

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iscover 75 mg potahované tablety  
Iscover 300 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Iscover 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě hydrogensulfátu).

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg laktosy a 3,3 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

### Iscover 300 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje clopidogrelum 300 mg (ve formě hydrogensulfátu).

### Pomocné látky látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 12 mg laktosy a 13,2 mg hydrogenovaného ricinového oleje.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

### Iscover 75 mg potahované tablety

Růžové, kulaté, bikonvexní tablety na jedné straně s vyraženým číslem „75“ a na druhé straně s vyraženým číslem „1171“.

### Iscover 300 mg potahované tablety

Růžové, oválné tablety na jedné straně s vyraženým číslem „300“ a na druhé straně s vyraženým číslem „1332“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### *Sekundární prevence aterotrombotických příhod*

Klopidogrel je indikován:

- U dospělých 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 dospělých 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.

#### *Prevence aterotrombotických a tromboembolických příhod u fibrilace síní*

U dospělých pacientů s fibrilací síní, kteří mají alespoň jeden rizikový faktor pro cévní příhody, nemohou být léčeni antagonisty vitamínu K (VKA) a mají nízké riziko krvácení, je k prevenci aterotrombotických a tromboembolických příhod včetně cévní mozkové příhody indikováno podávání klopidogrelu v kombinaci s ASA.

Pro další informace viz bod 5.1.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

- Dospělí a starší pacienti

#### Iscover 75 mg potahované tablety

Klopidogrel se užívá v jedné denní dávce 75 mg.

#### Iscover 300 mg potahované tablety

Klopidogrel 300 mg slouží jako nasycovací dávka

U pacientů s akutním koronárním syndromem:

- bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu) by léčba klopidogrelem 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 12 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 pokračovat po dobu nejméně 4 týdnů. Přínos kombinované terapie klopidogrelem s ASA nebyl pro dobu delší než čtyři týdny v této indikaci/v tomto souboru studován (viz bod 5.1).

U pacientů s fibrilací síní by měl být klopidogrel podáván v jednorázové denní dávce 75 mg. V kombinaci s klopidogrelem se má zahájit podávání ASA (75-100 mg za den) a v podávání této kombinace se má pokračovat i nadále (viz bod 5.1).

V případech 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 nezdvojnásobovat.

- **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 nebo selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo dalších léčivých přípravků spojených s rizikem krvácení, např. pentoxifylinu (viz bod 4.5). 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) s opatrností.

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 klopidogrelu hlášena velmi zřídka, někdy po krátké expozici. Je charakterizována trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anemií spojenou buď s neurologickým nálezem, renální dysfunkcí nebo horečkou. TTP je potenciálně fatální stav vyžadující neodkladnou léčbu včetně plasmafézy.

##### *Získaná hemofilie*

Po užití klopidogrelu byla hlášena získaná hemofilie. V případech, kdy je potvrzen ojedinělý výskyt prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) s krvácením nebo bez něj, je zapotřebí vzít v úvahu možnost získané hemofilie. Pacienty s potvrzenou diagnózou získané hemofilie má léčit specializovaný lékař a podávání klopidogrelu je nutné ukončit.

##### *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).

#### *Substráty CYP2C8*

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří jsou současně léčeni klopidogrelem a léčivými přípravky, které jsou substráty CYP2C8 (viz bod 4.5).

#### *Zkřížená reaktivita mezi thienopyridiny*

U pacientů má být zhodnocena anamnéza přecitlivělosti na thienopyridiny (jako je klopidogrel, tiklopidin, prasugrel), protože mezi thienopyridiny byla hlášena zkřížená reaktivita (viz bod 4.8). Thienopyridiny mohou způsobit mírné až středně závažné alergické reakce jako je vyrážka, angioedém nebo zkřížené hematologické reakce jako je trombocytopenie či neutropenie. Pacienti, u kterých se zkřížená alergická reakce a/nebo hematologická reakce na thienopyridin objevila již dříve, mohou mít zvýšené riziko vzniku stejné nebo jiné reakce na jiný thienopyridin. U pacientů se známou alergií na thienopyridiny se doporučuje monitorovat známky přecitlivělosti.

#### *Porucha funkce ledvin*

Terapeutická zkušenost s klopidogrelem je u pacientů s poruchou funkce ledvin 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*

Přípravek Iscover obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo glukoso-galaktosovou malabsorpcí by neměli tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje hydrogenovaný ricinový olej, který může vyvolat žaludeční nevolnost a průjem.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

*Léčivé přípravky spojené s rizikem krvácení:* Z důvodu možného aditivního účinku je u těchto léčivých přípravků zvýšené riziko krvácení. Současné podávání léčivých přípravků spojených s rizikem krvácení vyžaduje opatrnost (viz bod 4.4).

*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.). Nicméně klopidogrel byl podáván společně s ASA po dobu jednoho roku (viz bod 5.1).

*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 s opatrností (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 s opatrností (viz bod 4.4).

*SSRI:* Vzhledem k tomu, že SSRI mají vliv na aktivaci trombocytů a zvyšují riziko krvácení, je při současném podávání SSRI a klopidogrelu zapotřebí zvýšené opatrnosti.

#### *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).

Mezi léčivé přípravky, které jsou silnými nebo středně silnými inhibitory CYP2C19, patří např. omeprazol a esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin a efavirenz.

#### *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 H<sub>2</sub> 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 estrogenerů.

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.

Léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2C8: bylo prokázáno, že klopidogrel zvyšuje expozici repaglinidu u zdravých dobrovolníků. *In vitro* studie prokázala, že zvýšená expozice repaglinidu je způsobena inhibicí CYP2C8 glukuronidovým metabolitem klopidogrelu. Vzhledem k riziku zvýšení plazmatických koncentrací má být klopidogrel s léčivými, která jsou primárně metabolizována CYP2C8 (např. repaglinid, paklitaxel), současně podáván se zvýšenou opatrností.

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 vlivy vzhledem k těhotenství, vývoji embrya/plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji (viz bod 5.3).

##### *Kojení*

Není známo, zda je klopidogrel vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopidogrelu do mateřského mléka. Jako preventivní opatření by se nemělo v léčbě přípravkem Iscover 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 nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### *Souhrn bezpečnostního profilu*

Klopidogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti na více než 44 000 pacientech, kteří se zúčastnili klinických hodnocení, včetně více než 12 000 pacientů, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku a déle. Celkově byl klopidogrel 75 mg/den ve studii CAPRIE srovnatelný s ASA 325 mg/den, bez ohledu na věk, pohlaví a rasu. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve studiích CAPRIE, CURE, CLARITY a COMMIT a ACTIVE-A jsou uvedeny níže. 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.

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

Ve studii CURE nedošlo při užívání klopidogrelu plus ASA k žádnému zvýšení incidence velkých/závažných krvácení během 7 dnů po operaci koronárního bypassu u pacientů, jimž bylo přerušeno podávání klopidogrelu více než 5 dní před operací. U pacientů, kterým byl během 5 dnů před operací bypassu klopidogrel podáván, byla frekvence výskytu krvácivých příhod 9,6% u klopidogrelu plus ASA a 6,3% u placebo plus ASA.

Ve studii CLARITY došlo k celkovému zvýšení incidence krvácení ve skupině léčené klopidogrelem 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.

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

Ve studii ACTIVE-A byl výskyt velkého krvácení vyšší ve skupině léčené klopidogrelem + ASA než ve skupině s placebem + ASA (6,7 % vs. 4,3 %). V obou skupinách měly případy velkého krvácení převážně extrakraniální původ krvácení (5,3 % ve skupině s klopidogrelem + ASA; 3,5 % ve skupině s placebem + ASA), především šlo o krvácení z gastrointestinálního traktu (3,5 % oproti 1,8 %). V případě intrakraniálního krvácení byl větší výskyt zaznamenán ve skupině léčené klopidogrelem + ASA ve srovnání se skupinou, již bylo podáváno placebo + ASA (1,4 % oproti 0,8 %). Žádný statisticky významný rozdíl mezi skupinami nebyl zaznamenán ve výskytu fatálního krvácení (1,1 % ve skupině klopidogrel + ASA a 0,7 % ve skupině placebo + ASA) a hemoragické mozkové příhody (0,8 % oproti 0,6 %).

#### *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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné, není známo*</b>
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, leukopenie, eozinofilie	Neutropenie včetně závažné neutropenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (viz bod 4.4), aplastická anemie, pancytopenie, agranulocytóza, těžká trombocytopenie, získaná hemofilie A, granulocytopenie, anemie
Srdeční poruchy				Kounišův syndrom (vazospastická alergická angina / alergický infarkt myokardu) jako hypersenzitivní reakce na klopidogrel*



Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo*
Poruchy imunitního systému				Sérová nemoc, anafylaktoidní reakce, zkřížená přecitlivělost na thienopyridiny (jako je tiklopidin, prasugrel) (viz bod 4.4)*, inzulínový autoimunitní syndrom, který může vést k těžké hypoglykémii, zejména u pacientů s podtypem HLA DRA4 (častější u japonské populace)*
Psychiatrické poruchy				Halucinace, zmatenost
Poruchy nervového systému		Intrakraniální krvácení (včetně některých fatálních případů), bolest hlavy, parestezie, závratě		Poruchy chuti, ageuzie
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, eozinofilní 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

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo*
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, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)), angioedém, syndrom lékem indukované přecitlivělosti, vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythematózní nebo exfoliativní vyrážka, kopřivka, ekzém, lichen planus
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Muskuloskeletální krvácení (hemartros), 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 [Dodatku 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 transfuzi 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 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 vzniká působením enzymů CYP450, z nichž některé jsou polymorfni 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*

Bezpečnost a účinnost klopidogrelu byla vyhodnocena v 5 dvojité zaslepených studiích, ve kterých bylo zahrnuto přes 88 000 pacientů: studie CAPRIE, porovnávající klopidogrel a ASA, a CURE, CLARITY, COMMIT a ACTIVE-A, studie porovnávající klopidogrel 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 dny a 6 měsíci) nebo prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK). 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 klopido-grelem (5,8 %) a ASA (6,0 %).

V analýze podskupin podle kvalifikace onemocnění (infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda a ICHDK) se ukázalo, že největší přínos (dosahující statistické významnosti,  $p = 0,003$ ) je u pacientů zahrnutých do studie pro ICHDK (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 klopido-grel 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 klopido-grelu 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 klopido-grelové (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 klopido-grelem a skupině pacientů léčených placebem nebylo významně ovlivněno současnou léčbou heparinem.

Primární cílový parametr [kardiovaskulární (CV) smrt, infarkt myokardu (IM) 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) byl 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 měsíců, 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 bylo spojeno 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 klopidogrelem: 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 klopidogrelu 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 klopidogrelem byl nezávislý na jiných akutních či dlouhodobých terapiích kardiovaskulárního systému (např. heparin/LMWH, inhibitory GPIIb/IIIa, hypolipidemika, betablokátory a ACE inhibitory). Účinek klopidogrelu byl nezávislý na dávce ASA (75-325 mg 1x denně).

U pacientů s akutním infarktem myokardu s ST elevací byla bezpečnost a účinnost klopidogrelu 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 klopidogrel (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 klopidogrelové 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 klopidogrelu (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 s elevací ST, s depresí ST nebo s blokem levého raménka Tawarova). Pacientům byl podáván klopidogrel (75 mg/den, n = 22 961) nebo placebo (n = 22 891) v kombinaci s 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.

Klopidogrel 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 nehlédě na věk, pohlaví, podání nebo nepodání fibrinolytik a byl patrný již po 24 hodinách.

## *Fibrilace síní*

Studie ACTIVE-W a ACTIVE-A, které byly oddělenými studiemi v rámci programu ACTIVE, zahrnovaly pacienty s fibrilací síní (FS) a alespoň jedním rizikovým faktorem pro cévní příhodu. Na základě vstupních kritérií lékaři zařadili pacienty, kteří byli kandidáty na léčbu antagonisty vitamínu K (VKA), (jako je warfarin), do studie ACTIVE-W. Studie ACTIVE-A zahrnovala pacienty, kteří nemohli být léčeni VKA, protože nebyli schopni či ochotni léčbu přijmout.

Studie ACTIVE-W prokázala, že léčba antagonisty vitamínu K byla účinnější, než léčba klopidogrelem a ASA.

Studie ACTIVE-A (n = 7554) byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie, která srovnávala klopidogrel 75 mg/den + ASA (n = 3772) s placebem + ASA (n = 3782). Doporučená dávka ASA byla 75 až 100 mg/den. Pacienti byli léčeni po dobu až 5 let.

Pacienti randomizovaní v rámci programu ACTIVE měli dokumentovanou FS, tj. buď permanentní FS, nebo nejméně 2 epizody intermitentních FS během uplynulých 6 měsíců, a měli alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: věk  $\geq 75$  let nebo věk 55 až 74 let a buď diabetes mellitus vyžadující farmakologickou léčbu, nebo dokumentovaný předchozí infarkt myokardu; dokumentovanou ischemickou chorobu srdeční; léčbu pro systémovou hypertenzi; v minulosti utrpěli cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku (TIA) nebo systémovou emboliu nepostihující CNS; měli dysfunkci levé komory s ejekční frakcí levé komory  $< 45$  %; nebo dokumentovanou periferní cévní chorobu. Střední hodnota skóre CHADS<sub>2</sub> byla 2,0 (rozsah 0-6).

Hlavní kritéria vylučující účast pacienta byla následující: dokumentovaný peptický vřed během posledních 6 měsíců; intracerebrální krvácení v anamnéze; významná trombocytopenie (počet destiček  $< 50 \times 10^9/l$ ); nutnost léčby klopidogrelem nebo perorálními antikoagulancii (OAC) nebo intolerance jakékoli z obou látek.

U sedmdesáti tři procent (73 %) pacientů zahrnutých do studie ACTIVE-A nebylo možné podávat VKA z důvodu rozhodnutí lékaře, nemožnosti splnit kontroly INR (International Normalised Ratio), predispozice k pádům nebo traumatu hlavy nebo existence specifického rizika krvácení; u 26 % pacientů vycházelo rozhodnutí lékaře z neochoty pacienta užívat VKA.

Populace pacientů zahrnovala 41,8 % žen. Průměrný věk byl 71 let, 41,6 % pacientů bylo ve věku  $\geq 75$  let. Celkem 23,0 % pacientů dostávalo antiarytmika, 52,1 % betablokátory, 54,6 % ACE inhibitory a 25,4 % statiny.

Počet pacientů, kteří dosáhli primárního cílového parametru studie (doba do prvního výskytu mozkové příhody, IM, systémové embolie nepostihující CNS či úmrtí z vaskulárních příčin) byl 832 (22,1 %) ve skupině léčené klopidogrelem + ASA a 924 (24,4 %) ve skupině dostávající placebo + ASA (snížení relativního rizika o 11,1 %; 95% CI = 2,4 až 19,1 %, p = 0,013), primárně kvůli velkému snížení incidence cévních mozkových příhod. Cévní mozkové příhody se vyskytly u 296 (7,8 %) pacientů léčených klopidogrelem + ASA a u 408 (10,8 %) pacientů dostávajících placebo + ASA (snížení relativního rizika o 28,4 %, 95% CI = 16,8 % až 38,3 %, p = 0,00001).

### *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  $\mu$ 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-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*

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 hydrolyze na inaktivní derivát kyseliny karboxylové (85 % cirkulujících metabolitů), druhá je zprostředkována mnoha enzymy cytochromu P450. Klopidogrel je nejprve metabolizován na intermediární metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následkem přeměny intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vzniká aktivní metabolit, thiolový derivát klopidogrelu. Aktivní metabolit je vytvářen převážně CYP2C19 za pomoci několika dalších izoenzymů CYP, včetně CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. 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 (inaktivního) 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 bělošské (85 %) a v asijské (99 %) populaci pomalých metabolizátorů. Ostatní alely spojené

s nepřítomností nebo se sníženým metabolismem jsou méně časté a zahrnují: CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 a 8. Jak je uvedeno výše, pacient se statem pomalého metabolizátora bude mít dvě nefunkční alely. Publikované údaje o genotypových frekvencích pomalých metabolizátorů CYP2C19 udávají zhruba 2 % v bělošské populaci, 4% v černošské populaci a 14 % u Číňanů. Jsou k dispozici testy pro zjištění pacientova genotypu CYP2C19.

Ve zkřížené 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 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.

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

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

Ve studiích 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 případy.

### **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 25násobku expozice u člověka, které je dosaženo při podávání klinických dávek 75 mg/den, a byly důsledkem účinku na jaterní enzymy podílející se na 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/intolerabilia (gastritida, 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 25násobek 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 ani 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:*

Mannitol (E421)  
Makrogol 6000  
Mikrokrytalická celulóza  
Hydrogenovaný ricinový olej  
Částečně substituovaná hypromelosa

#### *Potah:*

Hypromelosa (E464)  
Monohydrát laktosy  
Triacetin (E1518)  
Oxid titaničitý (E171)  
Červený oxid železitý (E172)

#### *Leštidlo:*

Karnaubský vosk

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek v PVC/PVDC/hliníkových blistrech uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Přípravek v celohliníkových blistrech nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### Iscover 75 mg potahované tablety

PVC/PVDC/hliníkové blistry nebo celohliníkové blistry v papírových skládačkách, obsahující 7, 14, 28, 30, 84, 90 a 100 potahovaných tablet.

PVC/PVDC/hliníkové blistry nebo celohliníkové perforované jednodávkové blistry v papírových skládačkách, obsahující 50x1 potahovaných tablet.

### Iscover 300 mg potahované tablety

Hliníkové perforované jednodávkové blistry v papírových skládačkách obsahující 4x1, 10x1, 30x1 a 100x1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Francie

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

### Iscover 75 mg potahované tablety

EU/1/98/070/001 – Krabičky s 28 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/002 – Krabičky s 50x1 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/003 – Krabičky s 84 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/004 – Krabičky se 100 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/005 – Krabičky se 30 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/006 – Krabičky s 90 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/007 – Krabičky se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/011 – Krabičky se 7 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/013 – Krabičky s 28 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/014 – Krabičky s 50x1 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/015 – Krabičky s 84 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech

EU/1/98/070/016 – Krabičky se 100 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/017 – Krabičky s 30 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/018 – Krabičky s 90 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/019 – Krabičky se 14 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/020 – Krabičky se 7 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech

Iscover 300 mg potahované tablety

EU/1/98/070/008 – Papírové skládačky s 4 x 1 potahovanými tabletami v celohliníkových perforovaných jednodávkových blistrech  
EU/1/98/070/009 – Papírové skládačky s 30 x 1 potahovanými tabletami v celohliníkových perforovaných jednodávkových blistrech  
EU/1/98/070/010 – Papírové skládačky se 100 x 1 potahovanými tabletami v celohliníkových perforovaných jednodávkových blistrech  
EU/1/98/070/012 – Papírové skládačky s 10 x 1 potahovanými tabletami v celohliníkových perforovaných jednodávkových blistrech

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

Datum první registrace: 15. července 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 15. července 2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

<DD měsíc RRRR>

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ 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. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

- Iscover 75 mg potahované tablety

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

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

Sanofi Synthelabo Limited  
Edgefield Avenue  
Fawdon  
Newcastle upon Tyne NE3 3TT - UK  
Velká Británie

Sanofi S.p.A.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ) – Itálie

- Iscover 300 mg potahované tablety

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými 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.

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

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Iscover 75 mg potahované tablety  
clopidogrelum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě hydrogensulfátu).

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: hydrogenovaný ricinový olej a laktosu. Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet  
50x1 potahovaných tablet  
84 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet  
100 potahovaných tablet  
14 potahovaných tablet  
7 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA 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 {MM/RRRR}

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte do 30 °C (PVC/PVDC/hliníkové blistry)  
nebo Žádné zvláštní podmínky uchovávání (pro celohliníkové blistry)

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Francie

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/98/070/001 28 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/002 50x1 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/003 84 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/004 100 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/005 30 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/006 90 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/007 14 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech

EU/1/98/070/011 7 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/070/0013 28 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/0014 50x1 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/0015 84 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/0016 100 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/0017 30 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/0018 90 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/019 14 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/070/020 7 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech

## 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

Iscover 75 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH  
(BLISTR/ 7, 14, 28 nebo 84 tablet)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Iscover 75 mg potahované tablety  
clopidogrelum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

sanofi-aventis groupe

**3. POUŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže

**5. JINÉ**

**Kalendářní dny**

Po  
Út  
St  
Čt  
Pá  
So  
Ne

**Týden 1**

Týden 2 (pouze pro krabičky se 14, 28 a 84 tabletami)

Týden 3 (pouze pro krabičky s 28 a 84 tabletami)

Týden 4 (pouze pro krabičky s 28 a 84 tabletami)

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR/ 30, 50x1, 90 nebo 100 tablet**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Iscover 75 mg potahované tablety  
clopidogrelum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

sanofi-aventis groupe

**3. POUŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová skládačka

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Iscover 300 mg potahované tablety  
clopidogrelum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje clopidogrelum 300 mg (ve formě hydrogensulfátu).

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: hydrogenovaný ricinový olej a laktosu. Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

4 x 1 potahované tablety  
30 x 1 potahovaných tablet  
100 x 1 potahovaných tablet  
10 x 1 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA 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

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/98/070/008 4 x 1 potahované tablety v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech  
EU/1/98/070/009 30 x 1 potahovaných tablet v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech  
EU/1/98/070/010 100 x 1 potahovaných tablet v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech  
EU/1/98/070/012 10 x 1 potahovaných tablet v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech

**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**

Iscover 300 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**BLISTR 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 nebo 100 x 1 tableta**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Iscover 300 mg potahované tablety  
clopidogrelum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

sanofi-aventis groupe

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Iscover 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. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

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

#### 1. Co je přípravek Iscover a k čemu se užívá

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

Přípravek Iscover se užívá u dospělých k prevenci vzniku krevních sráženin (trombů) tvořících se ve zkrvnatělých 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).

Přípravek Iscover 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 ischemickou chorobu dolních končetin (onemocnění, při kterém jsou zúžené tepny v dolních končetinách) nebo
- jste prodělal(a) „nestabilní anginu pectoris“ nebo „infarkt myokardu“ (srdeční infarkt), které se projeví 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)
- máte nepravidelný srdeční tep - onemocnění zvané „fibrilace síní“ - a nemůžete užívat léčivé přípravky známé jako perorální antikoagulancia (antagonisté vitamínu K), které brání vzniku nových krevních sráženin a zvětšování sráženin stávajících. Měl(a) byste vědět, že při tomto onemocnění jsou perorální antikoagulancia účinnější než užívání kyseliny acetylsalicylové nebo přípravku Plavix v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. Přípravek Plavix spolu s kyselinou acetylsalicylovou by Vám měl lékař předepsat v případě, že perorální antikoagulancia nemůžete užívat a není u Vás riziko velkého krvácení.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Iscover užívat

### Neužívejte přípravek Iscover

- pokud jste alergický(á) na klopido­grel nebo některou z pomocných látek 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 přípravek Iscover užívat, se svým lékařem.

### Upozornění a opatření

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

- 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 jste měl(a) alergii nebo reakci na jakýkoli lék používaný k léčbě Vašeho onemocnění.

Pokud užíváte přípravek Iscover:

- 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 a dospívající

Nepodávejte tento lék dětem, protože u nich není účinný.

### Další léčivé přípravky a přípravek Iscover

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat, včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé další léčivé přípravky mohou ovlivnit užívání přípravku Iscover a naopak.

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

- léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení, např.:
  - 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,

- tiklopidin, další protidestičkový lék,
- selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (včetně fluoxetinu či fluvoxaminu, ale i dalších těchto látek), léčivé přípravky obvykle užívané k léčbě deprese,
- omeprazol nebo esomeprazol, léčivé přípravky používané k léčbě žaludečních obtíží,
- flukonazol nebo vorikonazol, léčivé přípravky k léčbě bakteriálních a mykotických infekcí,
- efavirenz, léčivý přípravek k léčbě HIV infekce (virus lidské imunodeficience),
- karbamazepin, léčivý přípravek k léčbě určitých forem epilepsie,
- moklobemid užívaný k léčbě deprese,
- repaglinid, léčivý přípravek k léčbě diabetu,
- paklitaxel, léčivý přípravek k léčbě nádorových onemocnění.

Pokud jste prodělal(a) silnou bolest na hrudi (nestabilní angina, srdeční infarkt), může Vám být přípravek Iscover 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.

### **Přípravek Iscover s jídlem a pitím**

Přípravek Iscover 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 přípravek Iscover užívat. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Iscover, 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 Iscover ovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Iscover obsahuje laktosu**

Pokud Vám bylo Vaším lékařem sděleno, že máte nesnášenlivost některých cukrů (např. laktosu), kontaktujte před použitím tohoto přípravku svého lékaře.

### **Přípravek Iscover obsahuje hydrogenovaný ricinový olej**

Může působit žaludeční problémy nebo průjem.

## **3. Jak se přípravek Iscover 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 pro pacienty, včetně těch se stavem označeným jako „atriální fibrilace“ (nepravidelný srdeční rytmus), je jedna 75 mg tableta přípravku Plavix denně; přípravek se užívá ústy spolu s jídlem nebo bez jídla, a každý den ve stejnou dobu.

Pokud jste prodělali těžkou bolest na hrudi (nestabilní angina pectoris nebo infarkt myokardu), lékař Vám může předepsat přípravek Iscover v dávce 300 mg (1 tabletu po 300 mg nebo 4 tablety po 75 mg)

jednorázově na začátku léčby. Poté je doporučeno pokračovat v užívání jedné 75 mg tablety přípravku Iscover denně, jak je uvedeno výše.

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

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Iscover, než jste měl(a)**

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

#### **Jestliže jste zapomněl(a) přípravek Iscover 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. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) zapomenutou tabletu.

U balení se 7, 14, 28 a 84 tabletami si můžete den, kdy jste si naposledy vzal(a) tabletu klopidozolu, zkontrolovat podle kalendáře vytištěného na blistru.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Iscover**

**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 přípravku Iscover 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 Iscover**

- 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 „Upozornění a opatření“).

#### **Ostatní nežádoucí účinky zahrnují:**

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 ze 100 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):  
závratě, zvětšené prsní žlázy u mužů.

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 nebo ztráta chuti jít.

Vedlejší účinky s neznámou frekvencí (nemůže být stanovena na základě dostupných dat): Alergická reakce s bolestí na hrudi nebo v oblasti břicha, přetrvávající příznaky nízké hladiny cukru v krvi.

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 [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Iscover uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Podmínky uchování jsou uvedeny na krabičce.

Pokud je přípravek Iscover dodáván v PVC/PVDC/hliníkových blistrech, uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Pokud je přípravek Iscover dodáván v celohliníkových blistrech, nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakýchkoli viditelných známek poškození.

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 přípravek Iscover obsahuje**

Léčivou látkou je clopidogrelum. Jedna tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě hydrogensulfátu).

Pomocnými látkami jsou (viz bod 2 „Přípravek Iscover obsahuje laktosu“ a „Přípravek Iscover obsahuje hydrogenovaný ricinový olej“):

- Jádru tablety: mannitol (E421), hydrogenovaný ricinový olej, mikrokrytalická celulóza, makrogol 6000 a částečně substituovaná hydroxypropylcelulóza
- Potah tablety: monohydrát laktosy (mléčný cukr), hypromelosa (E464), triacetin (E1518), červený oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171)
- Leštidlo: karnaubský vosk

### **Jak přípravek Iscover vypadá a co obsahuje toto balení**

Potahované tablety přípravku Iscover 75 mg jsou kulaté, bikonvexní, růžové, na jedné straně mají vyryto číslo „75“ a na druhé straně číslo „1171“. Přípravek Iscover je dodáván v papírových skládačkách obsahujících:

- 7, 14, 28, 30, 84, 90 nebo 100 tablet v PVC/PVDC/ hliníkových blistrech nebo celohliníkových blistrech,
- 50x1 tableta v PVC/PVDC/ hliníkových blistrech nebo celohliníkových perforovaných jednodávkových blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobci**

Držitel rozhodnutí o registraci:

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Francie

Výrobci:

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francie  
nebo  
Sanofi-Synthelabo Limited  
Edgefield Avenue, Fawdon  
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT, Velká Británie  
nebo  
Delpharm Dijon  
6, boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Francie  
nebo  
Sanofi S.p.A.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ) – Itálie

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»  
Tel: +370 5 2755224

#### **България**

SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 (0)2 970 53 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{měsíc RRRR}>**

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



## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Iscover 300 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. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

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

#### 1. Co je přípravek Iscover a k čemu se užívá

Iscover obsahuje klopidogrel a patří do skupiny léků zvaných protidestičková léčiva. Krevní destičky 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).

Iscover se užívá u dospělých k prevenci vzniku krevních sraženin (trombů) tvořících se ve zkrnatělých 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).

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

- trpíte zkrvatěním tepen (také známým jako ateroskleróza), a
- prodělal(a) jste srdeční infarkt, mrtvici nebo máte ischemickou chorobu dolních končetin (onemocnění, při kterém jsou zúžené tepny v dolních končetinách) nebo
- jste prodělal(a) „nestabilní anginu pectoris“ nebo „infarkt myokardu“ (srdeční infarkt), které se projeví 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)
- máte nepravidelný srdeční tep - onemocnění zvané „fibrilace síní“ - a nemůžete užívat léčivé přípravky známé jako perorální antikoagulancia (antagonisté vitamínu K), které brání vzniku nových krevních sraženin a zvětšování sraženin stávajících. Měl(a) byste vědět, že při tomto onemocnění jsou perorální antikoagulancia účinnější než užívání kyseliny acetylsalicylové nebo přípravku Plavix v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. Přípravek Plavix spolu s kyselinou acetylsalicylovou by Vám měl lékař předepsat v případě, že perorální antikoagulancia nemůžete užívat a není u Vás riziko velkého krvácení.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Iscover užívat

### Neužívejte přípravek Iscover:

- pokud jste alergický(á) na klopidogrel nebo některou z pomocných látek 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 přípravek Iscover užívat, se svým lékařem.

### Upozornění a opatření

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

- 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 jste měl(a) alergii nebo reakci na jakýkoli lék používaný k léčbě Vašeho onemocnění.

Pokud užíváte přípravek Iscover:

- 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 a dospívající

Nepodávejte tento lék dětem, protože u nich není účinný.

### Další léčivé přípravky a přípravek Iscover

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat, včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé další léčivé přípravky mohou ovlivnit užívání přípravku Iscover a naopak.

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

- léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení, např.:
  - 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 jakýkoli další injekčně podávaný léčivý přípravek používaný ke snížení krevní srážlivosti,

- tiklopidin, další protideštičkový lék,
- selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (včetně fluoxetinu či fluvoxaminu, ale i dalších těchto látek), léčivé přípravky obvykle užívané k léčbě deprese,
- omeprazol nebo esomeprazol, léčivé přípravky používané k léčbě žaludečních obtíží,
- flukonazol nebo vorikonazol, léčivé přípravky k léčbě bakteriálních a mykotických infekcí,
- efavirenz, léčivý přípravek k léčbě HIV infekce (virus lidské imunodeficiency),
- karbamazepin, léčivý přípravek k léčbě určitých forem epilepsie,
- moklobemid užívaný k léčbě deprese,
- repaglinid, léčivý přípravek k léčbě diabetu,
- paklitaxel, léčivý přípravek k léčbě nádorových onemocnění.

Pokud jste prodělal(a) silnou bolest na hrudi (nestabilní angina, srdeční infarkt), může Vám být přípravek Iscover 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.

### **Přípravku Iscover s jídlem a pitím**

Přípravek Iscover 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 přípravek Iscover užívat. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Iscover, 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.

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není pravděpodobné, že přípravek Iscover ovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Iscover obsahuje laktosu**

Pokud Vám bylo Vaším lékařem sděleno, že máte nesnášenlivost některých cukrů (např. laktosu), kontaktujte před použitím tohoto přípravku svého lékaře.

### **Přípravek Iscover obsahuje hydrogenovaný ricinový olej**

Může působit žaludeční problémy nebo průjem.

## **3. Jak se přípravek Iscover 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 pro pacienty, včetně těch se stavem označeným jako „atriální fibrilace“ (nepravidelný srdeční rytmus), je jedna 75 mg tableta přípravku Plavix denně; přípravek se užívá ústy spolu s jídlem nebo bez jídla, a každý den ve stejnou dobu.

Pokud jste prodělali těžkou bolest na hrudi (nestabilní angina pectoris nebo infarkt myokardu), lékař Vám může předepsat přípravek Iscover v dávce 300 mg (1 tabletu po 300 mg nebo 4 tablety po 75 mg)

jednorázově na začátku léčby. Poté je doporučeno pokračovat v užívání jedné 75 mg tablety přípravku Iscover denně, jak je uvedeno výše.

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

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Iscover, než jste měl(a)**

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

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 přípravku Iscover 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 Iscover**

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. říznutích, 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 zahrnují:**

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 ze 100 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):  
závratě, zvětšené prsní žlázy u mužů.

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 nebo ztráta chuti jidla.

Vedlejší účinky s neznámou frekvencí (nemůže být stanovena na základě dostupných dat): Alergická reakce s bolestí na hrudi nebo v oblasti břicha, přetrvávající příznaky nízké hladiny cukru v krvi.

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 **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Iscover uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakýchkoli viditelných známek poškození.

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 přípravek Iscover obsahuje**

Léčivou látkou je clopidogrelum. Jedna tableta obsahuje clopidogrelum 300 mg (ve formě hydrogensulfátu).

Pomocnými látkami jsou (viz bod 2 „Přípravek Iscover obsahuje laktosu“ a „Přípravek Iscover obsahuje hydrogenovaný ricinový olej“):

:

- Jádru tablety: mannitol (E421), hydrogenovaný ricinový olej, mikrokrytalická celulóza, makrogol 6000 a částečně substituovaná hypromelosa
- Potah tablety: monohydrát laktosy (mléčný cukr), hypromelosa (E464), triacetin (E1518), červený oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171)
- Leštadlo: karnaubský vosk

### **Jak přípravek Iscover vypadá a co obsahuje toto balení**

Potahované tablety přípravku Iscover 300 mg jsou oválné, růžové, na jedné straně mají vyryto číslo „300“ a na druhé straně číslo „1332“. Přípravek Iscover je dodáván v papírových skládačkách obsahujících 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 nebo 100 x 1 tablet v celohliníkových perforovaných jednodávkových blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci:  
sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris

Francie

Výrobce:

Sanofi Winthrop Industrie,

1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francie

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

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Lietuva**

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»

Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

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

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována <měsíc RRRR>.**

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