

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clopidogrel ratiopharm 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg clopidogrelum (ve formě besylátu)
Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 3,80 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až šedobílé, tvrdé, kulaté a bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Klopidogrel je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů:

- U pacientů po infarktu myokardu (proběhlém před několika málo až méně než před 35 dny), po ischemické cévní mozkové příhodě (proběhlé před 7 dny až méně než před 6 měsíci) nebo s prokázaným onemocněním periferních cév

Pro další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

- Dospělí a starší pacienti
Klopidogrel se užívá v jedné denní dávce 75 mg.

V případě zapomenuté dávky:

- V průběhu méně než 12 hodin po pravidelné době: pacient by měl užít dávku okamžitě a další dávku užije již v pravidelnou dobu.
- Po více než 12 hodinách: pacient by měl užít další dávku v pravidelnou dobu a dávku nezdvojit.

- Pediatrická populace

Klopidogrel nemá být použit u dětí z důvodu obav ohledně účinnosti (viz bod 5.1).

- Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

- Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkým onemocněním jater, kteří mohou mít sklon ke krvácení, jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání
Přípravek může být užit s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 2 nebo v bodě 6.1.
- Závažná porucha funkce jater.
- Aktivní patologické krvácení jako krvácení při peptickém vředu nebo intrakraniální hemoragie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krvácení a hematologické poruchy

Vzhledem k riziku krvácení a hematologických nežádoucích účinků by v případě, že se objeví během léčby podezření na krvácení, mělo být neodkladně zváženo vyšetření krevního obrazu a/nebo jiné vhodné vyšetření (viz bod 4.8). Stejně jako u ostatních antiagregancií by klopidogrel měl být užíván s opatrností u pacientů s možným rizikem zvýšeného krvácení po traumatu, operaci nebo v důsledku jiných patologických stavů a v případě současného podání klopidogrelu a ASA, heparinu, inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa nebo nesteroidních antiflogistik (NSAID) včetně cox-2 inhibitorů. Pacienti by měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví jakékoli známky krvácení včetně okultního krvácení, zvláště během prvních týdnů léčby a/nebo po invazivním kardiologickém výkonu nebo operaci. Současné podávání klopidogrelu s perorálními antikoagulancií se nedoporučuje, neboť může zvýšit intenzitu krvácení (viz bod 4.5).

Pokud má pacient podstoupit plánovanou operaci a antiagregační účinek není dočasně žádoucí, je třeba klopidogrel vysadit 7 dní před výkonem. Pacienti by měli před plánováním jakékoli operace nebo další farmakoterapie upozornit lékaře a zubní lékaře, že užívají klopidogrel. Klopidogrel prodlužuje dobu krvácivosti a měl by tedy být podáván pacientům s tendencí ke krvácení (zvláště gastrointestinálnímu a intraokulárnímu) opatrně.

Pacienty je třeba informovat, že pokud užívají klopidogrel, mohla by zástava krvácení trvat déle než obvykle a že by měli o každém nezvyklém krvácení (místě výskytu nebo délce) informovat svého lékaře.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) byla po užití klopidogrelu hlášena velmi zřídka, někdy po krátké expozici. Je charakterizována trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií spojenou buď s neurologickým nálezem, renální dysfunkcí nebo horečkou. TTP je potenciálně fatální stav vyžadující neodkladnou léčbu včetně plasmaférezы.

Nedávná cévní mozková příhoda

Vzhledem k nedostatku údajů nelze klopidogrel doporučit během prvních 7 dnů po akutní ischemické cévní mozkové příhodě.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: U pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2C19, se při podávání doporučených dávek klopidogrelu tvoří menší množství aktivního metabolitu a podávání klopidogrelu má tak menší vliv na funkci krevních destiček. Jsou k dispozici testy pro jistění pacientova genotypu CYP2C19.

Vzhledem k tomu, že klopidogrel je metabolizován na aktivní metabolit částečně cestou CYP2C19, je možné očekávat, že užití léčivých přípravků inhibujících aktivitu tohoto enzymu by se mohlo projevit snížením hladiny aktivního metabolitu klopidogrelu. Klinický význam této interakce je nejasný.

Z preventivních důvodů je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP2C19 (viz bod 4.5, kde je uveden seznam inhibitorů CYP2C19, a také viz bod 5.2).

Zkřížená alergická reaktivita

U pacientů má být zhodnocena anamnéza přecitlivělosti na ostatní thienopyridiny (jako je tiklopidin, prasugrel), protože mezi thienopyridiny byla hlášena zkřížená alergická reaktivita (viz bod 4.8). U pacientů, kteří vykazovali přecitlivělost na jiné thienopyridiny již dříve, je třeba během léčby pečlivě monitorovat známky přecitlivělosti na klopidogrel.

Přípavek již není registrován

Porucha funkce ledvin

Terapeutická zkušenost s klopidogrelem u pacientů s poruchou renálních funkcí je omezená. Při podávání přípravku těmto pacientům je tedy nutná zvláštní opatrnost (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Zkušenosti jsou omezené i u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, kteří mají dispozici ke krvácení. Při podávání klopidogrelu těmto pacientům je nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Clopidogrel ratiopharm obsahuje hydrogenovaný ricinový olej, který může vyvolat žaludeční nevolnost a průjem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia: současné podávání klopidogrelu s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může mít za následek zvýšenou intenzitu krvácení (viz bod 4.4). Ačkoliv podávání klopidogrelu v dávce 75 mg/den pacientům dlouhodobě léčeným warfarinem nezměnilo farmakogenetiku S-warfarinu ani INR (International Normalised Ratio), současné podávání klopidogrelu a warfarinu zvyšuje riziko krvácení z důvodu jejich nezávislých účinků na hemostázu.

Inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa: klopidogrel by měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří současně užívají inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa (viz bod 4.4).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): ASA neovlivnila klopidogrelem zprostředkovanou inhibici ADP-indukované agregace trombocytů, ale klopidogrel zesílil účinek ASA na agregaci trombocytů indukovanou kolagenem. Nicméně současné podání 500 mg ASA 2x denně po dobu jednoho dne dále významně neprodloužilo prodlouženou dobu krvácivosti navozenou klopidogrelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidogrelem a kyselinou acetylsalicylovou, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4.).

Heparin: V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících si současné podání klopidogrelu nevyžádalo úpravu dávky heparinu ani nijak neovlivnilo účinek heparinu na koagulaci. Současné podávání heparinu nemělo žádný vliv na inhibici agregace destiček indukovanou klopidogrelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidogrelem a heparinem, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4).

Trombolytika: Bezpečnost současného podávání klopidogrelu, fibrin specifických nebo fibrin nespecifických trombolytických látek a heparinů byla posuzována u pacientů s akutním infarktem myokardu. Incidence klinicky významného krvácení byla podobná jako při podávání trombolytických látek a heparinu současně s ASA (viz bod 4.8).

NSAID: V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících zvýšilo současné podávání klopidogrelu a naproxenu ztráty krve okultním krvácením do gastrointestinálního traktu. Vzhledem k nedostatku studií týkajících se interakcí s jinými NSAID není v současnosti jasné, dochází-li ke zvýšení rizika gastrointestinálního krvácení u všech léků této skupiny. Proto je nutno k podávání kombinace NSAID včetně cox-2 inhibitorů a klopidogrelu přistupovat opatrně (viz bod 4.4).

Jiné kombinace:

Vzhledem k tomu, že klopidogrel je metabolizován na aktivní metabolit částečně cestou CYP2C19, je možné očekávat, že podávání léčivých přípravků inhibujících aktivitu tohoto enzymu by mohlo vést ke snížení hladiny aktivního metabolitu klopidogrelu a ke snížení klinické účinnosti klopidogrelu. Klinický význam této interakce je nejasný. Z preventivních důvodů je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP2C19 (viz body 4.4 a 5.2).

Léčivými přípravky, které inhibují CYP2C19 jsou: omeprazol a esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloxacin, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin a chloramfenikol.

Inhibitory protonové pumpy (PPI):

Omeprazol 80 mg podávaný jednou denně buď ve stejnou dobu jako klopidogrel nebo v odstupu 12 hodin mezi podáními těchto dvou léčivých přípravků, snížil expozici aktivnímu metabolitu o 45 % (úvodní dávka) a o 40 % (udržovací dávka). Pokles byl spojen s 39% (úvodní dávka) a 21% (udržovací dávka) snížením inhibice agregace destiček. Očekává se, že podobné interakce vzniknou i při podávání esomeprazolu s klopidogrelem.

Jak v observačních, tak v klinických studiích byly hlášeny rozporné údaje týkající se klinických důsledků této farmakokinetické (PK)/farmakodynamické (PD) interakce z hlediska vážných kardiovaskulárních příhod. Z preventivních důvodů je třeba vyvarovat se současného podávání omeprazolu nebo esomeprazolu (viz bod 4.4).

Méně výrazné snížení expozice metabolitu bylo pozorováno při podávání pantoprazolu nebo lansoprazolu.

Při současném podávání pantoprazolu v dávce 80 mg jednou denně byly plazmatické koncentrace aktivního metabolitu sníženy o 20 % (úvodní dávka) a o 14 % (udržovací dávka). To bylo spojeno se snížením střední hodnoty inhibice agregace destiček o 15 % resp. o 11 %. Tyto výsledky značí, že klopidogrel může být s pantoprazolem podáván.

Nejsou žádné důkazy, že ostatní léčivé přípravky, které snižují žaludeční kyselost, jako např. blokátory H₂ (s výjimkou cimetidinu, který je inhibitorem CYP2C19) nebo antacida, interferují s antiagregační aktivitou klopidogrelu.

Jiné léčivé přípravky: Byla provedena řada klinických studií současného podávání klopidogrelu a jiných léčivých přípravků za účelem zjištění potenciálních farmakodynamických a farmakokinetických interakcí. Žádné klinicky významné farmakodynamické interakce nebyly pozorovány při současném podávání klopidogrelu s atenololem ani nifedipinem nebo atenololem a nifedipinem současně. Dále bylo zjištěno, že farmakodynamická aktivita klopidogrelu nebyla významně ovlivněna současným podáváním fenobarbitalu nebo estrogenu.

Farmakokinetika digoxinu nebo teofylinu se při současném podávání s klopidogrelem neměnila. Antacida neovlivňují rozsah absorpce klopidogrelu.

Údaje ze studie CAPRIE ukazují, že fenytoin a tolbutamid, jež jsou metabolizovány CYP2C9, lze bezpečně podávat současně s klopidogrelem.

Nehledě na specifické lékové interakce popsané výše, nebyly studie interakcí klopidogrelu a dalších léčivých přípravků běžně podávaných pacientům s aterosklerotickými onemocněními prováděny. Nicméně, pacientům účastnícím se klinických studií s klopidogrelem bylo současně podáváno množství léčivých přípravků včetně diuretik, beta-blokátorů, ACEI, blokátorů vápníkových kanálů, hypolipidemik, koronárních vazodilatačních látek, antidiabetik (včetně inzulínu), antiepileptik a inhibitorů GPIIb/IIIa bez výskytu klinicky významných nežádoucích interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání klopidogrelu během těhotenství, proto se z preventivních důvodů nedoporučuje klopidogrel v průběhu těhotenství užívat.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky vzhledem k těhotenství, vývoji embrya/plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se klopidogrel vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopidogrelu do mateřského mléka. Jako preventivní opatření by se nemělo v léčbě přípravkem Clopidogrel ratiopharm během kojení pokračovat.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebylo prokázáno, že klopidogrel ovlivňuje fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klopidogrel nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klopidogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti po dobu jednoho roku a déle. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve studii CAPRIE jsou uvedeny níže. Tolerabilita klopidogrelu 75 mg/den ve studii CAPRIE byla celkově srovnatelná s tolerabilitou ASA 325 mg/den, bez ohledu na věk, pohlaví a rasu. Mimo zkušeností z klinických hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny spontánně.

Krvácení je nejběžnějším účinkem hlášeným z klinických hodnocení i po uvedení přípravku na trh, kdy bylo hlášeno nejčastěji během prvního měsíce léčby.

V CAPRIE byla u pacientů léčených buď klopidogrelem nebo ASA celková incidence jakéhokoli krvácení 9,3 %. Incidence závažných případů byla obdobná u klopidogrelu i ASA.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které se vyskytly buď během klinických hodnocení nebo byly spontánně hlášeny, jsou uvedeny v tabulce níže. Jejich frekvence je definována za použití následujících pravidel: časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo*
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, leukopenie, eozinofilie	Neutropenie včetně závažné neutropenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (viz bod 4.4), aplastická anémie, pancytopenie, agranulocytóza, těžká trombocytopenie, granulocytopenie, anémie
Poruchy imunitního systému				Sérová nemoc, anafylaktoidní reakce, zkřížená přecitlivělost na thienopyridiny (jako je tiklopidin, prasugrel) (viz bod 4.4*)
Psychiatrické poruchy				Halucinace, zmatenost

Poruchy nervového systému		Intrakraniální krvácení (včetně některých fatálních případů), bolest hlavy, parestezie, závratě		Poruchy chuti
Poruchy oka		Oční krvácení (do spojivky, oka, retiny)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Cévní poruchy	Hematomy			Závažné krvácení a krvácení z operačních ran, vaskulitida, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe			Krvácení do dýchacího traktu (hemoptýza, plicní krvácení), bronchospasmus, intersticiální pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální krvácení, průjem, bolesti břicha a dyspepsie	Žaludeční a duodenální vřed, gastritida, zvracení, nevolnost, zácpa, flatulence	Retroperitoneální krvácení	Gastrointestinální a retroperitoneální krvácení s fatálními následky, pankreatitida, kolitida (včetně ulcerózní nebo lymfocytární kolitidy), stomatitida
Poruchy jater a žlučových cest				Akutní jaterní selhání, hepatitida, abnormální výsledky jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Podlitiny	Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)		Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Steven-Johnsonův syndrom, erythema multiforme), syndrom lékem indukované přecitlivělosti, vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), angioedém, erythematózní vyrážka, urtikárie, ekzém, lichen planus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Muskuloskeletální krvácení (haemartros), artralgie, artritida, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie		Glomerulonefritida, zvýšení hladiny

				kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení v místě vpichu			Horečka
Laboratorní vyšetření		Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet destiček		

* Údaje týkající se klopidogrelu s frekvencí „není známo“

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Příloze V.

4.9 Předávkování

Předávkování klopidogrelem může vést k prodloužení doby krvácení a následným krvácivým komplikacím. Pokud se objeví krvácení, měla by být zvážena vhodná terapie.

Nebylo nalezeno žádné antidotum farmakologické aktivity klopidogrelu. Pokud je nutná urychlená úprava prodloužené doby krvácivosti, lze k potlačení účinku klopidogrelu použít transfúzi trombocytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory agregace trombocytů kromě heparinu, ATC kód: B01AC-04.

Mechanismus účinku

Klopidogrel je proléčivo, jedním z jeho metabolitů je inhibitor agregace trombocytů. Klopidogrel musí být metabolizován enzymy CYP450, aby se vytvořil aktivní metabolit, který inhibuje agregaci destiček. Aktivní metabolit klopidogrelu selektivně inhibuje vazbu adenosindifosfátu (ADP) na jeho destičkový receptor P2Y₁₂ a následně ADP-zprostředkovanou aktivaci glykoproteinového komplexu GPIIb/IIIa, čímž je inhibována agregace destiček. Protože vazba je ireverzibilní, ovlivňuje destičky po celou délku jejich života (přibližně 7 – 10 dní) a k obnově normální agregační funkce dochází se stejnou rychlostí, s jakou probíhá tvorba nových destiček. Agregace destiček, navozená agonisty jinými než je ADP, je rovněž inhibována zablokováním amplifikace aktivace destiček uvolněným ADP.

Vzhledem k tomu, že aktivní metabolit je tvořen enzymy CYP450, z nichž některé jsou polymorfní nebo mohou být inhibovány jinými léčivými přípravky, nedochází u všech pacientů k adekvátní inhibici agregace destiček.

Farmakodynamické účinky

Opakované dávky 75 mg denně vyvolaly podstatnou inhibici ADP-indukované agregace trombocytů již od prvního dne; tato inhibice se progresivně zvyšovala a dosáhla rovnovážného stavu mezi 3. a 7. dnem podávání. Průměrná míra inhibice pozorovaná po dosažení rovnovážného stavu činila při denní dávce 75 mg 40 - 60 %. Agregace destiček a doba krvácivosti se obvykle vrátily k původním hodnotám během 5 dnů po ukončení terapie.

Klinická účinnost a bezpečnost

Nedávný infarkt myokardu (IM), nedávná cévní mozková příhoda nebo prokázané onemocnění periferních tepen

Do studie CAPRIE bylo zahrnuto 19185 pacientů s atherotrombózou projevující se nedávným infarktem myokardu (<35 dní), nedávnou cévní mozkovou příhodou (mezi 7 dny a 6 měsíci) nebo prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin (PAD). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících buď klopidogrel v dávce 75 mg denně nebo ASA v dávce 325 mg denně a byli sledováni po dobu 1 až 3 let. V podskupině po prodělaném infarktu myokardu většina pacientů užívala po dobu prvních několika dnů po infarktu ASA.

Klopidogrel signifikantně snížil incidenci nových ischemických příhod (kombinovaný cílový parametr zahrnoval: infarkt myokardu, ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo vaskulární smrt) ve srovnání s ASA. V analýze "intention to treat" bylo 939 příhod pozorováno ve skupině klopidogrelu a 1020 příhod ve skupině ASA (snížení relativního rizika (RRR) dosáhlo 8,7 %, [95 % interval spolehlivosti IS: 0,2 - 16,4]; p=0,045), což odpovídá 10 pacientům navíc na každých 1000 léčených po dobu 2 let [interval spolehlivosti IS : 0 - 20], u kterých se zabránilo vzniku nové ischemické příhody.

Analýza celkové úmrtnosti, jako druhého cílového parametru, nevykázala žádný významný rozdíl mezi klopidogrelem (5,8 %) a ASA (6,0 %).

Přípavek již není registrován

V analýze podskupin podle kvalifikujícího onemocnění (infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda a PAD) se ukázalo, že největší přínos (dosahující statistické významnosti, $p=0,003$) je u pacientů zahrnutých do studie pro PAD (zvláště pak u těch, kteří měli zároveň v anamnéze infarkt myokardu) (RRR = 23,7 %; IS: 8,9 - 36,2) a slabší přínos (ne významně odlišný od ASA) pak u pacientů po cévní mozkové příhodě (RRR = 7,3 %; IS: -5,7 - 18,7 [$p=0,258$]). U pacientů, kteří byli do studie zahrnuti výhradně pro nedávný infarkt myokardu, byl klopidogrel numericky méně účinný než ASA, ale statisticky s ASA shodný (RRR = -4,0 %; IS: -22,5 - 11,7 [$p=0,639$]). Dále se při analýze podskupin podle věku ukázalo, že přínos klopidogrelu u pacientů starších 75 let byl menší než u pacientů ve věku ≤ 75 let.

Vzhledem k tomu, že studie CAPRIE nebyla cílena na hodnocení účinnosti individuálních podskupin, není jasné, zda rozdíly v hodnotách snížení relativního rizika, které se objevily u jednotlivých kvalifikujících onemocnění, skutečně existují nebo zda jsou výsledkem náhody.

Pediatrická populace

Ve studii zvyšování dávky, která zahrnovala 86 novorozenců nebo kojenců ve věku do 24 měsíců s rizikem trombózy (PICOLO), bylo hodnoceno podávání klopidogrelu v následných dávkách 0,01; 0,1 a 0,2 mg/kg u novorozenců a kojenců, a 0,15 mg/kg pouze u novorozenců. Při dávce 0,2 mg/kg bylo dosaženo průměrné inhibice o 49,3 % (5 μ M ADP-indukovaná agregace destiček), což bylo srovnatelné s podáváním přípravku Plavix v dávce 75 mg/den u dospělých.

V randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii s paralelní skupinou (CLARINET), která zahrnovala 906 pediatrických pacientů (novorozenců a kojenců) s cyanotickými vrozenými srdečními vadami, kterým byl zaveden systémově-plicnicový shunt, byli pacienti randomizováni k léčbě klopidogrelem 0,2 mg/kg ($n=467$) nebo placebem ($n=439$) při současném podávání základní léčby až do doby druhé fáze chirurgické léčby. Průměrná doba od zavedení shuntu do prvního podání léčby v rámci studie byla 20 dní. Přibližně 88 % pacientů dostávalo současně ASA (v rozmezí od 1 do 23 mg/kg/den). Mezi skupinami nebyl zjištěn signifikantní rozdíl z hlediska primárního složeného cíle studie, tj. úmrtí, trombóza shuntu nebo intervence z důvodu kardiální indikace před dosažením 120 dnů věku, které následovaly po události trombotického původu (89 [19,1%] ve skupině léčené klopidogrelem a 90 [20,5%] ve skupině s placebem) (viz bod 4.2). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem ve skupině s klopidogrelem i placebem bylo krvácení, nicméně v četnosti výskytu krvácení nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl. V dlouhodobém sledování bezpečnosti v této studii dostávalo 26 pacientů, kteří měli v jednom roce věku stále zaveden shunt, klopidogrel až do věku 18 měsíců. Během tohoto dlouhodobého sledování po léčbě nebyla zaznamenána žádná nová podezření ohledně bezpečnosti přípravku.

Klinické studie CLARINET a PICOLO byly provedeny s rekonstituovaným roztokem klopidogrelu. Ve studii relativní biologické dostupnosti u dospělých byl při srovnání se schválenými tabletami prokázán u rekonstituovaného roztoku klopidogrelu obdobný rozsah a mírně vyšší rychlost absorpce hlavního (inaktivního) metabolitu v oběhovém systému.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázových a opakovaných perorálních dávkách 75 mg denně je klopidogrel rychle absorbován. Střední hodnoty maximálních hladin nezměněného klopidogrelu v plazmě (přibližně 2,2 – 2,5 ng/ml po jednorázovém perorálním podání 75 mg) je dosaženo zhruba 45 minut po podání. Na základě měření vylučování metabolitů klopidogrelu močí se jeho absorpce odhaduje na alespoň 50 %.

Distribuce v organismu

Klopidogrel a hlavní (neaktivní) cirkulující metabolit se *in vitro* reverzibilně vážou na plazmatické proteiny (z 98 % resp. z 94 %). V širokém rozmezí koncentrací není tato vazba *in vitro* satureovatelná.

Biotransformace

Klopidogrel je ve velké míře metabolizován v játrech. *In vitro* a *in vivo* je klopidogrel metabolizován dvěma hlavními metabolickými cestami: jedna je zprostředkována esterázami a vede k hydrolýze na inaktivní derivát kyseliny karboxylové (85 % cirkulujících metabolitů), druhá je zprostředkována mnoha cytochromy P450. Klopidogrel je nejprve metabolizován na intermediární metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následkem přeměny intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vzniká aktivní metabolit, thiolový derivát klopidogrelu. *In vitro* je tato metabolická cesta vedena přes CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 a CYP2B6. Aktivní thiolový metabolit, který byl izolován *in vitro*, se rychle a ireverzibilně váže na destičkové receptory, čímž inhibuje agregaci destiček.

C_{max} aktivního metabolitu po jednorázové úvodní dávce 300 mg klopidogrelu je dvakrát větší, než po čtyřech dnech podávání 75 mg udržovací dávky. C_{max} je dosažena přibližně 30 až 60 minut po podání.

Eliminace z organismu

Po podání perorální dávky klopidogrelu značeného ^{14}C se u člověka přibližně 50 % látky vyloučí močí a přibližně 46 % stolicí během 120 hodin po podání. Po jednorázové perorální dávce 75 mg je poločas klopidogrelu přibližně 6 hodin. Eliminační poločas hlavního cirkulujícího (neaktivního) metabolitu činí 8 hodin po jednorázovém i opakovaném podání.

Farmakogenetika

CYP2C19 se podílí na vzniku aktivního metabolitu i intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidogrelu. Farmakokinetika a protisrážlivý účinek aktivního metabolitu klopidogrelu se liší v závislosti na genotypu CYP2C19, jak bylo měřeno *ex vivo* stanovením agregace destiček.

Alela CYP2C19*1 je spojena s plně funkčním metabolismem, zatímco alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 jsou nefunkční. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 tvoří většinu alel se sníženou funkcí v kavkazské (85 %) a v asijské (99 %) populaci pomalých metabolizátorů. Ostatní alely spojované s nepřítomností nebo se sníženým metabolismem jsou méně časté a zahrnují: CYP2C19*4, *5, *6, *7 a 8. Jak je uvedeno výše, pacient se statusem pomalého metabolizátora bude mít dvě nefunkční alely. Publikované údaje o genotypových frekvencích pomalých metabolizátorů CYP2C19 udávají zhruba 2 % v kavkazské populaci, 4 % v černošské populaci a 14 % u Číňanů. Jsou k dispozici testy pro zjištění pacientova genotypu CYP2C19.

V překřížené studii zahrnující 40 zdravých subjektů, přičemž v každé ze čtyř skupin metabolizátorů CYP2C19 (ultrarychlí, rychlí, středně rychlí a pomalí) bylo 10 subjektů, byly hodnoceny farmakokinetické a protisrážlivé odpovědi při podávání dávky 300 mg a následně 75 mg/den, a 600 mg a následně 150 mg/den, v obou případech celkem po dobu 5 dní (ustálený stav). Mezi ultrarychlými, rychlými a středně rychlými metabolizátory nebyly pozorovány žádné podstatné rozdíly v expozici aktivnímu metabolitu a ve střední hodnotě inhibice agregace destiček (IPA). U pomalých metabolizátorů byla expozice aktivnímu metabolitu snížena o 63-71 % ve srovnání s rychlými metabolizátory. V dávkovacím režimu 300 mg/75 mg byly u pomalých metabolizátorů se střední hodnotou IPA (5 μ mol ADP) 24 % (24 hodin) a 37 % (den 5) protisrážlivé odpovědi sníženy, ve srovnání s IPA 39 % (24 hodin) a 58 % (den 5) u rychlých metabolizátorů a 37 % (24 hodin) a 60 % (den 5) u středně rychlých metabolizátorů. V případě dávkovacího režimu 600 mg/150 mg byla u pomalých metabolizátorů expozice aktivnímu metabolitu vyšší, než při režimu 300 mg/75 mg. Kromě toho byly hodnoty IPA 32 % (24 hodin) a 61 % (den 5), což byly hodnoty vyšší než u pomalých metabolizátorů v režimu 300 mg/75 mg, a byly obdobné jako u jiných skupin metabolizátorů CYP2C19 dostávajících dávky 300 mg/75 mg. V klinických studiích dosud nebyl pro tuto populaci pacientů stanoven odpovídající dávkovací režim.

V souladu s výše uvedenými výsledky bylo metaanalýzou 6 studií zahrnujících 335 subjektů léčených klopidogrelem v ustáleném stavu prokázáno, že expozice aktivnímu metabolitu u středně rychlých metabolizátorů byla snížena o 28 % a u pomalých metabolizátorů o 72 %, zatímco inhibice agregace destiček (5 μ mol ADP) byla snížena, přičemž IPA byla o 5,9 % resp. 21,4 % nižší než u rychlých metabolizátorů.

Vliv genotypu CYP2C19 na klinický výsledek u pacientů léčených klopidogrelem ještě nebyl v prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studiích hodnocen. Pro vyhodnocení jeho vlivu však byla u pacientů léčených klopidogrelem provedena řada retrospektivních analýz, z nichž jsou známy výsledky genotypu: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), and ACTIVE-A (n=601), stejně jako množství publikovaných kohortních studií.

V TRITON-TIMI 38 a 3 kohortních studiích (Collet, Sibbig, Giusti) byl u kombinované skupiny pacientů se statutem buď středně rychlých nebo pomalých metabolizátorů vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod (úmrť, infarkt myokardu a mozková příhoda) nebo trombózy stentu ve srovnání s rychlými metabolizátory.

V CHARISMA a v jedné kohortní studii (Simon) byl pozorován zvýšený výskyt příhod pouze u pomalých metabolizátorů ve srovnání s rychlými metabolizátory.

V CURE, CLARITY, ACTIVE-A a v jedné kohortní studii (Trenk) nebyl zjištěn zvýšený výskyt příhod na základě metabolického statutu.

Žádná z těchto analýz nebyla dostatečná pro zjištění odlišností výsledku u pomalých metabolizátorů.

Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopidogrelu není známa u těchto populací:

Porucha funkce ledvin

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidogrelu u jedinců s těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 5 -15 ml/min) byla míra inhibice ADP-indukované agregace trombocytů nižší (25 %) než u zdravých jedinců, nicméně, prodloužení doby krvácivosti bylo podobné jako u zdravých dobrovolníků užívajících 75 mg klopidogrelu denně. Klinická snášenlivost přípravku byla dobrá u všech pacientů.

Porucha funkce jater

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidogrelu po dobu 10 dní u pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla inhibice ADP-indukované agregace trombocytů obdobná jako u zdravých dobrovolníků. Střední hodnota prodloužení doby krvácivosti byla v obou skupinách rovněž obdobná.

Rasa

Prevalence alel CYP2C19, která má za následek středně rychlý a pomalý metabolismus CYP2C19, se liší v závislosti na rase/etnické příslušnosti (viz Farmakogenetika). U asijské populace jsou dostupné omezené údaje pro hodnocení klinických důsledků genotypizace tohoto CYP na klinické příhody.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejčastěji pozorovanými účinky v neklinických studiích na potkanech a paviánech byly jaterní změny. Ty se objevily v dávkách odpovídajících alespoň 25ti násobku expozice u člověka, které je dosaženo při podávání klinických dávek 75 mg/den, a byly důsledkem účinku na jaterní enzymy zúčastněné v metabolismu klopidogrelu. U člověka nebyl při terapeutických dávkách tento účinek na jaterní enzymy pozorován.

Při podávání velmi vysokých dávek byly u potkanů a paviánů zaznamenány trávicí potíže/intolerabilita (gastritis, žaludeční eroze a/nebo zvracení).

Nebyl nalezen žádný důkaz kancerogenního účinku klopidogrelu podávaného po dobu 78 týdnů myším a 104 týdnů potkanům v dávkách až 77 mg/kg denně (což představuje více než 25ti násobek expozice u člověka při podávání klinických dávek 75 mg/den).

Klopidogrel byl testován v řadě *in vitro* a *in vivo* studií genotoxicity a nevykazoval žádnou genotoxickou aktivitu.

Bylo zjištěno, že klopidogrel neovlivňuje fertilitu potkaních samců nebo samic a není teratogenní ani u potkanů ani u králíků. U kojících potkanů způsobil klopidogrel nevýrazné zpomalení vývoje potomstva. Zvláštní farmakokinetické studie prováděné s radioaktivně značeným klopidogrelem ukázaly, že původní látka nebo její metabolity jsou vylučovány do mléka. Nelze proto vyloučit jejich účinek, přímý (slabá toxicita) nebo nepřímý (nízká palatabilita).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Makrogol 6000

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Crospovidon typu A

Hydrogenovaný ricinový olej

Potah:

Makrogol 6000

Ethylcelulóza (E462)

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Alu/Alu blistry obsahující 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 a 100 potahovaných tablet, balené v papírových skládačkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Archie Samuel s.r.o.

Slunná 16

61700 Brno

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/554/001 - Krabičky se 14 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech
EU/1/09/554/002 - Krabičky s 28 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech
EU/1/09/554/003 - Krabičky se 30 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech
EU/1/09/554/004 - Krabičky s 50x1 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech
EU/1/09/554/005 - Krabičky s 84 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech
EU/1/09/554/006 - Krabičky s 90 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech
EU/1/09/554/007 - Krabičky se 100 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech
EU/1/09/554/008 - Krabičky se 7 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23. září 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1. rozhodnutí o registraci, před tím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

V době udělení rozhodnutí o registraci není pro tento léčivý přípravek požadováno předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti. Držitel rozhodnutí o registraci však pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek předkládá, pokud je léčivý přípravek uveden v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Plán řízení rizik (RMP)

Neuplatňuje se.

Žádost je založena na referenčním léčivém přípravku, u kterého se nevyskytly žádné obavy týkající se bezpečnosti, které by vyžadovaly zvláštní činnosti pro minimalizaci rizik.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALE

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel ratiopharm 75 mg potahované tablety
clopidogrelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (ve formě besylátu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také hydrogenovaný ricinový olej. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Česká republika

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/554/001	14 tablety
EU/1/09/554/002	28 tablety
EU/1/09/554/003	30 tablety
EU/1/09/554/004	50 tablety
EU/1/09/554/005	84 tablety
EU/1/09/554/006	90 tablety
EU/1/09/554/007	100 tablety
EU/1/09/554/008	7 tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel ratiopharm 75 mg potahované tablety
clopidogrelum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Archie Samuel s.r.o.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Clopidogrel ratiopharm 75 mg potahované tablety clopidogrelum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Clopidogrel ratiopharm a k čemu se užívá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Clopidogrel ratiopharm užívat
3. Jak se Clopidogrel ratiopharm užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Clopidogrel ratiopharm uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Clopidogrel ratiopharm a k čemu se užívá

Clopidogrel ratiopharm obsahuje léčivou látku klopidogrel, která patří do skupiny léků zvaných protidestičková léčiva. Krevní destičky (nazývané trombocyty) jsou velmi malá tělíska v krvi, která se při srážení krve shlukují. Protidestičkové léky brání tomuto shlukování a snižují tak možnost vzniku krevní sraženiny (procesu, který se nazývá trombóza).

Clopidogrel ratiopharm se užívá u dospělých k prevenci vzniku krevních sraženin (trombů) tvořících se ve zkrvnatělých tepnách (arteriích). Proces vzniku krevních sraženin v tepnách se nazývá atherotrombóza a může vést k atherotrombotickým příhodám (jako např. mozková mrtvice, srdeční infarkt nebo smrt).

Clopidogrel ratiopharm Vám byl předepsán, aby napomohl prevenci vzniku krevních sraženin a snížil riziko těchto závažných příhod, protože:

- trpíte kornatěním tepen (také známým jako ateroskleróza), a
- prodělal(a) jste srdeční infarkt, mrtvici nebo máte onemocnění periferních tepen (špatný průtoky krve v pažích nebo nohou způsobené cévními uzávěry).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Clopidogrel ratiopharm užívat

Neužívejte Clopidogrel ratiopharm:

- jestliže jste alergický(á) na klopidogrel nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- pokud trpíte onemocněním, které je v současné době doprovázeno krvácením, např. žaludeční vřed nebo krvácení do mozku;
- pokud trpíte závažnou poruchou jater;

Pokud si myslíte, že se Vás některé z uvedených potíží týkají nebo máte-li jakékoli jiné pochybnosti, poraďte se, než začnete Clopidogrel ratiopharm užívat, se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Clopidogrel ratiopharm se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- máte zvýšené riziko krvácení např.:
 - onemocnění, při kterém je riziko vzniku vnitřního krvácení (např. žaludeční vřed) - krevní porucha, při které je zvýšena pravděpodobnost vzniku vnitřního krvácení (krvácení do jakýchkoli tkání, orgánů nebo kloubů)
 - nedávné závažné zranění
 - nedávný chirurgický zákrok (včetně zubního)
 - plánovanou operaci (včetně zubní) v příštích 7 dnech.
- pokud u Vás v uplynulých 7 dnech byla zjištěna krevní sraženina v cévách v mozku (mozková mrtvice)
- pokud trpíte onemocněním ledvin nebo jater.
- pokud jste měl(a) alergii nebo reakci na jakýkoli lék používaný k léčbě Vašeho onemocnění.

Pokud užíváte Clopidogrel ratiopharm:

- Informujte svého lékaře v případě plánované operace (včetně zubního zákroku).
- Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás objeví změny zdravotního stavu (rovněž známé jako trombotická trombocytopenická purpura nebo TTP) zahrnující horečku a podkožní podlitiny, které mohou vypadat jako červené drobné tečky současně s nebo bez nevysvětlitelné výrazné únavy, zmatenosti, žloutnutí kůže nebo očí (žloutenka) (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- Pokud se říznete nebo jinak zraníte, může zástava krvácení trvat déle. To souvisí s mechanismem účinku tohoto léku, který zabraňuje tvorbě krevních sraženin. V případě lehkého poranění, jako třeba říznutí, poranění při holení, se obvykle není třeba obávat. Přesto, pokud jste svým krvácením znepokojeni, měli byste ihned kontaktovat svého lékaře (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- Váš lékař může provést krevní testy.

Děti

Nepodávejte tento lék dětem, protože u nich není účinný.

Další léčivé přípravky a Clopidogrel ratiopharm

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Některé další léčivé přípravky mohou ovlivnit užívání přípravku Clopidogrel ratiopharm a naopak.

Zvláště byste měl(a) svého lékaře upozornit, pokud užíváte:

- perorální antikoagulancia, tj. léčivé přípravky, které snižují srážení krve,
- nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky obvykle používané k léčbě bolestivých a/nebo zánětlivých stavů svalů nebo kloubů,
- heparin nebo jakýkoliv další injekčně podávaný léčivý přípravek používaný ke snížení krevní srážlivosti,
- omeprazol, esomeprazol nebo cimetidin, léčivé přípravky používané k léčbě žaludečních obtíží,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacin nebo chloramfenikol, což jsou léčivé přípravky k léčbě bakteriálních a mykotických infekcí,
- fluoxetin, fluvoxamin nebo moklobemid k léčbě deprese,
- karbamazepin nebo oxkarbazepin, léčivé přípravky k léčbě určitých forem epilepsie,
- tiklopidin, další protidestičkový lék.

Acetylsalicylová kyselina, látka přítomná v mnoha přípravcích používaných k úlevě od bolesti a snížení horečky. Příležitostné užití acetylsalicylové kyseliny (ne více než 1000 mg kdykoli během

24 hodin) by většinou nemělo způsobit potíže, ale dlouhodobé užívání za jiných podmínek byste měl(a) konzultovat s Vaším lékařem.

Clopidogrel ratiopharm s jídlem a pitím

Jídlo nemá vliv. Clopidogrel ratiopharm může být užíván s jídlem nebo nalačno.

Těhotenství a kojení

Je vhodnější neužívat tento léčivý přípravek během těhotenství.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete Clopidogrel ratiopharm užívat. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Clopidogrel ratiopharm, ihned o tom informujte svého lékaře, neboť se užívání klopidogrelu během těhotenství nedoporučuje.

Pokud užíváte tento léčivý přípravek, neměla byste kojit.

Jestliže kojíte nebo kojení plánujete, poraďte se před zahájením užívání tohoto léčivého přípravku se svým lékařem.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že Clopidogrel ratiopharm ovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Clopidogrel ratiopharm obsahuje hydrogenovaný ricinový olej

Může působit žaludeční problémy nebo průjem.

3. Jak se Clopidogrel ratiopharm užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna 75 mg tableta Clopidogrel ratiopharm denně; k perorálnímu užití spolu s jídlem nebo samostatně a každý den ve stejnou dobu

Měl(a) byste užívat Clopidogrel ratiopharm tak dlouho, dokud Vám jej bude lékař předepisovat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Clopidogrel ratiopharm, než jste měl(a)

Vyhleďte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovostní službu kvůli zvýšenému riziku krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Clopidogrel ratiopharm

V případě, že zapomenete užít dávku přípravku Clopidogrel ratiopharm a uvědomíte si to během 12 hodin poté, co dávku běžně užíváte, užíjte opomenutou tabletu ihned a další tabletu užíjte v obvyklou dobu. V případě, že si vzpomenete později než 12 hodin poté, co jste měl/a dávku užít, užíjte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) zapomenutou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Clopidogrel ratiopharm

Nepřerušujte léčbu, pokud Vám to lékař nedoporučí. Před ukončením kontaktujte Vašeho lékaře nebo lékárníka.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví:

- horečka, známky infekce nebo extrémní únava. Tyto stavy mohou být následkem vzácně se vyskytujícího snížení počtu některých krvinek
- známky poruchy jater jako je zežloutnutí kůže a/nebo očí (žloutenka), které mohou nebo nemusí být spojené s krvácením, které může vypadat jako červené drobné tečky pod kůží, a/nebo zmateností (viz bod 2 „Upozornění a opatření“)
- otok v ústech, nebo kožní problémy, jako jsou vyrážka nebo svědění, puchýřky na kůži. Mohou to být příznaky alergické reakce.

Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným u klopidogrelu je krvácení. Krvácení se může projevit jako krvácení do žaludku nebo do střev, podlitiny, krevní výrony (neobvyklé krvácení nebo krevní podlitiny pod kůží), krvácení z nosu, krev v moči. U malého množství případů bylo také hlášeno krvácení do očí, v hlavě, plicích nebo do kloubů.

Pokud se Vám prodlouží doba krvácení při užívání přípravku Clopidogrel ratiopharm. Pokud se sami říznete nebo zraníte, zastavení krvácení může trvat déle než obvykle. Toto je spojeno s působením léčiva, které zabraňuje tvorbě krevních sraženin. Při malých říznutích a úrazech, například říznutí, holení, se obvykle není třeba znepokojovat. Nicméně, pokud jste svým krvácením znepokojeni, měli byste ihned kontaktovat svého lékaře (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Ostatní nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s užíváním Clopidogrel ratiopharm jsou:

- Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob):
průjem, bolesti břicha, poruchy trávení nebo pálení žáhy.
- Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 1000 osob):
bolest hlavy, žaludeční vřed, zvracení, nevolnost, zácpa, žaludeční nebo střevní plynatost, vyrážky, svědění, závratě, pocit brnění a necitlivosti.
- Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 1000 osob):
vertigo (závatě)
- Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 000 osob):
žloutenka, silná bolest břicha s nebo bez bolesti v zádech; horečka; dýchací potíže někdy spojené s kašlem; celkové alergické reakce (například pocit návalu celkové horkosti s náhlou nevolností až mdlobami); otoky v ústech; puchýře na pokožce; kožní alergie; zánět dutiny ústní (stomatitida); snížení krevního tlaku; zmatenost; halucinace; bolest kloubů a svalů; změny vnímání chuti jídla.
Kromě toho Vám může lékař zjistit změny ve výsledcích vyšetření krve nebo moči.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Příloze V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Clopidogrel ratiopharm uchovávat

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za Číslo šarže/EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte Clopidogrel ratiopharm, pokud si všimnete jakýchkoli viditelných známek poškození blistru nebo potahovaných tablet.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Clopidogrel ratiopharm obsahuje

Léčivou látkou je klopidogrel. Jedna tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (ve formě besylátu).

Pomocnými látkami jsou (viz bod 2 „Clopidogrel ratiopharm obsahuje hydrogenovaný ricinový olej“):

Jádro tablety:

Makrogol 6000
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Crospovidon typu A
Hydrogenovaný ricinový olej

Potah:

Makrogol 6000
Ethylcelulóza (E462)
Oxid titaničitý (E171)

Jak Clopidogrel ratiopharm vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Clopidogrel ratiopharm 75 mg jsou bílé až šedobílé, tvrdé, kulaté a bikonvexní. Jsou dodávány v papírových skládačkách obsahujících 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 nebo 100 tablet v hliníkových blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Česká republika

Výrobce:

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB "Sicor Biotech" Tel: +370 5 266 0203
България	Luxembourg/Luxemburg

<p>Тева Фармасютикълс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82</p>	<p>ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02</p>
<p>Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111</p>	<p>Magyarország Teva Magyarország Zrt. Tel.: +36 1 288 64 00</p>
<p>Danmark Teva Denmark ApS Tlf: +45 44 98 55 11</p>	<p>Malta Drugsales Ltd. Tel: +356 21 419070</p>
<p>Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02</p>	<p>Nederland ratiopharm Nederland B.V. Tel: +31 800 0228 400</p>
<p>Eesti UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Tel: +372 661 0801</p>	<p>Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90</p>
<p>Ελλάδα Teva Ελλάς A.E. Τηλ: +30 210 72 79 099</p>	<p>Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97 007</p>
<p>España ratiopharm España, S.A. Tél: +34 91 567 29 70</p>	<p>Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 345 93 00</p>
<p>France Teva Santé SAS Tél: +33 1 55 91 78 00</p>	<p>Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Tel: +351 21 423 59 10</p>
	<p>România Teva Pharmaceuticals S.R.L Tel: +40 21 230 65 24</p>
<p>Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740</p>	<p>Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390</p>
<p>Ísland Teva UK Limited, Bretland Sími: +44 1323 501 111</p>	<p>Slovenská republika TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 57 26 79 11</p>
<p>Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +39 02 89 17 98 1</p>	<p>Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900</p>
<p>Κύπρος Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099</p>	<p>Sverige Teva Sweden AB Tel: +46 42 12 11 00</p>
<p>Latvija UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā Tel: +371 677 849 80</p>	<p>United Kingdom Teva UK Limited Tel: +44 1323 501 111</p>

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován