových ciest				Akútne zlyhanie pečene, hepatítida, abnormálne hodnoty pečeňových testov

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Modrina	Vyrážka, pruritus, krvácanie kože (purpura)		Bulózna dermatítida (toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, erythema multiforme, akútна generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)), angioedém, syndróm liekovej hypersenzitivnosti, lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), erytematózna alebo exfoliatívna vyrážka, urticária, ekzém, lichen planus
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Gynekomastia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Muskulo-skeletálne krvácanie (hemartróza), artrítida, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria		Glomerulonefritída, zvýšenie kreatinínu v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Krvácanie v mieste vpichu			Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Predĺžený čas krvácania, pokles počtu neutrofilov, pokles počtu trombocytov		

* Údaje týkajúce sa klopidogrelu 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 klopidogrelu môže viesť k predĺženiu času krvácania a následne ku komplikáciám z krvácania. Ak sa vyskytnú krvácania, musí sa zvážiť adekvátna liečba.

Nie je známe žiadne antidotum voči farmakologickému účinku klopidogrelu. Ak sa vyžaduje rýchla korekcia predĺženého času krvácania, môže účinok klopidogrelu kompenzovať transfúzia trombocytov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Klopidogrel je neaktívna forma, ktorej jeden z metabolítov je inhibítormi agregácie krvných doštičiek. Aby vznikol aktívny metabolit inhibujúci agregáciu krvných doštičiek, musí sa klopidogrel metabolismovať enzýmami CYP450. Aktívny metabolit klopidogrelu selektívne inhibuje väzbu adenosín-difosfátu (ADP) na jeho P2Y₁₂ receptory na povrchu krvných doštičiek a následnú ADP-sprostredkovanú aktiváciu GPIIb/IIIa komplexu, čím inhibuje agregáciu trombocytov. Kvôli irreverzibilnej väzbe sú nechránené krvné doštičky po celú dobu svojho prežívania (približne 7-10 dní) inaktivované a normalizácia doštičkových funkcií je viazaná na rýchlosť obnovy populácie trombocytov. Agregácia krvných doštičiek indukovaná inými agonistami ako ADP je tiež inhibovaná blokovaním ADP-indukovanej amplifikácie krvných doštičiek.

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

Farmakodynamické účinky

Opakovane 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 klopidogrelu sa sledovala v 7 dvojito zaslepených štúdiach zahŕňajúcich viac ako 100 000 pacientov: v štúdii CAPRIE sa klopidogrel porovnával s ASA a v štúdiach CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT a ACTIVE-A sa klopidogrel porovnával s placebom, obidve liečivá boli podávané v kombinácii s ASA a ďalšou štandardnou liečbou.

Nedávny infarkt myokardu (IM), nedávna náhlá cievna mozková príhoda alebo diagnostikované periférne arteriálne ochorenie

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

V porovnaní s ASA klopidogrel výrazne znižuje výskyt nových ischemických príhod (kombinovaný ukazovateľ: infarkt myokardu, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a smrť v dôsledku cievnych príčin). V „intention-to-treat“ analýze bolo zaznamenaných 939 príhod v skupine klopidogrelu a 1 020 príhod v skupine ASA (zníženie relatívneho rizika (RRR) 8,7% [95% CI: 0,2 až 16,4]; p = 0,045), čo zodpovedá ďalším 10 novoznáknutým 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 klopidogrelem (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 cievou mozgovou príhodou (RRR = 7,3%; CI: -5,7 až 18,7 [p=0,258]). U pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie výhradne na základe nedávno prekonaného infarktu myokardu, bol klopidogrel numericky menej účinný, ale tento rozdiel neboli štatisticky významný od ASA (RRR = -4,0%; CI: -22,5 až 11,7 [p=0,639]). V podskupine analyzovanej na základe veku bol prínos klopidogrelu u pacientov nad 75 rokov menší ako u pacientov vo veku ≤75 rokov.

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

Akútne koronárny syndróm

V štúdii CURE bolo zahrnutých 12 562 pacientov s akútnym koronárny syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pektoris alebo non-Q infarkt myokardu) a u ktorých sa prejavil v priebehu 24 hodín začiatok záchravnej bolesti na hrudníku alebo symptómy svedčiace pre ischémiu. Pacienti boli zaradení buď na základe zmien EKG spôsobených novou ischémiou alebo na základe minimálne dvojnásobného vzostupu hodnôt myokardiálnych enzýmov alebo troponínu I alebo T nad horný limit. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidogrel (počiatočná dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, N=6 259) alebo do skupiny užívajúcej placebo (N=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 neboli pri podávaní klopidogrelu a placebo významne ovplyvnený sprievodnou liečbou heparínmi.

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

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

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia), bol v skupine liečenej klopidogrelom 1 035 (16,5%) a v skupine liečenej placebom 1 187 (18,8%). V skupine liečenej klopidogrelom sa znížilo relatívne riziko o 14% (95% CI z 6% -21%, p = 0,0005). Tento prínos bol dosiahnutý hlavne

vďaka štatisticky významnej redukcii výskytu IM [287 (4,6%) v skupine liečenej klopidogrelom a 363 (5,8%) v skupine liečenej placebom]. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na výskyt opakovanej hospitalizácie pre nestabilnú angínu pektoris.

Výsledky získané u populácie s rozdielnymi charakteristikami (napríklad s nestabilou angínou pektoris alebo non-Q infarktom myokardu, pacienti s nízkym až vysokým rizikom, s diabetes, s potrebou revaskularizácie, rozdielnym vekom, pohlavím a pod.) boli zhodné s výsledkami primárnej analýzy. Najmä, údaje z post-hoc analýzy 2 172 pacientov (17% z celkového počtu v štúdii CURE), ktorí sa podrobili zavedeniu stentu (Stent-CURE) ukázali, že klopidogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2% RRR (zniženie relatívneho rizika) v prospech klopidogreлу pre združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9% RRR pre druhý združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia). Okrem toho, bezpečnostný profil klopidogrelu v tejto podskupine pacientov nevyvolal žiadne zvláštne obavy. Preto sú výsledky z tejto podskupiny v súlade s celkovými výsledkami štúdie.

Prínosy pozorované pri užívaní klopidogrelu boli nezávislé od ďalšej akútnej a dlhotrvajúcej kardiovaskulárnej liečby (ako napríklad heparín/LMWH, antagonisty GPIIb/IIIa, lieky znižujúce hladinu lipidov, betablokátory a ACE inhibítory). Účinnosť klopidogrelu bola pozorovaná nezávisle od dávky ASA (75-325 mg raz denne).

Infarkt myokardu s eleváciou segmentu ST

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

V štúdiu CLARITY bolo zahrnutých 3 491 pacientov so začiatkom infarktu myokardu s eleváciou ST do 12 hodín a plánovaných na trombolytickú liečbu. Pacienti dostávali klopidogrel (nasycovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, n=1 752) alebo placebo (n=1 739), v obidvoch skupinách s ASA (od 150 mg do 325 mg ako nasycovacia dávka, ďalej bola podávaná dávka od 75 do 162 mg/deň), fibrinolytikum a podľa vhodnosti heparín. Pacienti pokračovali v liečbe 30 dní. Primárny cielový ukazovateľ bol výskyt kombinácie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt na angiograme pred prepustením z nemocnice alebo smrť alebo rekurentný IM pred koronárhou angiografiou. U pacientov, u ktorých sa nerobila angiografia bol primárny cielový 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 špecificity: 31,1%), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokátory, 54,7% ACE inhibítory a 63% statíny.

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

Analýza podskupiny **CLARITY PCI** zahŕňala 1 863 pacientov so STEMI podstupujúcich PCI. Pacienti, ktorí dostávali nasycovaciu dávku (*loading dose*, LD) klopidogrelu 300 mg (n=933), mali významné zniženie výskytu kardiovaskulárnej smrти, IM alebo cievnej mozgovej príhody po PCI v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (n=930) (3,6 % s klopidogrelom pred liečbou oproti 6,2 % s placebom, OR: 0,54; 95 % CI: 0,35-0,85; p=0,008). Pacienti, ktorí dostávali LD klopidogrelu 300 mg, mali počas 30 dní po PCI významné zniženie výskytu kardiovaskulárnych úmrtí, IM alebo cievnej mozgovej príhody v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali placebo (7,5 % s klopidogrelom pred liečbou oproti 12,0 % s placebom, OR: 0,59; 95 % CI: 0,43-0,81; p=0,001). Tento zložený koncový ukazovateľ pri hodnotení celkovej populácie štúdie CLARITY však neboli štatisticky významný ako sekundárny koncový ukazovateľ. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel vo výskytu veľkého alebo menšieho krvácania medzi oboma liečbami (2,0 % s klopidogrelom pred liečbou oproti 1,9 % s

placebom, $p > 0,99$). Nálezy tejto analýzy podporujú skoré použitie nasycovacej dávky klopidogrelu pri STEMI a stratégiu rutinnej liečby klopidogrelom u pacientov pred podstúpením PCI.

2x2 faktoriálový 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=22 961) alebo placebo (n=22 891), v kombinácii s ASA (162 mg/deň), počas 28 dní alebo do prepustenia z nemocnice. Primárne cieľové ukazovatele boli smrť z akejkoľvek príčiny a prvý výskyt reinfarktu, náhla cievna mozkovej príhody 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 mozkovej príhody alebo smrti o 9% ($p = 0,002$), čo predstavuje absolútну redukciu 0,5% a 0,9%. Tento prínos bol konzistentný v celom rozsahu veku, pohľavia a s fibrinolytikami alebo bez nich a bol pozorovaný už do 24 hodín.

Nasycovacia dávka 600 mg klopidogrelu u pacientov s akútnym koronárny syndrómom podstupujúcich PCI

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

Toto randomizované faktorové klinické skúšanie zahŕňalo 25 086 pacientov s akútnym koronárny syndrómom (*acute coronary syndrome*, ACS) určeným na včasné PCI. Pacienti boli náhodne priradení buď k dvojitej dávke (600 mg v 1. deň, potom 150 mg v 2. – 7. deň, potom 75 mg denne) oproti štandardnej dávke (300 mg v 1. deň, potom 75 mg denne) klopidogreлу a vysokej dávke (300–325 mg denne) oproti nízkej dávke (75–100 mg denne) ASA. 24 835 zaradených pacientov s ACS podstúpilo koronárnu angiografiu a 17 263 dostalo PCI. U 17 263 pacientov liečených PCI v porovnaní so štandardnou dávkou, dvojitá dávka klopidogrelu znížila mieru primárneho koncového ukazovateľa (3,9 % oproti 4,5 % upravená miera rizika (*hazard ratio*, HR = 0,86, 95 % CI 0,74 – 0,99, $p = 0,039$) a významne znížila trombózu stentu (1,6 % oproti 2,3 %, HR: 0,68; 95 % CI: 0,55 ± 0,85; $p = 0,001$). Veľké krvácanie bolo častejšie pri dvojnásobnej dávke ako pri štandardnej dávke klopidogrelu (1,6 % oproti 1,1 %, HR = 1,41, 95 % CI 1,09 - 1,83, $p = 0,009$). V tomto klinickom skúšaní nasycovacia dávka 600 mg klopidogrelu preukázala konzistentnú účinnosť u pacientov vo veku ≥ 75 rokov a u pacientov vo veku < 75 rokov.

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

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

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

Táto post-hoc analýza klinického skúšania sa vykonala s cieľom vyhodnotiť, či LD 600 mg klopidogrelu poskytuje rýchlejšiu a väčšiu inhibíciu aktivácie krvných doštičiek. Analýza skúmala vplyv LD 600 mg v porovnaní s 300 mg na 30-dňové klinické výsledky u 3 311 pacientov z hlavného klinického skúšania (n=1 153; skupina LD 300 mg; n=2 158; skupina LD 600 mg) pred katetrizáciou srdca, po ktorej nasledovala dávka 75 mg/deň počas ≥ 6 mesiacov po prepustení. Výsledky preukázali významne nižšiu 30-dňovú neupravenú mieru úmrtnosti (1,9 % oproti 3,1 %, $p=0,03$), opakujúceho sa infarktu (1,3 % oproti 2,3 %, $p=0,02$) a definitívnej alebo pravdepodobnej trombózy stentu (1,7 %

oproti 2,8 %, p=0,04) po LD 600 mg bez vyšej miery krvácania. Podľa analýzy viacerých premenných bola LD 600 mg nezávislým prediktorem nižších mier 30-dňových závažných nežiaducích srdcových udalostí (HR: 0,72 [95 % CI: 0,53–0,98], p=0,04). Miera veľkého krvácania (nesúvisiaca s CABG) bola 6,1 % v skupine s LD 600 mg a 9,4 % v skupine s LD 300 mg (p=0,0005). Miera menšieho krvácania bola 11,3 % v skupine s LD 600 mg a 13,8 % v skupine s LD 300 mg (p=0,03).

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

CREDO (klopidogrel na zníženie nežiaducich udalostí počas pozorovania)

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

EXCELLENT (Účinnosť Xience/Promus verzu Cypher na zníženie neskorych strát po stentovaní)

Toto prospektívne, otvorené, randomizované klinické skúšanie sa vykonalo v Kórei na hodnotenie, či 6-mesačná duálna antiagregačná liečba (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) bude noninferiórna oproti 12-mesačnej DAPT po implantácii stentov uvoľňujúcich liečivo. Štúdia zahŕňala 1 443 pacientov podstupujúcich implantáciu, ktorí boli randomizovaní na 6-mesačný DAPT (ASA 100–200 mg/deň plus klopidogrel 75 mg/deň počas 6 mesiacov a potom samotná ASA až do 12 mesiacov) alebo 12-mesačný DAPT (ASA 100–200 mg/deň plus klopidogrel 75 mg/deň počas 12 mesiacov). Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel vo výskytu zlyhania cielových ciev (kompozit srdcovej smrti, IM alebo revaskularizácie cielovej cievky), čo bol primárny koncový ukazovateľ medzi 6-mesačnými a 12-mesačnými skupinami DAPT (HR: 1,14; 95 % CI: 0,70 1,86 p=0,60). Štúdia tiež neprekázala žiadny významný rozdiel v bezpečnostnom koncovom ukazovateli (kompozit smrti, MI, cievnej mozgovej príhody, trombózy stentu alebo veľkého krvácania TIMI) medzi 6- a 12-mesiacmi v skupinách DAPT (HR: 1,15; 95 % CI: 0,64–2,06; p=0,64). Hlavným nálezom tejto štúdie bolo, že 6-mesačný DAPT bol noninferiórny oproti 12-mesačnému DAPT v riziku zlyhania cielovej cievky.

Deeskalácia P2Y₁₂ inhibičných látok pri akútном 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, tikagrelorom a prasugrelom, 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 ischémii bol konzistentný počas celého roka, vyšší pokles opakujúcej sa ischémie po ACS bol zaznamenaný počas počiatocných dní od začiatku liečby. Naopak, *post hoc* analýzy ukázali štatisticky významný nárast rizika krvácania u účinnejších P2Y₁₂ inhibítorov, ktorý sa prevažne vyskytuje počas udržiavacej fázy, po prvom mesiaci po ACS. TOPIC a TROPICAL- ACS boli navrhnuté tak, aby skúmali ako zmierniť krváčavé 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 antitrombocytárna 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 nestabilou angínou pektoris (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 2 610 biomarker pozitívnych ACS pacientov po úspešnej PCI. Pacienti boli náhodne rozdelení k podávaniu bud' 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 ≥ 46 jednotiek, pacienti boli eskalovaní späť na prasugrel 5 alebo 10 mg/d po dobu 11,5 mesiaca. Ak bol HPR < 46 jednotiek, pacienti pokračovali v liečbe klopidogrelom 75 mg/d po dobu 11,5 mesiaca. Teda, usmernené deeskalované rameno obsahovalo pacientov, ktorí užívali bud' prasugrel (40%) alebo klopidogrel (60%). Všetci pacienti pokračovali s užívaním aspirínu a boli pozorovaní po dobu jedného roku.

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

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

DAPT v kombinácii s klopidogrelom a ASA ako preventívna liečba náhlej cievnej mozgovej príhody po akútnej miernej IS alebo stredne až vysoko rizikovom TIA sa hodnotila v dvoch randomizovaných štúdiach 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 akútym TIA (ABCD2 skóre ≥ 4) alebo s akútnou miernou náhlou cievnowou mozkovou príhodou (NIHSS ≤ 3). Pacienti v oboch skupinách dostávali v 1. deň nezaslepenú ASA (v dávke v rozmedzí od 75 do 300 mg, podľa uváženia ošetrujúceho lekára). Pacienti náhodne zaradení do skupiny klopidogrel – ASA dostávali nasycovaciu dávku 300 mg klopidogrelu v 1. deň, po ktorej nasledovala dávka 75 mg klopidogrelu denne od 2. až do 90. dňa a ASA v dávke 75 mg denne od 2. až do 21. dňa. Pacienti náhodne zaradení do skupiny s ASA dostávali placebo verziu klopidogrelu od 1. až do 90. dňa a ASA v dávke 75 mg denne od 2. až do 90. dňa.

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

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

Táto randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, placebom kontrolovaná klinická štúdia zahŕňala 4 881 medzinárodných pacientov s akútym TIA (ABCD2 skóre ≥ 4) alebo s miernu náhlou cievnowou mozkovou príhodou (NIHSS ≤ 3). Všetci pacienti v obidvoch skupinách dostávali nezaslepenú ASA v 1. až 90. deň (50-325 mg v závislosti od rozhodnutia ošetrujúceho lekára). Pacienti náhodne zaradení do skupiny s klopidogrelem dostali nasycovaciu dávku 600 mg klopidogrelu v 1. deň, po ktorej nasledovalo 75 mg klopidogrelu denne od 2. až do 90. dňa. Pacienti náhodne zaradení do placebo skupiny dostávali placebo klopidogrelu 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 klopidogrel 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 klopidogrel 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 klopidogrel 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 klopidogrel 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

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

Veľké krvácanie	ASA (n=5 035)	18	4	2	1
	KLP+ASA(n=5 016)	30	10	4	2
Rozdiel		-12	-6	-2	-1

Atriálna fibrilácia

Štúdia ACTIVE-W a ACTIVE-A, samostatné štúdie programu ACTIVE, zahŕňali pacientov s atriálnou fibriláciou (AF), ktorí mali minimálne jeden rizikový faktor cievnej príhody. Lekári zaradili pacientov na základe vstupných kritérií do štúdie ACTIVE-W, ak boli kandidáti 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 klopidogrelu a ASA.

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

Pacienti randomizovaní v programe ACTIVE mali dokumentovanú AF, t.j. bud' permanentnú AF alebo najmenej 2 epizódy intermitentnej AF za posledných 6 mesiacov a mali minimálne jeden z nasledujúcich rizikových faktorov: vek \geq 75 rokov alebo vek 55 až 74 rokov a bud' diabetes mellitus vyžadujúci liečbu alebo dokumentovaný predchádzajúci IM alebo dokumentovanú ischemickú chorobu srdca; liečbu systémovej hypertenzie, predchádzajúcu náhlmu cievnu mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak (TIA) alebo necerebrálnu systémovú embóliu, dysfunkciu ľavej komory s ejekčnou frakciou < 45%; dokumentované poruchy periférnych ciev. Priemerná hodnota CHADS₂ bola 2,0 (rozpätie 0-6).

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

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

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

Počet pacientov, ktorí dosiahli primárny koncový ukazovateľ (čas do prvej náhlnej cievnej 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 z 2,4% až 19,1%; p=0,013), a to predovšetkým vzhľadom na výrazné zníženie výskytu náhlnej cievnej mozgovej príhody. Náhla cievna mozgová príhoda sa vyskytla 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 štúdiu, 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 inhibície 49,3% (5 μM ADP-indukovanej agregácie trombocytov), ktoré bolo porovnatelné s dospelými užívajúcimi Iscover 75 mg/deň.

V randomizovanej, dvojito-zaslepenej, paralelnej štúdii (CLARINET) sa 906 pediatrických pacientov (novorodencov a dojčiat) s cyanotickou vrodenou srdcovou chybou zmiernenou systémovo-plúcnym arteriálnym skratom (BT shuntom) randomizovalo na pacientov užívajúcich 0,2 mg/kg klopidogrelu (n=467) alebo placebo (n=439) súčasne so sprievodnou základnou liečbou až do operácie druhej fázy. Priemerná doba medzi chirurgickým vytvorením shuntu a prvým podaním lieku bola 20 dní. Približne 88% pacientov užívalo súčasne kyselinu acetylsalicylovú ASA (v rozmedzí od 1 do 23 mg/kg/deň). Medzi skupinami sa nezaznamenal významný rozdiel, pokiaľ ide o kompozitný primárny koncový ukazovateľ smrti, trombózy shuntu alebo kardiologickej intervencie pred 120 dňom života po udalosti považovanej za trombotickú príhodu (89 [19,1%] zo skupiny užívajúcej 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 nezaznamenal. V nasledujúcom 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 dostupnosti u dospelých preukázal zarobený roztok klopidogreлу podobný rozsah a mierne vyšiu 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 koncentrácie metabolítov klopidogrelu v moči sa absorpcia odhaduje na viac ako 50%.

Distribúcia

Klopidogrel a jeho hlavný cirkulujúci (neaktívny) metabolit sa *in vitro* reverzibilne viažu na proteíny ľudskej plazmy (98% resp. 94%). Väzba je *in vitro* v širokom koncentračnom rozsahu 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 hydrolyze na neaktívny derivát kyseliny karboxylovej (85% cirkulujúcich metabolítov) a jedna sprostredkovaná cytochrómami P450. Klopidogrel sa najprv metabolizuje na prechodný metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následný metabolismus prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vyúsťuje do vzniku aktívneho metabolitu, tiolového derivátu klopidogrelu. Aktívny metabolit je tvorený prevažne pomocou CYP2C19, s účasťou niekoľkých ďalších enzymov CYP, vrátane CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Aktívny tiolový metabolit, ktorý bol izolovaný *in vitro*, sa rýchlo a irreverzibilne 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 ^{14}C 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 opakovom 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 klopidogreлу a protidoštičkový účinok, zistované *ex vivo* skúškami agregácie doštičiek, sa líšia podľa genotypu CYP2C19.

Alela CYP2C19*1 je zodpovedná za plne funkčný enzym, kým alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za nefunkčné enzymy. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za väčšinu zredukovej funkcie alel u pomalých metabolizérov kaukazskej rasy (85%) a ázijskej rasy (99%). K ďalším alelám, ktoré sa spájajú so zníženým alebo žiadnym metabolizmom patria menej časte CYP2C19*4, *5, *6, *7 a *8. Pomalý metabolizér vlastní dva typy alel 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 aktívному metabolitu a priemernej inhibícii krvného zrážania (mean inhibition of platelet aggregation - IPA) medzi ultrarýchlymi, extenzívnymi a intermediálnymi metabolizérmi. Expozícia aktívnomu metabolitu klopidogredu 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 aktívnomu 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 dávkovaním 300 mg/75 mg a bola rovnaká ako u ostatných skupín CYP2C19 metabolizérov s dávkovaním 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 klopidogrelom v ustálenom stave, sa preukázalo, že expozícia aktívnomu metabolitu sa znížila o 28% u intermediálnych metabolizérov a o 72% u pomalých metabolizérov, zatiaľ čo sa inhibícia krvného zrážania (5 µM ADP) znížila s rozdielmi 5,9% a 21,4%, v porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi.

Vplyv CYP2C19 genotypu na klinické výsledky u pacientov liečených klopidogrelom neboli hodnotený v prospektívnych, randomizovaných, kontrolovaných štúdiach. Vykonalo sa množstvo retrospektívnych analýz, avšak na vyhodnotenie tohto účinku pre pacientov liečených klopidogrelom 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 štúdiach (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 nežiaducích príhod iba u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi.

V CURE, CLARITY, ACTIVE-A a jednej kohortnej štúdii (Trenk) sa nezaznamenal zvýšený výskyt nežiaducích príhod vzhl'adom 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 klopidogrelu.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

Po opakovanej podaní dávky 75 mg klopidogrelu 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 obidvoch skupinách podobné.

Rasa

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Neprekázal 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. Neprekázala sa žiadna genotoxická aktivita.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

manitol (E421)
makrogol 6000

mikrokryštalická celulóza
ricínový olej hydrogenovaný
hydroxypropylcelulóza

Obal:

hypromelóza (E464)
monohydrt 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: uchovávajte pri teplote do 30°C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Iscover 75 mg filmom obalené tablety

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

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

Iscover 300 mg filmom obalené tablety

4x1, 10x1, 30x1 a 100x1 filmom obalených tablet balených v hliníkových 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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Iscover 75 mg filmom obalené tablety

EU/1/98/070/001 – Papierová škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/002 – Papierová škatuľa s 50x1 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/003 – Papierová škatuľa s 84 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/004 – Papierová škatuľa so 100 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/005 – Papierová škatuľa s 30 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/006 – Papierová škatuľa s 90 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/007 – Papierová škatuľa so 14 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/011 – Papierová škatuľa so 7 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/013 – Papierová škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/014 – Papierová škatuľa s 50x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/015 – Papierová škatuľa s 84 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/016 – Papierová škatuľa so 100 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/017 – Papierová škatuľa s 30 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/018 – Papierová škatuľa s 90 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/019 – Papierová škatuľa so 14 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/020 – Papierová škatuľa so 7 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch

Iscover 300 mg filmom obalené tablety

EU/1/98/070/008 – Papierová škatuľa so 4x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/98/070/009 – Papierová škatuľa s 30x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/98/070/010 – Papierová škatuľa so 100x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/98/070/012 – Papierová škatuľa so 10x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch s jednotlivými dávkami

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. júl 1998

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. jún 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

DD. mesiac RRRR

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLNENIE 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 UVOLNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

- Iscover 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

Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17, Km 22
67019 Scoppito (AQ) – Taliansko

- Iscover 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

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

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

- Plán riadenia rizík (RMP)

Neaplikovateľné.

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

Iscover 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPÍRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/98/070/001 28 filmom obalených tablet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/002 50x1 filmom obalených tablet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/003 84 filmom obalených tablet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/004 100 filmom obalených tablet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/005 30 filmom obalených tablet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/006 90 filmom obalených tablet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/007 14 filmom obalených tablet v PVC/PVDC/Al blistroch

EU/1/98/070/011 7 filmom obalených tablet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/070/013 28 filmom obalených tablet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/014 50x1 filmom obalených tablet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/015 84 filmom obalených tablet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/016 100 filmom obalených tablet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/017 30 filmom obalených tablet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/018 90 filmom obalených tablet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/019 14 filmom obalených tablet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/070/020 7 filmom obalených tablet v celohliníkových blistroch

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

Iscover 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO
STRIPOCH**

BLISTER / 7, 14, 28 alebo 84 tablet

1. NÁZOV LIEKU

Iscover 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Kalendárne dni

Po

Ut

St

Št

Pi

So

Ne

1. týždeň

2. týždeň (len pre škatuľky s počtom tablet 14, 28 a 84)

3. týždeň (len pre škatuľky s počtom tablet 28; 84)

4. týždeň (len pre škatuľky s počtom tablet 28; 84)

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

1. NÁZOV LIEKU

Iscover 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
PAPIEROVÁ ŠKATUĽA**

1. NÁZOV LIEKU

Iscover 300 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/98/070/008 4x1 filmom obalené tablety v celohliníkových blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/98/070/009 30x1 filmom obalených tablet v celohliníkových blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/98/070/010 100x1 filmom obalených tablet v celohliníkových blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/98/070/012 10x1 filmom obalených tablet v celohliníkových blistroch s jednotlivými dávkami

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

Iscover 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAТОR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAТОR – ÚDAJE ČITATELNÉ 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

Iscover 300 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

1. Čo je Iscover a na čo sa používa

Iscover obsahuje klopidogrel a patrí do skupiny liekov nazývaných antiagregačné lieky. Krvné doštíčky sú veľmi malé častice v krvi, ktoré sa počas zrážania krvi zhlukujú. Tomuto zhlukovaniu bráňa antiagregačné lieky, ktoré znižujú možnosť vytvorenia krvnej zrazeniny (tentu proces sa volá trombóza).

Iscover sa používa u dospelých na predchádzanie vzniku krvných zrazenín (trombus), ktoré sa formujú v skôrnatencích cievach (artériach). Tento proces, ktorý môže viest' k aterotrombotickým príhodám (ako napríklad náhla cievna mozgová príhoda, srdcový záchvat alebo smrť), je známy ako aterotrombóza.

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

- máte skôrnatencie ciev (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 pektoris“ alebo ste prekonali „infarkt myokardu“ (srdcový záchvat). Na liečbu týchto ľažkostí môže váš lekár zaviesť do upchatej alebo zúženej tepny stent na znovuobnovenie účinného prietoku krvi. Váš lekár vám môže predpísat 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 antikoagulanciá“ (antagonisti vitamínu K), ktoré zabraňujú tvorbe nových krvných zrazenín alebo zabraňujú rastu už existujúcich krvných zrazenín. Musia vám povedať, že pri tomto ochorení sú perorálne antikoagulanciá účinnejšie ako kyselina acetylsalicylová alebo kombinované použitie Iscoveru a kyseliny acetylsalicylovej. Váš lekár vám má predpísat Iscover a kyselinu acetylsalicylovú vtedy, ak nemôžete užívať „perorálne antikoagulanciá“ a nemáte riziko závažného krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Iscover

Neužívajte Iscover

- Ak ste alergický (precitlivený) na klopidogrel 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 Iscover.

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte riziko krvácania, ako napríklad
 - ochorenia pri ktorých je vyššie riziko vnútorného krvácania (napríklad žalúdočné vredy).
 - ak máte ochorenia krví, ktoré zvyšujú náchylnosť k vnútornému krvácaniu (krvácanie do tkanív, orgánov alebo kĺbov vášho tela).
 - ak ste nedávno boli väzne zranení.
 - ak ste nedávno podstúpili chirurgický zákrok (vrátane zubného).
 - 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 Iscoveru:

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

Deti a dospeievajúci

Nepodávajte tento liek detom, pretože u nich neúčinkuje.

Iné lieky a Iscover

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

Niekteré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok Iscoveru a naopak.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate

- lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania, ako napríklad:

- perorálne antikoagulanciá, čo sú lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
- nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa obvykle podávajú na zmiernenie bolesti a/alebo zápalov svalov a kĺbov,
- heparín alebo iné injekčne podávané lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
- tiklopídín alebo iné antiagregačné lieky,
- selektívny inhibítorm spätného vychytávania sérotonínu (vrátane, ale nie iba výlučne fluoxetín alebo fluvoxamín), lieky zvyčajne používané na liečbu depresie,
- rifampicín (používaný na liečbu závažných infekcií),
- omeprazol alebo esomeprazol, lieky na zažívacie ťažkosti,
- flukonazol alebo vorikonazol, lieky na plesňové infekcie,
- efavirenz alebo iné antiretrovirové 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 klopidogrelom, 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 pektoris alebo srdcový záchvat), prechodný ischemický záchvat alebo mierna náhlá ischemická cievna mozková príhoda, môžu vám Iscover predpísat' 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.

Iscover a jedlo a nápoje

Iscover 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 Iscoveru. Ak otehotniete počas užívania Iscoveru, okamžite sa porad'te so svojím lekárom, pretože počas tehotenstva sa užívanie klopidogrelu neodporúča.

Liek sa nesmie užívať v období dojčenia.

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

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Iscover ovplyvňuje vašu schopnosť viest' vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Iscover obsahuje laktózu

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

Iscover obsahuje ricínový olej hydrogenovaný

Tento liek môže vyvoláť žalúdočné ťažkosti alebo hnačku.

3. Ako užívať Iscover

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

Ak ste mali ťažkú bolest' na hrudi (nestabilná angína alebo srdcový infarkt), lekár vám môže jedenkrát na začiatku liečby predpísť 300 mg alebo 600 mg Iscoveru (jedna alebo dve 300 mg tablety alebo štyri alebo osem 75 mg tablet). Potom, odporúčaná dávka je jedna tableta 75 mg Iscoveru denne, užitá ako je opísané vyšie.

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 predpísť 300 mg Plavixu (jedna 300 mg tableta alebo štyri 75 mg tablety). Potom je odporúčaná dávka jedna tableta 75 mg Plavixu denne, užitá ako je opísané vyšie, s kyselinou acetylsalicylovou po dobu 3 týždňov. Následne má lekár predpísť buď samotný Plavix alebo samotnú kyselinu acetylsalicylovú.

Iscover musíte užívať tak dlho, ako vám predpíše lekár.

Ak užijete viac Iscoveru, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Iscover

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

Ak si spomeniete, že ste zabudli užiť liek po viac ako 12 hodinách, užite až nasledujúcu dávku v zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

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

Ak prestanete užívať Iscover

Neukončujte liečbu Iscoverom 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 pečeňových problémov ako je zožľtnutie kože a/alebo očí (žltačka), či už spojené s krvácaním, ktoré sa môže prejavíť 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, pluzgiere na koži. Tieto môžu byť príznakom alergickej reakcie.

Najčastejším vedľajším účinkom, ktorý sa udáva v súvislosti s podávaním Iscoveru je krvácanie. Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdku alebo črev, 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 plúc alebo do kľbov.

Ak pri užívaní Iscoveru 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 znepokojoval. 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):

Bolest' hlavy, žalúdočné vredy, vracanie, pocity na vracanie, zápcha, nadmerná plynatosť v žalúdku alebo črevách, vyrážky, svrbenie, točenie hlavy, pocit štípania a znížená citlivosť na dotyk.

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

Závrat, zväčšenie prsných žliaz u mužov.

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

Žltačka, t'ažká bolest' brucha spojená s bolest'ou chrba alebo bez nej, horúčka, t'ažkosti 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, bolest' ústnej dutiny (stomatitída), pokles krvného tlaku, zmätenosť, halucinácie, bolesti kľbov, svalové bolesti, zmeny chuti alebo strata chuti jedla.

Vedľajšie účinky s neznámou častosťou výskytu (časťosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):
Reakcie z precitlivenosti s bolest'ou na hrudníku alebo bolest'ou brucha, pretrvávajúce príznaky spojené s nízkou hladinou cukru v krvi.

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

Hlášenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Iscover

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Podmienky uchovávania sú uvedené na škatuľke.

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

Ak sa Iscover 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 Iscover obsahuje

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

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

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

Ako vyzerá Iscover a obsah balenia

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

- 7, 14, 28 30, 84, 90 a 100 tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch alebo v celohliníkových blistroch
 - 50x1 tablet v PVC/PVDC/hliníkových alebo celohliníkových blistroch s jednotlivými dávkami.
- Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobcovia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

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
Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17, Km 22
67019 Scoppito (AQ) – Taliansko

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Kύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v mesiac RRRR.

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

Písomná informácia pre používateľa

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

1. Čo je Iscover a na čo sa používa

Iscover obsahuje klopidogrel a patrí do skupiny liekov nazývaných antiagregačné lieky. Krvné doštíčky sú veľmi malé častice v krvi, ktoré sa počas zrážania krvi zhlukujú. Tomuto zhlukovaniu bráňa antiagregačné lieky, ktoré znižujú možnosť vytvorenia krvnej zrazeniny (tentu proces sa volá trombóza).

Iscover sa používa u dospelých na predchádzanie vzniku krvných zrazenín (trombus), ktoré sa formujú v skôrnatencích cievach (artériach). Tento proces, ktorý môže viest' k aterotrombotickým príhodám (ako napríklad náhla cievna mozgová príhoda, srdcový záchvat alebo smrť), je známy ako aterotrombóza.

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

- máte skôrnatencie ciev (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 pektoris“ alebo ste prekonali „infarkt myokardu“ (srdcový záchvat). Na liečbu týchto ľažkostí môže váš lekár zaviesť do upchatej alebo zúženej tepny stent na znovuobnovenie účinného prietoku krvi. Váš lekár vám môže predpísat 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 antikoagulancia“ (antagonisti vitamínu K), ktoré zabraňujú tvorbe nových krvných zrazenín alebo zabraňujú rastu už existujúcich krvných zrazenín. Musia vám povedať, že pri tomto ochorení sú perorálne antikoagulanciá účinnejšie ako kyselina acetylsalicylová alebo kombinované použitie Iscoveru a kyseliny acetylsalicylovej. Váš lekár

vám má predpísť Iscover a kyselinu acetylsalicylovú vtedy, ak nemôžete užívať „perorálne antikoagulanciá“ a nemáte riziko závažného krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Iscover

Neužívajte Iscover

- Ak ste alergický (precitlivený) na klopidogrel 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 Iscover.

Upozornenia a opatrenia

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

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

- Pred plánovaným chirurgickým zákrokom (aj zubným) povedzte vášmu lekárovi, že užívate Iscover.
- Ihned 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 nezretel'né červené bodky s nevysvetliteľnou extrémnou únavou alebo bez nej, zmätenosť, zožltnutie pokožky alebo očí (žltačka) (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“), oznámite 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 znepokojovali. 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 dospevajúci

Nepodávajte tento liek det'om, pretože u nich neúčinkuje.

Iné lieky a Iscover

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.

Niekteré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok Iscoveru a naopak.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate

- lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania, ako napríklad:
 - perorálne antikoagulanciá, čo sú lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
 - nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa obvykle podávajú na zmiernenie bolesti a/alebo zápalov svalov a kĺbov,
 - heparín alebo iné injekčne podávané lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
 - tiklopídín alebo iné antiagregačné lieky,
 - selektívny inhibítorm spätného vychytávania séronínu (vrátane, ale nie iba výlučne fluoxetína alebo fluvoxamína), lieky zvyčajne používané na liečbu depresie,
 - rifampicín (používaný na liečbu závažných infekcií),
- omeprazol alebo esomeprazol, lieky na zažívacie ľažkosti,
- flukonazol alebo vorikonazol, lieky na plesňové infekcie,
- efavirenz alebo iné antiretrovirové lieky (používané na liečbu HIV infekcií),
- karbamazepín, liek na liečbu niektorých form epilepsie,
- moklobemid, liek na liečbu depresie,
- repaglinid, liek na liečbu cukrovky,
- paklitaxel, liek na liečbu rakoviny,
- opioidy: ak ste liečený klopidogrelom, 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 pektoris alebo srdcový záchvat), prechodný ischemický záchvat alebo mierna náhlá ischemická cievna mozgová príhoda, môžu vám Iscover predpísat' 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.

Iscover a jedlo a nápoje

Iscover 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 Iscoveru. Ak otehotniete počas užívania Iscoveru, okamžite sa poraďte so svojím lekárom, pretože počas tehotenstva sa užívanie klopidogrelu neodporúča.

Liek sa nesmie užívať v období dojčenia.

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom 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 Iscover ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Iscover obsahuje laktózu

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

Iscover obsahuje ricínový olej hydrogenovaný

Tento liek môže vyvolať žalúdočné ľažkosti alebo hnačku.

3. Ako užívať Iscover

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

Ak ste mali ťažkú bolest na hrudi (nestabilná angína alebo srdcový infarkt), lekár vám môže jedenkrát na začiatku liečby predpísť 300 mg alebo 600 mg Iscoveru (jedna alebo dve 300 mg tablety alebo štyri alebo osem 75 mg tablet). Potom, odporúčaná dávka je jedna tableta 75 mg Iscoveru 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 predpísť 300 mg Plavixu (jedna 300 mg tableta alebo štyri 75 mg tablety). Potom je odporúčaná dávka jedna tableta 75 mg Plavixu denne, užitá ako je opísané vyššie, s kyselinou acetylsalicylovou po dobu 3 týždňov. Následne má lekár predpísť buď samotný Plavix alebo samotnú kyselinu acetylsalicylovú.

Iscover musíte užívať tak dlho, ako vám predpíše lekár.

Ak užijete viac Iscoveru, 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 pocítите:

- horúčku, príznaky infekcie alebo extrémnej únavy. Môžu byť dôsledkom zriedkavého zníženia počtu niektorých krviniek.
- príznaky pečeňových problémov ako je zožltnutie kože a/alebo očí (žltačka), či už spojené s krvácaním, ktoré sa môže prejavíť 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, pluzgiere na koži. Tieto môžu byť príznakom alergickej reakcie.

Najčastejším vedľajším účinkom, ktorý sa udáva v súvislosti s podávaním Iscoveru je krvácanie. Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdka alebo črev, 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 plúc alebo do kĺbov.

Ak pri užívaní Iscoveru 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 zahrňajú:

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):
Bolest hlavy, žalúdočné vredy, vracanie, pocity na vracanie, zápcha, nadmerná plynatosť v žalúdku alebo črevách, vyrážky, svrbenie, točenie hlavy, pocit štípania a znížená citlivosť na dotyk.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 1 000 ľudí):
Závrat, zväčšenie prsných žliaz u mužov.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 000 ľudí):
Žltačka, ťažká bolest brucha spojená s bolestou chrbta alebo bez nej, horúčka, ťažkosti s dýchaním niekedy spojené s kašľom, generalizované alergické reakcie (napr. pocit celkového návalu horúčavy s náhlou nevolnosťou až stratou vedomia), opuch v ústach, pluzgiere 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 častosťou výskytu (časťosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):
Reakcie z precitlivenosti s bolestou na hrudníku alebo bolestou brucha, pretrvávajúce príznaky spojené s nízkou hladinou cukru v krvi.

Navýše 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 Iscover

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na blistri po EXP. Dátum exspirácie 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 Iscover obsahuje

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

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

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

Ako vyzerá Iscover a obsah balenia

Iscover 300 mg filmom obalené tablety sú podlhovasté, ružové, na jednej strane s vyrytou číslicou "300" a na druhej strane s číslom "1332". Iscover sa dodáva v papierových škatuliach, ktoré obsahujú 4x1, 10x1, 30x1, a 100x1 tablet v hliníkových blistroch s jednotlivými dávkami.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobcu

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

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 miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (België/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Kύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v mesiac RRRR.

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