

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Plavix 75 mg potahované tablety  
Plavix 300 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Plavix 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.

### Plavix 300 mg potahované tablety

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

### Pomocné 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.

### Plavix 75 mg potahované tablety

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

### Plavix 300 mg potahované tablety

Růžové, podlouhlé, 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 klopidoogrelu v kombinaci s ASA.

Pro další informace viz bod 5.1.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

- Dospělí a starší pacienti

### Plavix 75 mg potahované tablety

Klopidoogrel se užívá v jedné denní dávce 75 mg.

### Plavix 300 mg potahované tablety

Klopidoogrel 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 klopidoogrelem 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: klopidoogrel 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 klopidoogrelem 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 klopidoogrel podáván v jednorázové denní dávce 75 mg. V kombinaci s klopidoogrelem 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 případě zapomenuté dávky:

- V průběhu méně než 12 hodin po pravidelné době: pacient by měl užít dávku okamžitě a další dávku užije již v pravidelnou dobu.
  - Po více než 12 hodinách: pacient by měl užít další dávku v pravidelnou dobu a dávku nezdvoujnásobovat.
- **Pediatrická populace**  
Klopidoogrel 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 užít 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 Plavix obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo glukoso-galaktosovou malabsorpčí 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 estrogenu.

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

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

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 léčivy, 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 Plavix 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 nehladě 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                     |              |  |  | Kounisův 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: B01AC04.

#### *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, porovávající klopidogrel a ASA, a CURE, CLARITY, COMMIT a ACTIVE-A, studie porovávající 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 19 185 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) bylo ve skupině léčené klopido-grelem 20 %, (95% IS 10% - 28%,  $p = 0,00009$ ) ve prospěch léčby klopido-grelem (17% snížení relativního rizika při konzervativní léčbě, 29% když pacienti podstoupili perkutánní transluminární koronární angioplastiku (PTCA) s implantací nebo bez implantace stentu a 10% když podstoupili aortokoronární bypass (CABG)). V následujících časových intervalech 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 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 rizikovost, 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 neohledě na věk, pohlaví, podání nebo nepodání fibrinolytik a byl patrný již po 24 hodinách.

### Deeskalace inhibitorů P2Y<sub>12</sub> u AKS

Ve dvou randomizovaných studiích sponzorovaných zkoušejícími (ISS) - TOPIC a TROPICAL ACS - s klinickými výsledky, byl hodnocen přechod od silnějšího inhibitoru receptoru P2Y<sub>12</sub> na klopidogrel ve spojení s ASA po akutní fázi AKS.

Klinický přínos silnějších inhibitorů P2Y<sub>12</sub>, tikagreloru a prasugrelu v pivotních studiích se vztahuje k významnému snížení recidivujících ischemických příhod (včetně akutní a subakutní trombózy stentu (ST), infarktu myokardu (MI) a urgentní revaskularizace). I když byl přínos u ischemických příhod v průběhu prvního roku konzistentní, větší snížení recidivy ischemických příhod po AKS bylo pozorováno během prvních dnů po zahájení léčby. Naproti tomu, *post-hoc* analýzy prokázaly statisticky významné zvýšení rizika krvácení u silnějších inhibitorů P2Y<sub>12</sub>, vyskytujícího se převážně v průběhu udržovací fáze, po prvním měsíci po AKS. Studie TOPIC and TROPICAL ACS byly navrženy tak, aby zkoumaly, jak zmírnit krvácivé příhody při zachování účinnosti.

#### Studie **TOPIC** (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Tato zkoušejícím sponzorovaná, randomizovaná, otevřená studie zahrnovala pacienty s AKS vyžadujícími PCI. Pacienti užívající ASA a silnější blokátor P2Y<sub>12</sub> a bez nežádoucího účinku po dobu jednoho měsíce byli určeni k přechodu na léčbu fixní dávkou ASA s klopidogrelem (de-escalated dual antiplatelet therapy (DAPT)) nebo pokračovali v jejich původním léčebném režimu (nezměněný DAPT).

Analýza byla provedena celkem u 645 z 646 pacientů se STEMI nebo NSTEMI nebo nestabilní anginou pectoris (deeskalovaná DAPT (n=322); nezměněná DAPT (n=323)). V následném roce bylo provedeno sledování u 316 pacientů (98,1%) v deeskalované DAPT skupině a u 318 pacientů (98,5%) v nezměněné DAPT skupině. Medián doby sledování pro obě skupiny činil 359 dní. Charakteristiky sledovaného souboru byly podobné v obou skupinách.

Primární výstup zahrnující kardiovaskulární smrt, cévní mozkové příhody, urgentní revaskularizace a BARC (Bleeding Academic Research Consortium) krvácení  $\geq 2$  za jeden rok po AKS se vyskytl u 43 pacientů (13,4 %) v deeskalované DAPT skupině a u 85 pacientů (26,3 %) v nezměněné DAPT skupině ( $p < 0,01$ ). Tento statisticky významný rozdíl byl především způsoben menším výskytem krvácivých příhod, bez rozdílů zjištěného v ischemických cílových parametrech ( $p = 0,36$ ), zatímco BARC  $\geq 2$  krvácení se vyskytlo méně často v deeskalované DAPT skupině (4,0 %) ve srovnání s 14,9 % v nezměněné DAPT skupině ( $p < 0,01$ ). Krvácivé příhody definované všechny jako BARC se vyskytly u 30 pacientů (9,3 %) v deeskalované DAPT skupině a u 76 pacientů (23,5 %) v nezměněné DAPT skupině ( $p < 0,01$ ).

#### Studie **TROPICAL-ACS** (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Tato randomizovaná otevřená studie zahrnovala 2610 pacientů s AKS s pozitivním biomarkerem po úspěšném PCI. Pacienti byli randomizováni, aby užívali buď prasugrel 5 nebo 10 mg/den (dny 0-14) (n=1309) nebo prasugrel 5 nebo 10 mg/den (dny 0-7), a pak byli deeskalováni na klopidogrel 75 mg/den (dny 8-14) (n=1309) v kombinaci s ASA ( $< 100$  mg/den). Ve dni 14 byl proveden test funkce krevních destiček (PFT). Pouze pacienti užívající prasugrel pokračovali v léčbě 11,5 měsíce.

Deeskalování pacienti podstoupili testování reziduální vysoké reaktivity krevních destiček (HPR - high platelet reactivity). Pokud byla HPR  $\geq 46$  jednotek, pacienti byli převedeni zpět na prasugrel 5 nebo 10 mg/den po dobu 11,5 měsíce; pokud byla HPR  $< 46$  jednotek, pacienti pokračovali v užívání klopidogrelu 75 mg/den po dobu 11,5 měsíce. Proto rameno řízené deeskalace zahrnovalo pacienty buď na prasugrelu (40 %) nebo klopidogrelu (60 %). Všichni pacienti pokračovali v léčbě ASA a byli sledováni po dobu jednoho roku.

Primární cíl (kombinovaný výskyt kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a stupně krvácení BARC  $\geq 2$  za 12 měsíců) byl splněn průkazem non-inferiority. 95 pacientů (7 %) v řízené deeskalované skupině a 118 pacientů (9 %) v kontrolní skupině ( $p$  non-inferiorita=0,0004) mělo příhodu. Řízená deeskalace nevyústila ani ve zvýšené kombinované riziko ischemické příhody (2,5 % v deeskalované skupině vs 3,2 % v kontrolní skupině;  $p$  non-inferiorita=0,0115), ani v klíčový

sekundární cíl, krvácení BARC  $\geq 2$  ((5%) v deeskalované skupině oproti 6 % v kontrolní skupině ( $p=0,23$ )). Kumulativní výskyt všech krvácivých příhod (BARC třída 1 až 5) byl 9 % (114 případů) v řízené deeskalované skupině oproti 11 % (137 případů) v kontrolní skupině ( $p=0,14$ ).

### *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 klopido-grelem a ASA.

Studie ACTIVE-A ( $n = 7554$ ) byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie, která srovnávala klopido-grel 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 embolii 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 klopido-grelem nebo perorálními antikoagulancii (OAC) nebo intolerance jakékoli z obou látek.

U sedmdesáti tří 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 % betablokáto-ry, 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 klopido-grelem + 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 klopido-grelem + 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 klopido-grelu v následných dávkách 0,01; 0,1 a 0,2 mg/kg u novorozenců a kojenců, a 0,15 mg/kg pouze u novorozenců. Při dávce 0,2 mg/kg bylo dosaženo průměrné inhibice o 49,3 % (5  $\mu$ M ADP-indukovaná agregace destiček), což bylo srovnatelné s podáváním přípravku Plavix v dávce 75 mg/den u dospělých.

V randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii s paralelní skupinou (CLARINET), která zahrnovala 906 pediatrických pacientů (novorozenců a kojenců) s cyanotickými vrozenými srdečními vadami, kterým byl zaveden systémově-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 hydrolýze 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 (neaktivního) metabolitu činí 8 hodin po jednorázovém i opakovaném podání.

### *Farmakogenetika*

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

Alela CYP2C19\*1 je spojena s plně funkčním metabolismem, zatímco alely CYP2C19\*2 a CYP2C19\*3 jsou nefunkční. Alely CYP2C19\*2 a CYP2C19\*3 tvoří většinu alel se sníženou funkcí v bělošské (85 %) a v asijské (99 %) populaci pomalých metabolizátorů. Ostatní alely spojované s nepřítomností nebo se sníženým metabolismem jsou méně časté a zahrnují: CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 a 8. Jak je uvedeno výše, pacient se statutem 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 statutem buď středně rychlých nebo pomalých metabolizátorů vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod (úmrť, infarkt myokardu a mozková příhoda) nebo trombózy stentu ve srovnání s rychlými metabolizátory.

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 statusu.

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 pavíanech 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 pavíánů zaznamenány trávicí potíže/intolerabilita (gastritis, žaludeční eroze a/nebo zvracení).

Nebyl nalezen žádný důkaz kancerogenního účinku klopidogrelu podávaného po dobu 78 týdnů myším a 104 týdnů potkanům v dávkách až 77 mg/kg denně (což představuje více než 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 hyprolóza

*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**

### Plavix 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.

### Plavix 300 mg potahované tablety

Hliníkové perforované jednodávkové blistry v papírových skládačkách obsahující 4x1, 10x1, 30x1, 100x1 potahových 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 Clir SNC  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

### Plavix 75 mg potahované tablety

EU/1/98/069/001 – Krabičky s 28 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/002 – Krabičky s 50x1 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech

EU/1/98/069/003 – Krabičky s 84 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/004 – Krabičky se 100 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/005 - Krabičky se 30 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/006 - Krabičky s 90 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/007 - Krabičky se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/011 - Krabičky se 7 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech

EU/1/98/069/013 – Krabičky s 28 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/014 – Krabičky s 50 x 1 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/015 – Krabičky s 84 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/016 – Krabičky se 100 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/017 - Krabičky s 30 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/018 - Krabičky s 90 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/019 - Krabičky se 14 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/020 - Krabičky se 7 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech

#### Plavix 300 mg potahované tablety

EU/1/98/069/008 – Krabičky se 4x1 potahovanými tabletami v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech  
EU/1/98/069/009 - Krabičky se 30x1 potahovanými tabletami v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech  
EU/1/98/069/010 - Krabičky se 100x1 potahovanými tabletami v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech  
EU/1/98/069/012 - Krabičky s 10x1 potahovanými tabletami v hliníkových 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

- Plavix 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

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Francie

- Plavix 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

Plavix 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  
50x1 potahovaných tablet  
84 potahovaných tablet  
100 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet  
90 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 Clir SNC  
54, rue La Boétie – F-75008 Paris  
Francie

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/98/069/001 28 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/002 50x1 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/003 84 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/004 100 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/005 30 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/006 90 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/007 14 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/011 7 potahovaných tablet v PVC/PVDC/hliníkových blistrech  
EU/1/98/069/013 28 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/014 50x1 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/015 84 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/016 100 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/017 30 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/018 90 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/019 14 potahovaných tablet v celohliníkových blistrech  
EU/1/98/069/020 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

Plavix 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**

Plavix 75 mg potahované tablety  
clopidogrelum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Clir SNC

**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**

Plavix 75 mg potahované tablety  
clopidogrelum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Clir SNC

**3. POUŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová skládačka

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Plavix 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 Clir SNC  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/98/069/008 4 x 1 potahované tablety v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech  
EU/1/98/069/009 30 x 1 potahovaných tablet v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech  
EU/1/98/069/010 100 x 1 potahovaných tablet v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech  
EU/1/98/069/012 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**

Plavix 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**

Plavix 300 mg potahované tablety  
clopidogrelum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Clir SNC

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Plavix 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. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

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

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

Přípravek Plavix 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 Plavix 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 Plavix 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 antikoagulantia (antagonisté vitamínu K), které brání vzniku nových krevních sráženin a zvětšování sráženin stávajících. Měl(a) byste vědět, že při tomto onemocnění jsou perorální antikoagulantia 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 antikoagulantia nemůžete užívat a není u Vás riziko velkého krvácení.

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

### Neužívejte přípravek Plavix

- 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 Plavix 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 Plavix:

- 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 Plavix:

- 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 Plavix

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 Plavix 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 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 Plavix 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 Plavix s jídlem a pitím**

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

### **Přípravek Plavix obsahuje laktosu**

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

### **Přípravek Plavix obsahuje hydrogenovaný ricinový olej**

Může působit žaludeční problémy nebo průjem.

## **3. Jak se přípravek Plavix 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 Plavix 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 Plavix denně, jak je uvedeno výše.

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

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

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

**Jestliže jste zapomněl(a) přípravek Plavix 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 klopidogrelu, zkontrolovat podle kalendáře vytištěného na blistru.

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Plavix**

**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 Plavix 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 Plavix**

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 jídla.

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 Plavix 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 uchovávání jsou uvedeny na krabičce.

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

Pokud je přípravek Plavix dodáván v celohliníkových blistrech, nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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 Plavix obsahuje**

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

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

- Jádru tablety: mannitol (E421), hydrogenovaný ricinový olej, mikrokrytalická celulóza, makrogol 6000 a částečně substituovaná hypromelosa

- Potah tablety: monohdrát laktosy (mléčný cukr), hypromelosa (E464), triacetin (E1518), červený oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171)
- Leštidlo: karnaubský vosk.

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

Potahované tablety přípravku Plavix 75 mg jsou kulaté, bikonvexní, růžové, na jedné straně mají vyryto číslo „75“ a na druhé straně číslo „1171“. Přípravek Plavix 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 Clir SNC

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

nebo

Sanofi Winthrop Industrie

30-36 avenue Gustave Eiffel

37100 Tours

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

#### **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.U.  
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**

### **Plavix 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. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

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

#### **1. Co je přípravek Plavix a k čemu se užívá**

Přípravek Plavix 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 Plavix se užívá u dospělých k prevenci vzniku krevních sráženin (trombů) tvořících se ve zkrvatělých 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 Plavix 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 Plavix užívat

### Neužívejte přípravek Plavix

- pokud jste alergický(á) na klopidoogrel 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 Plavix 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 Plavix:

- 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 Plavix:

- 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 Plavix

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 Plavix a naopak.

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

- léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení, např.:
  - o perorální antikoagulancia, tj. léčivé přípravky, které snižují srážení krve,
  - o nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky obvykle používané k léčbě bolestivých a/nebo zánětlivých stavů svalů nebo kloubů,
  - o 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 Plavix 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 Plavix s jídlem a pitím**

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

### **Přípravek Plavix obsahuje laktosu**

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

### **Přípravek Plavix obsahuje hydrogenovaný ricinový olej**

Může působit žaludeční problémy nebo průjem.

## **3. Jak se přípravek Plavix 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 Plavix 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 Plavix denně, jak je uvedeno výše.

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

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

Vyhledejte 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 Plavix 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 Plavix**

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

##### **Ostatní nežádoucí účinky 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 Plavix 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 uchovávání.

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 Plavix obsahuje**

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

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

Jádro tablety: mannitol (E421), hydrogenovaný ricinový olej, mikrokrytalická celulóza, makrogol 6000 a částečně substituovaná hyprolóza

- Potah tablety: monohydrát laktózy (mléčný cukr), hypromelóza (E464), triacetin (E1518), červený oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171)
- Leštidlo: karnaubský vosk.

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

Potahované tablety přípravku Plavix 300 mg jsou oválné, růžové, na jedné straně mají vyryto číslo „300“ a na druhé straně číslo „1332“. Přípravek Plavix 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 Clir SNC

54, rue La Boétie - F-75008 Paris - Francie

Výrobce:

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800 536389

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**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/>