

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

Přípavek již není registrován

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clopidogrel HEXAL 75 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky: 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 prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin
- U pacientů s akutním koronárním syndromem:
  - Akutní koronární syndrom bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu), včetně pacientů, kteří po perkutánní koronární intervenci podstupují implantaci stentu, v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (ASA).
  - Akutní infarkt myokardu s ST elevací v kombinaci s ASA u konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou léčbu.

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.

U pacientů s akutním koronárním syndromem:

- bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu): léčba klopidogrelem by měla být zahájena úvodní dávkou 300 mg a potom by měla pokračovat dávkou 75 mg jednou denně (s acetylsalicylovou kyselinou (ASA) 75 – 325 mg denně). Vzhledem k tomu, že vyšší dávky ASA byly spojeny s vyšším rizikem krvácení, nedoporučuje se podávat kyselinu acetylsalicylovou v dávkách vyšších než 100 mg. Optimální délka léčby nebyla formálně stanovena. Data z klinických studií hovoří pro trvání léčby do 12ti měsíců, maximální účinek byl pozorován 3 měsíce po zahájení léčby (viz bod 5.1).
- akutní infarkt myokardu s ST elevací: klopidogrel by měl být podáván v dávce 75 mg jedenkrát denně s počáteční nárazovou dávkou 300 mg v kombinaci s ASA a s nebo bez trombolitik. Léčba pacientů starších 75 let by měla být zahájena bez podání počáteční nárazové dávky. Kombinovaná terapie by měla být zahájena co nejdříve po nástupu příznaků a měla by

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 nezdvajovat.
- 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**

- Precitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.
- 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 antikoagulancii 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 (samotný nebo v kombinaci s ASA), 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 klopidoogrelu 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 plasmafézy.

### *Nedávná cévní mozková příhoda*

Vzhledem k nedostatku údajů nelze klopidoogrel 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 klopidoogrelu tvoří menší množství aktivního metabolitu a podávání klopidoogrelu má tak menší vliv na funkci krevních destiček. Jsou k dispozici testy pro jistění pacientova genotypu CYP2C19.

Vzhledem k tomu, že klopidoogrel 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 klopidoogrelu. 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).

### *Porucha funkce ledvin*

Terapeutická zkušenost s klopidoogrelem 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 klopidoogrelu těmto pacientům je nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.2).

### *Pomocné látky*

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

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

*Kyselina acetylsalicylová (ASA):* ASA neovlivnila klopidoogrelem zprostředkovanou inhibici ADP-indukované agregace trombocytů, ale klopidoogrel 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 klopidoogrelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidoogrelem a kyselinou acetylsalicylovou, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4.). Nicméně klopidoogrel byl podáván společně s ASA po dobu jednoho roku (viz bod 5.1).

*Heparin:* V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících si současné podání klopidoogrelu nevyžádalo úpravu dávky heparinu ani nijak neovlivnilo účinek heparinu na koagulaci. Současné podávání heparinu nemělo žádný vliv na inhibici agregace destiček indukovanou klopidoogrelem. Je

možná farmakodynamická interakce mezi klopido-grelem a heparinem, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4).

*Trombolytika:* Bezpečnost současného podávání klopido-grelu, fibrin specifických nebo fibrin nescifických 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 klopido-grelu 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 klopido-grelu přistupovat opatrně (viz bod 4.4).

#### *Jiné kombinace:*

Vzhledem k tomu, že klopido-grel 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 klopido-grelu a ke snížení klinické účinnosti klopido-grelu. 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, ciprofloxacín, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin a chloramfenikol.

#### *Inhibitory protonové pumpy (PPI):*

Omeprazol 80 mg podávaný jednou denně buď ve stejnou dobu jako klopido-grel 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 klopido-grelem.

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 klopido-grel může být s pantoprazolem podáván.

Nejsou žádné důkazy, že ostatní léčivé přípravky, které snižují žaludeční kyselost, jako např. blokátory H<sub>2</sub> (s výjimkou cimetidinu, který je inhibitorem CYP2C19) nebo antacida, interferují s antiagregační aktivitou klopido-grelu.

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

Farmakokinetika digoxinu nebo teofylinu se při současném podávání s klopido-grelem neměnila. Antacida neovlivňují rozsah absorpce klopido-grelu.

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

Nehledě na specifické lékové interakce popsané výše, nebyly studie interakcí klopido-grelu a dalších léčivých přípravků běžně podávaných pacientům s aterosklerotickými onemocněními prováděny. Nicméně, pacientům účastnícím se klinických studií s klopido-grelem 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 klopido-grelu během těhotenství, proto se z preventivních důvodů nedoporučuje klopido-grel v průběhu těhotenství užívat.

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

##### *Kojení*

Není známo, zda je klopido-grel vylučován do lidského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopido-grelu do mateřského mléka. Jako preventivní opatření by se nemělo v léčbě přípravkem Clopidogrel HEXAL během kojení pokračovat.

##### *Fertilita*

Ve studiích na zvířatech nebylo prokázáno, že klopido-grel ovlivňuje fertilitu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Klopido-grel nemá žádný nebo nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Klopido-grel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti na více než 42000 pacientech, kteří se zúčastnili klinických hodnocení, včetně více než 9000 pacientů, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku a déle. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve studiích CAPRIE, CURE, CLARITY a COMMIT jsou uvedeny níže. Tolerabilita klopido-grelu 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 klopido-grelem nebo ASA celková incidence jakéhokoli krvácení 9,3 %. Incidence závažných případů byla obdobná u klopido-grelu i ASA.

V CURE nedošlo při užívání klopido-grelu plus ASA k žádnému zvýšení incidence velkých/závažných krvácení během 7 dnů po operaci koronárního bypassu u pacientů, jimž bylo přerušeno podávání klopido-grelu více než 5 dní před operací. U pacientů, kterým byl během 5 dnů před operací klopido-grel podáván, byl počet krvácivých příhod 9,6 % u klopido-grelu plus ASA a 6,3 % u placeba plus ASA.

V CLARITY došlo k celkovému zvýšení incidence krvácení ve skupině léčené klopido-grelem plus ASA oproti skupině léčené placebem plus ASA. Incidence závažného/velkého krvácení byla u obou skupin podobná. Toto bylo patrné ve všech podskupinách pacientů nehlédě na rozdělení podle vstupních charakteristik a typu fibrinolytické nebo heparinové terapie.

V COMMIT byl celkový počet velkých/významných mimocerebrálních krvácení a počet krvácení do mozku nízký a v obou skupinách podobný.

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 ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| Třídy orgánových systémů                   | Časté                                                           | Méně časté                                                                                      | Vzácné                                 | Velmi vzácné                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                                                                                                                         |
| Psychiatrické poruchy                      |                                                                 |                                                                                                 |                                        | Halucinace, zmatenost                                                                                                                                       |
| Poruchy nervového systému                  |                                                                 | Intrakraniální krvácení (včetně některých fatálních případů), bolest hlavy, parestezie, závrate |                                        | 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 tkáně                        | Podlitiny | Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)                                   |  | Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Steven-Johnsonův syndrom, erythema multiforme), angioedém, erythematózní vyrážka, urtikárie, ekzém, lichen planus |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |           |                                                                                |  | Muskuloskeletální krvácení (haemartros), artralgie, artritida, myalgie                                                                                                |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |           | Hematurie                                                                      |  | Glomerulonefritida, zvýšení hladiny kreatininu v krvi                                                                                                                 |
| Laboratorní vyšetření                                |           | Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet destiček |  |                                                                                                                                                                       |

#### 4.9 Předávkování

Předávkování klopidoogrelem 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 klopidoogrelu. Pokud je nutná urychlená úprava prodloužené doby krvácivosti, lze k potlačení účinku klopidoogrelu použít transfúzi trombocytů.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Klopidoogrel je proléčivo, jedním z jeho metabolitů je inhibitor agregace trombocytů. Klopidoogrel musí být metabolizován enzymy CYP450, aby se vytvořil aktivní metabolit, který inhibuje agregaci destiček. Aktivní metabolit klopidoogrelu selektivně inhibuje vazbu adenosindifosfátu (ADP) na jeho destičkový receptor P2Y<sub>12</sub> 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.



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.

Bezpečnost a účinnost klopidoogrelu byla vyhodnocena ve 4 dvojité zaslepených studiích, ve kterých bylo zahrnuto přes 80000 pacientů: studie CAPRIE, porovnávající klopidoogrel a ASA a CURE, CLARITY a COMMIT studie porovnávající klopidoogrel a placebo, přičemž byly oba léčivé přípravky podávány v kombinaci s ASA a jinou standardní terapií.

*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 dní a 6 měsíci) nebo prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin (PAD). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících buď klopidoogrel 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.

Klopidoogrel 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 klopidoogrelu 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 klopidoogrem (5,8 %) a ASA (6,0 %).

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 klopidoogrel 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 klopidoogrelu u pacientů starších 75 let byl menší než u pacientů ve věku  $\leq 75$  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.

*Akutní koronární syndrom*

Do studie CURE bylo zahrnuto 12562 pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu), kteří se dostavili k lékaři do 24 hodin od počátku poslední epizody bolesti na hrudi nebo obtíží, které odpovídaly ischemii. Pacienti museli mít buď EKG změny odpovídající nové ischemii nebo zvýšené hodnoty srdečních enzymů nebo troponinu I nebo troponinu T minimálně na dvojnásobek horní hranice normy. Nemocní byli randomizováni do skupiny klopidoogrelové (úvodní dávka 300 mg následována dávkou 75 mg/den, N=6259) nebo do skupiny placebové (N=6303). V obou skupinách byla současně podávána ASA (75 - 325 mg jednou denně) a další standardní léčba. Pacienti byli léčeni po dobu až 1 roku. 823 pacientů ve studii CURE (6,6 %) bylo léčeno současně blokátory receptorů GPIIb/IIIa. Více než 90 % pacientů bylo léčeno současně i heparinem a relativní riziko krvácení ve skupině pacientů léčených klopidoogrem a skupině pacientů léčených placebem nebylo významně ovlivněno současnou léčbou heparinem.

Primární cílový parametr [kardiovaskulární (CV) smrt, infarkt myokardu (MI) nebo cévní mozková příhoda] byl zaznamenán u 582 (9,3%) pacientů ve skupině léčené klopido-grelem a u 719 (11,4%) ve skupině léčené placebem. Snížení relativního rizika (RRR) bylo ve skupině léčené klopido-grelem 20%, (95% IS 10% - 28%,  $p=0,00009$ ) ve prospěch léčby klopido-grelem (17% snížení relativního rizika při konzervativní léčbě, 29% když pacienti podstoupili perkutánní transluminární koronární angioplastiku (PTCA) s implantací nebo bez implantace stentu a 10% když podstoupili aortokoronární bypass (CABG)). V následujících časových intervalech 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 měsíc, bylo snížení relativního rizika vzniku nové kardiovaskulární příhody (primární cílový parametr) následující: 22% (IS 8,6, 33,4), 32% (IS: 12,8, 46,4), 4% (IS: -26,9, 26,7), 6% (IS: -33,5, 34,3) a 14% (IS: -31,6, 44,2). Po více než třech měsících léčby se prospěch z kombinované léčby klopido-grel + ASA již nadále nezvyšoval, zatímco riziko krvácivých komplikací přetrvávalo (viz bod 4.4).

Užití klopido-grelu v CURE byla spojena s nižší potřebou podání trombolytické terapie (RRR=43,3%; IS: 24,3%, 57,5%) a inhibitorů GPIIb/IIIa (RRR=18,2%; IS: 6,5%, 28,3%).

Druhý primární cílový parametr sledování (kardiovaskulární smrt, IM, cévní mozková příhoda nebo refrakterní ischemie) byl zaznamenán u 1035 (16,5%) pacientů ve skupině léčené klopido-grelem a 1187 (18,8%) pacientů ve skupině léčené placebem, což představuje 14% snížení relativního rizika (95% IS 6%-21%,  $p=0,0005$ ) ve skupině s klopido-grelem. Tohoto prospěchu bylo dosaženo především statisticky významným snížením incidence IM [287 (4,6%) ve skupině léčené klopido-grelem a 363 (5,8%) ve skupině léčené placebem]. Nebyl pozorován účinek na počet rehospitalizací pro nestabilní anginu pectoris.

Výsledky u skupin pacientů rozdělených podle různých charakteristik (např. nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu, nízká až vysoká rizikovitost, diabetes mellitus, nutnost revaskularizace, věk, pohlaví atd.) byly konzistentní s výsledky primární analýzy. Zvláště údaje z post-hoc analýzy u 2172 pacientů (17% z celkové CURE populace), kterým byl implantován stent (Stent-CURE), prokázaly, že výrazně lepších výsledků bylo dosaženo ve skupině s klopido-grelem: snížení relativního rizika (RRR) pro koprimární cílový parametr (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a CMP) dosáhlo 26,2% a pro sekundární koprimární cílový parametr (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, CMP nebo refrakterní ischemie) dosáhlo RRR 23,9%. Bezpečnostní profil klopido-grelu v této podskupině pacientů navíc neukázal žádné zvláštní riziko. Proto jsou výsledky z této podskupiny pacientů ve shodě s celkovými výsledky studie.

Pozorovaný prospěch z léčby klopido-grelem byl nezávislý na jiných akutních či dlouhodobých terapiích kardiovaskulárními léčivými přípravky (např. heparin/LMWH, inhibitory GPIIb/IIIa, hypolipidemika, beta-blokátory a ACE inhibitory). Účinek klopido-grelu byl nezávislý na dávce ASA (75-325 mg 1x denně).

U pacientů s akutním infarktem myokardu s ST elevací byla bezpečnost a účinnost klopido-grelu ověřena ve 2 randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích, CLARITY a COMMIT.

Studie CLARITY zahrnovala 3491 pacientů, kteří se dostavili k lékaři do 12 hodin od počátku akutního infarktu myokardu s ST elevací, u kterých byla plánována trombolytická léčba. Pacientům byl podáván klopido-grel (nárazová dávka 300 mg a následně 75 mg/den,  $n=1752$ ) nebo placebo ( $n=1739$ ), oboje v kombinaci s ASA (nárazová dávka 150-325 mg, následované 75-162 mg/den), fibrinolytikem a ve vhodných případech heparin. Pacienti byli sledováni 30 dní. Primárním cílovým parametrem sledování byl výskyt uzavřené infarktové tepny prokázaný koronarografií, provedenou před propuštěním nemocného, nebo úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu před provedením koronarografie. Pro ty pacienty, kterým nebyla provedena koronarografie, bylo primárním cílovým parametrem sledování úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu do 8. dne nebo do propuštění z nemocnice. V celkové populaci pacientů bylo 19,7 % žen, 29,2% pacientů bylo ve věku 65 a více let. Celkem 99,7 % pacientů bylo léčeno fibrinolytiky (68,7% fibrin specifickými fibrinolytiky, 31,1% fibrin nespecifickými fibrinolytiky), 89,5% heparinem, 78,7% betablokátory, 54,7% ACE inhibitory a 63% statiny.

Patnáct procent (15%) pacientů v klopido-grelové skupině a 21,7% pacientů v placebové skupině dosáhlo primárního cílového parametru sledování, což znamená 6,7% snížení absolutního rizika a 36% snížení relativního rizika ve prospěch klopido-grelu (95% IS: 24, 47%;  $p < 0,001$ ). Tento výsledek byl dán zejména snížením výskytu uzavřené infarktové tepny. Tento prospěch byl patrný ve všech předem specifikovaných podskupinách zahrnujících rozdělení pacientů podle věku a pohlaví, lokalizace infarktu, použitého fibrinolytika a heparinu.

Studie COMMIT měla 2x2 faktoriální design a zahrnovala 45 852 pacientů, kteří se dostavili k lékaři do 24 hodin od počátku příznaků suspektního infarktu myokardu s abnormálním nálezem na EKG (to je elevací ST, depresí ST nebo blokem levého raménka Tawarova). Pacientům byl podáván klopido-grel (75 mg/den,  $n=22\,961$ ) nebo placebo ( $n=22\,891$ ) v kombinaci a ASA (162 mg/den) po dobu 28 dní nebo do propuštění z nemocnice. Druhým primárním cílovým parametrem sledování bylo úmrtí z jakékoli příčiny a první relaps infarktu, cévní mozková příhoda a úmrtí. V celkové populaci bylo 27,8% žen, 58,4% nemocných bylo ve věku 60 roků a více (26% 70 roků a více) a 54,5% pacientů bylo léčeno fibrinolytiky.

Klopido-grel významně snížil relativní riziko úmrtí z jakékoli příčiny o 7% ( $p=0,029$ ) a relativní riziko kombinovaného výskytu buď relapsu infarktu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí o 9% ( $p=0,002$ ), což představuje snížení absolutního rizika o 0,5% resp. 0,9 %. Tento prospěch byl konzistentní neohledně na věk, pohlaví, podání nebo nepodání fibrinolytik a byl patrný již po 24 hodinách.

#### *Pediatrická populace*

Ve studii zvyšování dávky, která zahrnovala 86 novorozenců nebo kojenců ve věku do 24 měsíců s rizikem trombózy (PICOLO), bylo hodnoceno podávání klopido-grelu 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  $\mu$ 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-plícní cívový shunt, byli pacienti randomizováni k léčbě klopido-grelem 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 klopido-grelem a 90 [20,5%] ve skupině s placebem) (viz bod 4.2). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem ve skupině s klopido-grelem 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, klopido-grel 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 klopido-grelu. Ve studii relativní biologické dostupnosti u dospělých byl při srovnání se schválenými tabletami prokázán u rekonstituovaného roztoku klopido-grelu 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 klopido-grel rychle absorbován. Střední hodnoty maximálních hladin nezměněného klopido-grelu 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 klopido-grelu močí se jeho absorpce odhaduje na alespoň 50 %.

### *Distribuce*

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.

### *Metabolismus*

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*

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 acient se statutem 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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 klopido-grelem ještě nebyl v prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studiích hodnocen. Pro vyhodnocení jeho vlivu však byla u pacientů léčených klopido-grelem 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 statusem 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 statusu.

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

#### Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopido-grelu není známa u těchto populací:

##### *Porucha funkce ledvin*

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopido-grelu 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 klopido-grelu denně. Klinická snášenlivost přípravku byla dobrá u všech pacientů.

##### *Porucha funkce jater*

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopido-grelu 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 případy.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nejčastěji pozorovanými účinky v neklinických studiích na potkanech a pavíanech 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 klopido-grelu. U člověka nebyl při terapeutických dávkách tento účinek na jaterní enzymy pozorován.

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

Nebyl nalezen žádný důkaz kancerogenního účinku klopidoogrelu 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).

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

Bylo zjištěno, že klopidoogrel neovlivňuje fertilitu potkaních samců nebo samic a není teratogenní ani u potkanů ani u králíků. U kojících potkanů způsobil klopidoogrel nevýrazné zpomalení vývoje potomstva. Zvláštní farmakokinetické studie prováděné s radioaktivně značeným klopidoogrelem 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

Mikrokrystalická 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 uchovávání**

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

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Alu/Alu blistry obsahující 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**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/09/534/001 – 007

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

28.07.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**



## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Německo

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben  
Německo

## **B. PODMÍNKY REGISTRACE**

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADE NÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

*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.

*Plán řízení rizik*

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.

*PSUR*

Harmonogram předkládání PSUR (pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti přípravku) by měl být v souladu s harmonogramem předkládání zpráv PSUR pro referenční léčivý přípravek.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Přípavek již není registrován

**A. OZNAČENÍ NA OBALU**

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Clopidogrel HEXAL 75 mg potahované tablety  
Klopidogrelum

**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 VELIKOST BALENÍ**

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 DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled 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 TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/09/534/001  
EU/1/09/534/002  
EU/1/09/534/003  
EU/1/09/534/004  
EU/1/09/534/005  
EU/1/09/534/006  
EU/1/09/534/007

**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 HEXAL 75 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH****BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Clopidogrel HEXAL 75 mg potahované tablety  
Klopidogrelum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Acino Pharma GmbH

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže

**5. JINÉ**

Přípavek již není registrován

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Přípavek již není registrován

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

### Clopidogrel HEXAL 75 mg potahované tablety

Klopidogrelum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- 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 Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

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

#### 1. CO JE CLOPIDOGREL HEXAL A K ČEMU SE UŽÍVÁ

Clopidogrel HEXAL obsahuje léčivou látku klopidogrel, která patří do skupiny léků zvaných protideštičková léčiva. Krevní destičky (nazývané trombocyty) jsou velmi malá tělíčka v krvi, která se při srážení krve shlukují. Protideštičkové léky brání tomuto shlukování a snižují tak možnost vzniku krevní sráženiny (procesu, který se nazývá tromboza).

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

Clopidogrel HEXAL Vám byl předepsán, aby napomohl prevenci vzniku krevních sráženin 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 průtok krve v pažích nebo nohou způsobený cévními uzávěry) nebo
- prodělal(a) silnou bolest na hrudi, nazývanou "nestabilní anginu pectoris" nebo "infarkt myokardu" (srdeční infarkt), které se projevíly jako bolest na hrudi. V rámci léčby tohoto onemocnění Vám možná byl do uzavřené nebo zúžené tepny umístěn stent (výztuž), aby se obnovil plynulý tok krve. Váš lékař by Vám také měl předepsat kyselinu acetylsalicylovou (látku přítomnou v mnoha lécích proti bolesti nebo na snížení horečky, stejně jako k prevenci srážení krve).

#### 2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE CLOPIDOGREL HEXAL UŽÍVAT

**Neužívejte Clopidogrel HEXAL:**

- pokud jste alergický/á (přecitlivělý/á) na klopidogrel nebo některou z pomocných látek přípravku Clopidogrel HEXAL;
- 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 HEXAL užívat, se svým lékařem.

### **Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Clopidogrel HEXAL je zapotřebí:**

Pokud se Vás týká některá z níže uvedených situací, oznamte to svému lékaři předtím, než začnete užívat Clopidogrel HEXAL:

- máte zvýšené riziko krvácení např.:
  - onemocnění, při kterém je riziko vzniku vnitřního krvácení (např. žaludeční vřed) - krevní poruchu, 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 užíváte Clopidogrel HEXAL:

- 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 zabírá tvorbu 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 a dospívající**

Clopidogrel HEXAL není určen pro podávání dětem nebo mladistvým.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

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

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

- perorální antikoagulantia, 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.

Pokud jste prodělal(a) silnou bolest na hrudi (nestabilní angina, srdeční infarkt), může Vám být Clopidogrel HEXAL předepsán v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, látkou přítomnou 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.

### **Užívání přípravku Clopidogrel HEXAL s jídlem a pitím**

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

### **Těhotenství a kojení**

Je vhodnější neužívat tento léčivý přípravek během těhotenství.

Pokud jste těhotná nebo můžete být těhotná, měla byste o tom, než začnete Clopidogrel HEXAL užívat, říci svému lékaři nebo lékárníkovi. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Clopidogrel HEXAL, ihned o tom informujte svého lékaře, neboť se užívání klopidogrelu během těhotenství nedoporučuje.

Pokud užíváte tento léčivý přípravek, neměla byste kojít.

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 HEXAL ovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Clopidogrel HEXAL:**

Clopidogrel HEXAL obsahuje hydrogenovaný ricinový olej, který může působit žaludeční problémy nebo průjem.

## **3. JAK SE CLOPIDOGREL HEXAL UŽÍVÁ**

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

Pokud jste prodělali těžkou bolest na hrudi (nestabilní angina pectoris nebo infarkt myokardu), lékař Vám může předepsat Clopidogrel HEXAL v dávce 300 mg (4 tablety po 75 mg) jednou na začátku léčby. Poté je obvyklá dávka jedna 75 mg tableta Clopidogrel HEXAL denně; k vnitřnímu užití spolu s jídlem nebo samostatně a každý den ve stejnou dobu

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

### **Pokud užijete více přípravku Clopidogrel HEXAL, než byste měli**

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

### **Pokud zapomenete Clopidogrel HEXAL užít**

V případě, že zapomenete užít jednu léčebnou dávku a uvědomíte si to během 12 hodin poté, co dávku běžně užíváte, užijte opomenutou tabletu ihned a další tabletu užijte v obvyklou dobu. V případě, že si vzpomenete později než 12 hodin poté, co jste měl/a dávku užít, užijte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Clopidogrel HEXAL**

**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 Clopidogrel HEXAL nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Četnost možných nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následující konvence:

- velmi časté (postihují více než 1 uživatele z 10)
- časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 uživatelů ze 100)
- méně časté nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 uživatelů z 1000)
- vzácné nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 uživatelů z 10 000)
- velmi vzácné nežádoucí účinky (postihují méně než 1 uživatele z 10 000)
- není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit).

##### **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 zmatenosti (viz bod 2 „Zvláštní opatření při použití přípravku Clopidogrel HEXAL je zapotřebí“)
- 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 klopidoogrelu 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 HEXAL.** 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, např. říznutí, holení, se obvykle není třeba znepokojovat. Nicméně, pokud jste svým krvácením znepokojeni, měli byste ihned kontaktovat svého lékaře (viz bod 2 „Zvláštní opatření při použití přípravku Clopidogrel HEXAL je zapotřebí“).

##### **Ostatní nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s užíváním Clopidogrel HEXAL jsou:**

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

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## **5. JAK CLOPIDOGREL HEXAL UCHOVÁVAT**

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Clopidogrel HEXAL nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za Číslo šarže/EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Toto opatření pomáhá chránit životní prostředí.

## **6. DALŠÍ INFORMACE**

### **Co Clopidogrel HEXAL obsahuje**

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

Pomocnými látkami jsou:

*Jádro tablety:*

Makrogol 6000

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Crospovidon typu A

Hydrogenovaný ricinový olej

*Potah:*

Makrogol 6000

Ethylcelulóza (E462)

Oxid titaničitý (E171)

### **Jak Clopidogrel HEXAL vypadá a co obsahuje toto balení**

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

### **Držitel rozhodnutí o registraci:**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Německo

**Výrobce:**

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Německo

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben  
Německo

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

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
1800 Vilvoorde  
België  
Tel: +32 (0)2 722 97 97

**Luxembourg/Luxemburg**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: + 49 8024 908 0

**България**

Representative office Sandoz d.d.  
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6  
1766 Sofia  
Тел.: + 359 2 970 47 47

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tímár u. 20  
H-1034 Budapest  
Tel.: +36 1 430 2890  
Email : [info.hungary@sandoz.com](mailto:info.hungary@sandoz.com)

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Jeseniova 30  
13000 Praha 3  
Tel: +420 221 421 611  
Email: [office.cz@sandoz.com](mailto:office.cz@sandoz.com)

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Marsa HMR 14  
Tel: + 356 21220174

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Tel: +31 36 5241600  
Email [info.sandoz-nl@sandoz.com](mailto:info.sandoz-nl@sandoz.com)

**Deutschland**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: + 49 8024 908 0  
Email: [service@hexal.com](mailto:service@hexal.com)

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal,  
Pärnu mnt 105,  
EE-11312 Tallinn,  
Tel: +372 6652400

**Österreich**

HEXAL Pharma GmbH  
Carlberggasse 44  
A-1235 Wien  
Tel: + 43 (0)53382000

**Ελλάδα**

Sambrook Pharmaceutical  
4, KAZANTZAKI & AG. PANTELEIMONOS  
GR- 13561 AG. ANARGYROI  
Τηλ: + 30 210 8323 372

**España**

Bexal Farmaceutica S.A.  
Av/Osa Mayor no 4, Area B  
E-28023 Aravaca / Madrid  
[sandoz.responde@sandoz.com](mailto:sandoz.responde@sandoz.com)

**France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
92593 Levallois-Perret Cedex  
Tél: +33 1 4964 4800

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Newtown  
IRL - Bantry Co. Cork  
Tel: + 353 27 50077

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmörk  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Italia**

HEXAL S.p.A. c/o Sandoz S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni 1  
I-21040 Origgio / VA  
Tel: + 39-02-96 541

**Κύπρος**

Panicos Hadjigeorgiou  
For P. T. Hadjigeorgiou co ltd  
Postal address: P.O. Box 53158-3301 Limassol,  
Cyprus  
Office address: Yildiz 31-3042 Limassol Cyprus  
Τηλ: 00357 25372425  
Fax: 00357 25376400  
e-mail: [hapanicos@cytanet.com.cy](mailto:hapanicos@cytanet.com.cy)

**Polska**

Lek Polska Sp.z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
PL - 02-672 Warszawa  
Tel: +48 22 549 15 00

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Alameda da Beloura  
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15  
2710-693 Sintra  
Tel: +351 21 0008781

**România**

Sandoz Pharma Services S.R.L.  
Victoria Business Park  
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81  
Corp 2, etaj 2, Sector 1  
Tel: +40 21 4075183

**Slovenija**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Tel: +386 1 5802111  
[info.lek@sandoz.com](mailto:info.lek@sandoz.com)

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Galvaniho 15/C  
SK-821 04 Bratislava  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Tanska/Danmark  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Latvija**

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia  
Meza Str. 4  
LV-1048 Riga  
Tel: +371 67892006

**United Kingdom**

United Kingdom  
Sandoz Ltd  
37 Woolmer Way  
Bordon GU35 9QE – UK  
Tel: +44 1420 478301  
[uk.drugsafety@sandoz.com](mailto:uk.drugsafety@sandoz.com)

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,  
Branch Office Lithuania  
Seimyniskiu Str. 3A  
LT-09312 Vilnius  
Tel: +370 5 2636037

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

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

Přípavek již není registrován