

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Plavix 75 mg filmom obalené tablety
Plavix 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Plavix 75 mg filmom obalené tablety

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

Pomocné látky so známym účinkom:

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

Plavix 300 mg filmom obalené tablety

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 12 mg laktózy a 13,2 mg ricínového oleja hydrogenovaného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Plavix 75 mg filmom obalené tablety

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

Plavix 300 mg filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sekundárna prevencia aterotrombotických príhod

Klopidogrel je indikovaný:

- u dospelých pacientov po infarkte myokardu (časový interval začiatku liečby je od niekoľkých dní až do 35 dní), po ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhode (časový interval začiatku liečby je od 7 dní do menej ako 6 mesiacov) alebo s diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením.
- u dospelých pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:
 - bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobených zavedeniu stentu po perkutánnom koronárnom zákroku, v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA).
 - akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu v kombinácii s ASA u farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombolytickú liečbu.

Prevencia aterotrombotických a tromboembolických príhod pri atriálnej fibrilácii

U dospelých pacientov s atriálnou fibriláciou, u ktorých liečba antagonistami vitamínu K (VKA) nie je vhodná a majú minimálne jeden rizikový faktor cievnej príhody a nízke riziko krvácania, je

klopidogrel indikovaný v kombinácii s ASA na prevenciu aterotrombotických a tromboembolických príhod vrátane náhlej cievnej mozgovej príhody.

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

- Dospelí a starší pacienti

Plavix 75 mg filmom obalené tablety

Klopidogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg.

Plavix 300 mg filmom obalené tablety

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

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:

- bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu): liečba klopidogrelom musí byť iniciovaná jednou počiatočnou nasycovacou dávkou 300 mg, s následným podávaním klopidogrelu v dávke 75 mg jedenkrát denne (v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) od 75 mg do 325 mg denne). Vzhľadom na to, že vyššie dávky ASA boli spojené s vyšším rizikom krvácania, neodporúča sa, aby dávka ASA bola vyššia ako 100 mg. Optimálna dĺžka liečby nebola formálne stanovená. Údaje získané z klinického skúšania podporujú užívanie liečiva počas 12 mesiacov a maximálny prínos bol pozorovaný v treťom mesiaci užívania (pozri časť 5.1).
- akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu: klopidogrel sa musí podávať ako jedna denná dávka 75 mg iniciovaná nasycovacou dávkou 300 mg, v kombinácii s ASA a s trombolitikami alebo bez nich. U pacientov starších ako 75 rokov musí byť liečba klopidogrelom iniciovaná bez nasycovacej dávky. Kombinovaná liečba sa musí začať čo najskôr ako je to možné po vzniku príznakov a musí pokračovať najmenej štyri týždne. Prínos kombinácie klopidogrelu s ASA dlhšie ako štyri týždne nebol sledovaný v tomto nastavení (pozri časť 5.1).

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

V prípade vynechania dávky:

- Počas nasledujúcich 12 hodín od zvyčajného času užívania dávky: pacienti majú užiť vynechanú dávku ihneď a nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase.
- Po uplynutí viac ako 12 hodín od zvyčajného času užívania dávky: pacienti majú užiť nasledujúcu dávku až vo zvyčajnom čase a neužívať dvojitú dávku.
- **Pediatriká populácia**
Klopidogrel sa nesmie používať u detí z dôvodu obáv týkajúcich sa účinnosti (pozri časť 5.1).
- **Porucha funkcie obličiek**
Skúsenosti s liečbou pacientov s poruchou funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 4.4).
- **Porucha funkcie pečene**
Skúsenosti s liečbou pacientov so stredne ťažkým ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu, sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Môže sa podávať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 2 alebo v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Aktívne patologické krvácanie ako napríklad peptický vred alebo intrakraniálna hemorágia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy krvi a krvácania

Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických reakcií, musí sa ihneď zvážiť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iných vhodných testov, len čo sa v priebehu liečby vyskytnú klinické symptómy svedčiace pre krvácanie (pozri časť 4.8). Podobne ako pri iných antiagregačných látkach, klopidogrel sa musí podávať s opatnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch a tiež u pacientov, ktorí sú liečení ASA, heparínom, inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) vrátane Cox-2 inhibítorov alebo selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo inými liekmi spojenými s rizikom krvácania ako napr. pentoxifylín (pozri časť 4.5). U pacientov sa musia pozorne vyhľadávať akékoľvek známky krvácania, vrátane okultného krvácania a to najmä v prvých týždňoch liečby a/alebo po invazívnom kardiologickom alebo po chirurgickom zákroku. Súčasné užívanie klopidogrelu a perorálnych antikoagulancií sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.5).

Ak je u pacienta plánovaný chirurgický zákrok a užívanie antiagregačného lieku je dočasne nežiaduce, musí sa podávanie klopidogrelu 7 dní pred zákrokom prerušiť. Pacienti musia informovať lekára a zubára o užívaní klopidogrelu pred každým plánovaným chirurgickým zákrokom alebo pred tým, ako začnú užívať nový liek. Klopidogrel predlžuje čas krvácania, preto sa musí podávať s opatnosťou pacientom s léziami a s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnemu alebo intraokulárnemu).

Pacienti musia byť upozornení, že zastavenie krvácania môže počas liečby klopidogrelom (buď samotným alebo v kombinácii s ASA) trvať dlhšie ako zvyčajne a že akékoľvek nezvyčajné krvácanie (miesto alebo doba trvania) sa musí hlásiť lekárovi.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

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

Získaná hemofília

Po užití klopidogrelu bola hlásená získaná hemofília. V prípadoch, keď je potvrdený ojedinelý výskyt predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT, activated Partial Thromboplastin Time) s krvácaním alebo bez krvácania, je nutné vziať do úvahy možnosť získanej hemofílie. Pacientov s potvrdenou diagnózou získanej hemofílie musí liečiť špecializovaný lekár a liečba klopidogrelom sa musí ukončiť.

Nedávna ischemická cievna mozgová príhoda

Podávanie klopidogrelu počas prvých 7 dní od akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody sa vzhľadom na nedostatok údajov neodporúča.

Cytochróm P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: U pacientov, ktorí sú pomalí CYP2C19 metabolizéri, sa pri odporúčanom dávkovaní klopidogrelu tvorí menej aktívneho metabolitu a má nižší vplyv na funkciu trombocytov. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

Keďže sa klopidogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzýmu by vyústilo do znížených hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pre zoznam inhibítorov CYP2C19 pozri časť 4.5, pozri tiež časť 5.2).

Substráty CYP2C8

Opatrnosť je potrebná u pacientov liečených súbežne klopidogrelom a liekmi, ktoré sú substrátmi CYP2C8 (pozri časť 4.5).

Skrížená reaktivita medzi tienopyridínmi

U pacientov sa musí zhodnotiť anamnéza hypersenzitivity na tienopyridíny (ako napr. klopidogrel, tiklopidín, prasugrel), pretože medzi tienopyridínmi bola hlásená skrížená reaktivita (pozri časť 4.8). Tienopyridíny môžu spôsobiť mierne až ťažké alergické reakcie ako je vyrážka, angioedém alebo skrížené hematologické reakcie ako je trombocytopenia a neutropénia. Pacienti, u ktorých sa alergická reakcia a/alebo hematologická reakcia na niektorý tienopyridín objavila už v minulosti, môžu mať zvýšené riziko vzniku rovnakej alebo odlišnej reakcie na iný tienopyridín. U pacientov so známou alergiou na tienopyridíny sa odporúča starostlivo sledovať príznaky hypersenzitivity.

Porucha funkcie obličiek

Terapeutické skúsenosti s klopidogrelom u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú nedostatočné. Klopidogrel sa preto musí používať u týchto pacientov s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Poruchafunkcie pečene

Skúsenosti s liečbou pacientov so stredne závažným ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu, sú obmedzené. Týmto pacientom sa preto musí klopidogrel podávať opatrne (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Plavix obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje ricínový olej hydrogenovaný, ktorý môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky spojené s rizikom krvácania: Vzhľadom na možný aditívny účinok existuje zvýšené riziko krvácania. Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní s liekmi spojenými s rizikom krvácania (pozri časť 4.4).

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

Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa: pacientom, ktorí sú liečení inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, sa musí klopidogrel podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): ASA neovplyvňuje klopidogrelom sprostredkovanú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov, ale klopidogrel zvyšuje účinok ASA na agregáciu trombocytov indukovanú kolagénom. Napriek tomu súčasné podávanie 500 mg ASA dvakrát denne nepredlžuje

výrazne čas krvácania spôsobený užívaním klopidogrelu. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi klopidogrelom a kyselinou acetylsalicylovou, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom podávaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). Napriek tomu sa klopidogrel súčasne podával s ASA až po dobu 1 roka (pozri časť 5.1).

Heparín: v klinickej štúdií uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch nebola počas užívania klopidogrelu potrebná úprava dávky heparínu a ani klopidogrel neovplyvňoval účinok heparínu na koaguláciu. Súčasné podávanie heparínu s klopidogrelom neovplyvňuje inhibíciu zrážania trombocytov indukovanú klopidogrelom. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi klopidogrelom a heparínom, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom užívaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

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

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

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

Iné súčasne podávané lieky: Keďže sa klopidogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzýmu by vyústilo do znížených hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

K liečivám, ktoré sú silné alebo mierne CYP2C19 inhibítory, patria napríklad: omeprazol a esomeprazol, fluvoxamín, fluoxetín, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidín, karbamazepín a efavirenz.

Inhibítory protónovej pumpy (PPI):

Podávanie omeprazolu 80 mg denne buď v rovnakom čase ako klopidogrel alebo s 12 hodinovým odstupom znížilo expozíciu aktívneho metabolitu o 45% (nasyčovacia dávka) a o 40% (udržiavacia dávka). Tento pokles bol spojený so znížením inhibície agregácie trombocytov o 39% (nasyčovacia dávka) a 21% (udržiavacia dávka). Predpokladá sa, že esomeprazol vykazuje s klopidogrelom rovnakú interakciu.

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

U pantoprazolu a lansoprazolu sa pozorovalo menej výrazné zníženie expozície metabolitu. Plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu sa pri súčasnej liečbe pantoprazolom 80 mg jedenkrát denne znížili o 20% (nasyčovacia dávka) a o 14% (udržiavacia dávka). Toto bolo spojené so znížením priemernej inhibície agregácie trombocytov o 15% a o 11%. Tieto výsledky dokazujú, že klopidogrel sa môže podávať súčasne s pantoprazolom.

Neexistuje dôkaz o tom, či iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako napr. H2 blokátory alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidogrelu.

Iné súčasne podávané lieky: Uskutočnilo sa viacero klinických štúdií, v ktorých sa klopidogrel podával súčasne s inými liekmi. Ich cieľom bolo zistiť možné farmakodynamické a farmakokinetické interakcie. Ak sa klopidogrel podával súčasne s atenololom, nifedipínom alebo s kombináciou atenololu a nifedipínu, nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakodynamické interakcie. Súčasné podávanie fenobarbitalu alebo estrogénu farmakodynamické vlastnosti klopidogrelu významne neovplyvnilo.

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

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

Lieky, ktoré sú substrátmi CYP2C8: U zdravých dobrovoľníkov preukázal klopidogrel zvyšovanie expozície repaglinidu. *In vitro* štúdie preukázali, že glukuronidový metabolit klopidogrelu spôsobuje zvyšovanie expozície repaglinidu inhibíciou CYP2C8. Vzhľadom na riziko zvýšených plazmatických koncentrácií je pri súbežnom podávaní klopidogrelu a liekov, ktoré sa primárne vylučujú metabolizmom CYP2C8 (napr. repaglinid, paklitaxel), potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Odhliadnuc od uvedených informácií týkajúcich sa špecifických liekových interakcií, neboli vykonané štúdie zamerané na interakcie klopidogrelu s niektorými liekmi, ktoré sa bežne podávajú pacientom s aterosklerotickým ochorením. Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií s klopidogrelom súčasne však užívali rôznorodé liečivá ako napríklad diuretiká, betablokátory, ACEI, blokátory kalciových kanálov, liečivá na zníženie hladiny cholesterolu, koronárne vazodilatanciá, antidiabetiká (vrátane inzulínu), antiepileptiká a antagonisty GPIIb/III bez toho, aby sa objavili klinicky významné nežiaduce interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o vystavení sa účinku klopidogrelu počas tehotenstva, preto sa v rámci bezpečnostných opatrení jeho užívanie počas tehotenstva neodporúča.

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

Dojčenie

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

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv klopidogrelu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť pri užívaní klopidogrelu bola sledovaná u viac ako 44 000 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, vrátane vyše 12 000 pacientov liečených 1 rok alebo dlhšie. Celková tolerancia klopidogrelu 75 mg/deň v CAPRIE bola podobná ako tolerancia ASA 325 mg/deň, a to bez ohľadu na vek, pohlavie a rasu. Klinicky významné nežiaduce účinky pozorované v štúdiách CAPRIE, CURE,

CLARITY, COMMIT a ACTIVE-A sú uvedené nižšie. Nežiaduce reakcie boli získané okrem klinických štúdií aj zo spontánných hlásení.

Najčastejšou reakciou zaznamenanou počas prvého mesiaca liečby v klinických štúdiách a získanou aj z postmarketingových skúseností je krvácanie.

V CAPRIE bola incidencia akéhokoľvek krvácania u pacientov liečených klopidogrelom alebo ASA 9,3%. Incidencia klinicky závažného krvácania bola pri klopidogrele podobná ako pri ASA.

V CURE v priebehu 7 dní po vykonaní koronárneho bypassu pacientom, ktorým bola zastavená liečba klopidogrelom a ASA viac ako päť dní pred chirurgickým zákrokom, nedošlo k závažnému krvácaniu. U pacientov, ktorí pokračovali v liečbe v priebehu piatich dní pred vykonaním koronárneho bypassu, pri kombinácii klopidogrel plus ASA sa počet prípadov závažného krvácania vyskytol v 9,6% a pri placebe plus ASA v 6,3%.

V CLARITY bolo celkovo zvýšené krvácanie v skupine klopidogrel plus ASA vs skupina placebo plus ASA. Výskyt závažného krvácania bol podobný medzi skupinami. Toto bolo konzistentné v celých podskupinách pacientov definovaných základnými charakteristikami, typom fibrinolytickej alebo heparínovej liečby.

V COMMIT bola celková miera necerebrálneho závažného krvácania alebo cerebrálneho krvácania nízka a podobná v oboch skupinách.

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

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

V nižšie zobrazenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie získané z klinických štúdií alebo zo spontánných hlásení. Frekvencia ich výskytu je definovaná použitím nasledovných konvencií: časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme*
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia, leukopénia, eozinofília	Neutropénia, aj závažná	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopénia, agranulocytóza, ťažká trombocytopénia, získaná hemofília A, granulocytopénia, anémia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Kounisov syndróm (vazospastická alergická angína / alergický infarkt myokardu) v súvislosti s reakciou z precitlivenosti na klopidoogrel*
Poruchy imunitného systému				Sérová choroba, anafylaktoidné reakcie, skrížená hypersenzitivita medzi tienopyridínmi (napr. tiklopidín, prasugrel) (pozri časť 4.4)*, inzulínový autoimunitný syndróm, ktorý môže viesť až k závažnej hypoglykémii, hlavne u pacientov s HLA DRA4 podtypom (ktorý sa frekventovanejšie vyskytuje u Japonskej populácie) *
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s fatálnym koncom), parestézia, závrat		Poruchy chute, ageúzia

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme*
Poruchy oka		Krvácanie oka (konjunktíválne, okulárne, sietnicové)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy ciev	Hematóm			Závažná hemorágia, hemorágia z pooperačných rán, vaskulitída, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemorágia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída, eozinofilná pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia	Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obstipácia, flatulancia	Retroperitoneálne krvácanie	Gastrointestinálne a retroperitoneálne krvácanie s fatálnym koncom, pankreatitída, kolitída (vrátane ulceróznej a lymfocytickej kolitídy), stomatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest				Akútne zlyhanie pečene, hepatitída, abnormálne hodnoty pečeňových testov

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

* Údaje týkajúce sa klopidoogrelu s frekvenciou výskytu „neznámou“.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po podaní klopidogrelu môže viesť k predĺženiu času krvácania a následne ku komplikáciám z krvácania. Ak sa vyskytnú krvácania, musí sa zvažovať adekvátne liečenie. Nie je známe žiadne antidotum voči farmakologickému účinku klopidogrelu. Ak sa vyžaduje rýchla korekcia predĺženého času krvácania, môže účinok klopidogrelu kompenzovať transfúzia trombocytov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

Opakované dávky 75 mg/deň od prvého dňa výrazne podporujú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov s postupným zvyšovaním až po dosiahnutie rovnovážneho stavu medzi tretím až siedmym dňom. Priemerná hodnota inhibície pozorovaná pri dávke 75 mg na deň sa po dosiahnutí rovnovážneho stavu pohybovala medzi 40-60%. Agregácia trombocytov a čas krvácania zvyčajne postupne klesali na východiskové hodnoty v priebehu 5 dní od prerušenia liečby.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť klopidogrelu sa sledovala v 5 dvojito-zaslepených štúdiách zahŕňajúcich viac ako 88 000 pacientov: v štúdiu CAPRIE sa klopidogrel porovnával s ASA a v štúdiách CURE, CLARITY, COMMIT a ACTIVE-A sa klopidogrel porovnával s placebom, obidve liečivá boli podávané v kombinácii s ASA a ďalšou štandardnou liečbou.

Nedávny infarkt myokardu (IM), nedávna náhla cievna mozgová príhoda alebo diagnostikované periférne arteriálne ochorenie

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

V porovnaní s ASA klopidogrel výrazne znižuje výskyt nových ischemických príhod (kombinovaný ukazovateľ: infarkt myokardu, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a smrť v dôsledku cievnych príčin). Bolo zaznamenaných 939 príhod v skupine klopidogrelu a 1 020 príhod v skupine ASA (zníženie relatívneho rizika (RRR) 8,7% [95% CI: 0,2 až 16,4]; $p = 0,045$), čo zodpovedá ďalším 10 novovzniknutým ischemickým príhodám, ktorým sa zabránilo u všetkých z 1 000 pacientov liečených počas 2 rokov, [CI: 0 až 20]. Analýza celkovej úmrtnosti ako sekundárny ukazovateľ, neukázala výrazný rozdiel medzi klopidogrelom (5,8%) a ASA (6,0%).

Analýzou podskupín kvalifikovaných podľa príhody (infarkt myokardu, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a PAO) sa ukázalo, že prínos je najväčší (štatisticky významný pri $p = 0,003$) u pacientov zaradených na základe PAO (najmä s prekonaným infarktom myokardu) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 až 36,2) a slabší (štatisticky nevýznamne odlišný od ASA) u pacientov s cievnu mozgovou príhodou (RRR = 7,3%; CI: -5,7 až 18,7 [$p=0,258$]). U pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie výhradne na základe nedávno prekonaného infarktu myokardu, bol klopidogrel numericky menej účinný, ale tento rozdiel nebol štatisticky významný od ASA (RRR = -4,0%; CI: -22,5 až 11,7 [$p=0,639$]). V podskupine analyzovanej na základe veku bol prínos klopidogrelu u pacientov nad 75 rokov menší ako u pacientov vo veku ≤ 75 rokov.

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

Akútny koronárny syndróm

V štúdií CURE bolo zahrnutých 12 562 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu) a u ktorých sa prejavil v priebehu 24 hodín začiatok záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómy svedčiace pre ischémiu. Pacienti boli zaradení buď na základe zmien EKG spôsobených novou ischémiou alebo na základe minimálne dvojnásobného vzostupu hodnôt myokardiálnych enzýmov alebo troponínu I alebo T nad horný limit. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidogrel (počiatočná dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, $N=6 259$) alebo do skupiny užívajúcej placebo ($N=6303$), pričom obidvom skupinám bola v kombinácii podávaná ASA (75-325 mg jedenkrát denne) a iná štandardná liečba. Dĺžka liečby nepresahovala jeden rok. V CURE 823 (6,6%) pacientov dostávalo sprievodnú liečbu antagonistami receptorov GPIIb/IIIa. Viac ako 90% pacientov dostávalo heparíny a relatívny podiel krvácania nebol pri podávaní klopidogrelu a placebo významne ovplyvnený sprievodnou liečbou heparínmi.

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

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

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

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

Výsledky získané u populácie s rozdielnymi charakteristikami (napríklad s nestabilnou angínou pectoris alebo non-Q infarktom myokardu, pacienti s nízkym až vysokým rizikom, s diabetes, s potrebou revaskularizácie, rozdielnym vekom, pohlavím a pod.) boli zhodné s výsledkami primárnej analýzy. Najmä, údaje z post-hoc analýzy 2172 pacientov (17% z celkového počtu v štúdiu CURE), ktorí sa podrobili zavedeniu stentu (Stent-CURE) ukázali, že klopidogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2% RRR (zníženie relatívneho rizika) v prospech klopidogrelu pre združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9% RRR pre druhý združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia). Okrem toho, bezpečnostný profil klopidogrelu v tejto podskupine pacientov nevyvolal žiadne zvláštne obavy. Preto sú výsledky z tejto podskupiny v súlade s celkovými výsledkami štúdie.

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

Bezpečnosť a účinnosť klopidogrelu bola sledovaná u pacientov s akútnym IM s eleváciou ST segmentu v 2 randomizovaných placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách CLARITY a COMMIT.

V štúdiu CLARITY bolo zahrnutých 3491 pacientov so začiatkom infarktu myokardu s eleváciou ST do 12 hodín a plánovaných na trombolytickú liečbu. Pacienti dostávali klopidogrel (nasyčovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, n=1752) alebo placebo (n=1739), v oboch skupinách s ASA (od 150 mg do 325 mg ako nasycovacia dávka, ďalej bola podávaná dávka od 75 do 162 mg/deň), fibrinolytikum a podľa vhodnosti heparín. Pacienti pokračovali v liečbe 30 dní. Primárny cieľový ukazovateľ bol výskyt kombinácie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt na angiograme pred prepustením z nemocnice alebo smrť alebo rekurentný IM pred koronárnou angiografiou. U pacientov, u ktorých sa nerobila angiografia bol primárny cieľový ukazovateľ smrť alebo rekurentný infarkt myokardu do 8. dňa alebo do prepustenia z nemocnice. Populácia pacientov zahŕňala 19,7% žien a 29,2 % pacientov \geq 65 rokov. Z celkového počtu 99,7% pacientov dostávalo fibrinolytiká (s fibrínovou špecifitou: 68,7%, bez fibrínovej špecifity: 31,1%), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokátory, 54,7% ACE inhibítory a 63% statíny.

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

2x2 faktoriálny dizajn štúdie COMMIT zahŕňal 45 852 pacientov so začiatkom príznakov suspektného IM do 24 hodín s vedľajšími EKG abnormalitami (napr. ST elevácia, ST depresia alebo blokáda ľavého ramienka). Pacienti užívali klopidogrel (75 mg/deň, n=22961) alebo placebo (n=22 891), v kombinácii s ASA (162 mg/deň), počas 28 dní alebo do prepustenia z nemocnice. Primárne cieľové ukazovatele boli smrť z akejkoľvek príčiny a prvý výskyt reinfarktu, náhla cievna mozgová príhoda alebo smrť. Populácia zahŕňala 27,8% žien, 58,4% pacientov \geq 60 rokov (26% \geq 70 rokov) a 54,5% pacientov, ktorí dostávali fibrinolytiká.

Klopidogrel signifikantne redukoval relatívne riziko výskytu smrti z akejkoľvek príčiny o 7% ($p = 0,029$) a relatívne riziko výskytu kombinácie reinfarktu, náhlejšej cievnej mozgovej príhody alebo smrti o 9% ($p=0,002$), čo predstavuje absolútnu redukciiu 0,5% a 0,9%. Tento prínos bol konzistentný v celom rozsahu veku, pohlavia a s fibrinolytikami alebo bez nich a bol pozorovaný už do 24 hodín.

Deeskalácia P2Y₁₂ inhibičných látok pri ACS (akútny koronárny syndróm)

Prechod z účinnejšieho inhibítora receptora P2Y₁₂ na klopidogrel v kombinácii s aspirínom, po akútnej fáze ACS bol vyhodnotený v dvoch randomizovaných štúdiách sponzorovaných skúšajúcimi (investigator-sponsored studies, ISS) - TOPIC a TROPICAL-ACS – s údajmi o klinických výsledkoch.

Klinický prínos sprostredkovaný účinnejšími P2Y₁₂ inhibítormi, tikagrelor a prasugrel, v ich pivotných štúdiách je spojený s významným poklesom opakujúcich sa ischemických príhod (vrátane akútnej a subakútnej trombózy stentu (ST), infarktu myokardu (MI) a urgentnej revaskularizácie). Aj keď pozitívny efekt na ischémiu bol konzistentný počas celého roka, vyšší pokles opakujúcej sa ischémie po ACS bol zaznamenaný počas počiatočných dní od začiatku liečby. Naopak, *post hoc* analýzy ukázali štatisticky významný nárast rizika krvácania u účinnejších P2Y₁₂ inhibítorov, ktoré sa prevažne vyskytuje počas udržiavacej fázy, po prvom mesiaci po ACS. TOPIC a TROPICAL-ACS boli navrhnuté tak, aby skúmali ako zmierniť krvácajúce príhody pri zachovaní účinnosti.

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

Táto randomizovaná otvorená štúdia zahŕňala pacientov s ACS vyžadujúcich PCI. Pacientom, ktorí užívali aspirín a účinnejší P2Y₁₂ blokátor bez vedľajších účinkov, bola po jednom mesiaci zmenená liečba na fixnú dávku aspirínu a klopidogrelu (deeskalovaná duálna antitrombocytárna liečba/deescalated dual antiplatelet therapy (DAPT)) alebo pokračovali v ich doterajšej liečbe (nezmenená DAPT).

Celkovo bolo analyzovaných 645 zo 646 pacientov so STEMI alebo NSTEMI alebo nestabilnou angínou pectoris (deeskalovaná DAPT (n=322), nezmenená DAPT (n=323)). Po roku bola vykonaná follow up štúdia u 316 pacientov (98,1%) deeskalovanej DAPT skupiny a 318 pacientov (98,5%) u nezmenenej DAPT skupiny. Medián vo follow up štúdiu pre obe skupiny bol 359 dní. Charakteristiky študovanej kohorty boli podobné u oboch skupín.

Primárny ukazovateľ, zložený z kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice, urgentnej revaskularizácie a BARC (Bleeding Academic Research Consortium) krvácania ≥ 2 sa vyskytol po prvom roku po ACS u 43 pacientov (13,4%) v deeskalovanej DAPT skupine a u 85 pacientov (26,3%) v nezmenenej DAPT skupine ($p < 0.01$). Tento štatisticky významný rozdiel bol spôsobený hlavne menším počtom prípadov krvácania, bez rozdielu v ischemických ukazovateľoch ($p = 0.36$), zatiaľ čo BARC ≥ 2 krvácanie sa vyskytlo menej frekventovane v deeskalovanej DAPT skupine (4,0%) v porovnaní s 14,9% v nezmenenej DAPT skupine ($p < 0.01$). Krvácajúce príhody, definované ako všetky BARC sa vyskytli u 30 pacientov (9,3%) v deeskalovanej DAPT skupine a u 76 pacientov (23,5%) v nezmenenej DAPT skupine ($p < 0.01$).

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

Táto randomizovaná otvorená štúdia zahŕňala 2610 biomarker pozitívnych ACS pacientov po úspešnej PCI. Pacienti boli náhodne rozdelení k podávaniu buď prasugrelu 5 alebo 10 mg/d (Dni 0-14) (n=1309) alebo prasugrel 5 alebo 10 mg/d (Dni 0-7) a následne boli deeskalovaní na klopidogrel 75mg/d (Dni 8-14) (n=1309), v kombinácii s ASA (<100 mg/day). Na 14. deň bola testovaná funkcia trombocytov (platelet function testing (PFT)). Pacienti užívajúcí iba prasugrel pokračovali v užívaní tohto lieku po dobu 11,5 mesiaca.

Deeskalovaní pacienti podstúpili test vysokej doštičkovej reaktivity (high platelet reactivity (HPR)). Ak bol HPR ≥ 46 jednotiek, pacienti boli eskalovaní späť na prasugrel 5 alebo 10 mg/d po dobu 11,5 mesiaca. Ak bol HPR < 46 jednotiek, pacienti pokračovali v liečbe klopidogrelom 75 mg/d po dobu 11,5 mesiaca. Teda, usmernené deeskalované rameno obsahovalo pacientov, ktorí užívali buď prasugrel (40%) alebo klopidogrel (60%). Všetci pacienti pokračovali s užívaním aspirínu a boli pozorovaní po dobu jedného roka.

Primárny ukazovateľ (kombinovaný výskyt CV smrti, MI, mŕtvice a BARC krvácanie stupňa ≥ 2 po 12 mesiacoch) preukázal neinferioritu. Deväťdesiatpäť pacientov (7%) v usmernenej deeskalovanej skupine a 118 pacientov (9%) v kontrolnej skupine (p neinferiority = 0.0004) mali príhodu. Usmernená

deeskalácia nespôsobila nárast kombinovaného rizika ischemických príhod (2,5% v deeskalovanej skupine vs 3,2% v kontrolnej skupine, p neinferiority=0,0115), ani v prípade kľúčového sekundárneho ukazovateľa BARC krvácania ≥ 2 (5% u deeskalovanej skupiny vs 6% v kontrolnej skupine ($p=0,23$)). Kumulatívny výskyt všetkých príhod s krvácaním (BARC trieda 1 až 5) bola 9% (114 príhod) v usmernenej deeskalovanej skupine versus 11% (137 príhod) v kontrolnej skupine ($p=0,14$).

Atriálna fibrilácia

Štúdia ACTIVE-W a ACTIVE-A, samostatné štúdie programu ACTIVE, zahŕňali pacientov s atriálnou fibriláciou (AF), ktorí mali minimálne jeden rizikový faktor cievnej príhody. Lekári zaradili pacientov na základe vstupných kritérií do štúdie ACTIVE-W, ak boli kandidátmi na liečbu antagonistami vitamínu K (VKA) (ako napr. warfarín). Do štúdie ACTIVE-A boli zaradení pacienti, ktorí nemohli dostať liečbu VKA, pretože neboli schopní alebo ochotní prijať liečbu.

Štúdia ACTIVE-W preukázala, že liečba antagonistami vitamínu K bola účinnejšia ako podávanie klopidogrelu a ASA.

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

Pacienti randomizovaní v programe ACTIVE mali dokumentovanú AF, t.j. buď permanentnú AF alebo najmenej 2 epizódy intermitentnej AF za posledných 6 mesiacov a mali minimálne jeden z nasledujúcich rizikových faktorov: vek ≥ 75 rokov alebo vek 55 až 74 rokov a buď diabetes mellitus vyžadujúci liečbu alebo dokumentovaný predchádzajúci IM alebo dokumentovanú ischemickú chorobu srdca; liečbu systémovej hypertenzie, predchádzajúcu náhlu cievnu mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak (TIA) alebo necerebrálnu systémovú embóliu, dysfunkciu ľavej komory s ejekčnou frakciou $< 45\%$; dokumentované poruchy periférnych ciev. Priemerná hodnota CHADS₂ bola 2,0 (rozpätie 0-6).

Hlavné vylučovacie kritéria boli dokumentovaná vredová choroba počas posledných 6 mesiacov, predchádzajúca intracerebrálna hemorágia, významná trombocytopénia (počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$); požiadavka na klopidogrel alebo perorálne antikoagulačnú (OAC); alebo neznášanlivosť niektorých z týchto dvoch látok.

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

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

Počet pacientov, ktorí dosiahli primárny koncový ukazovateľ (čas do prvej náhlej cievnej mozgovej príhody, infarktu myokardu, necerebrálnej systémovej embólie alebo vaskulárnej smrti), bol 832 (22,1%) v skupine liečenej klopidogrelom + ASA a 924 (24,4%) v skupine placebo + ASA (relatívne zníženie rizika o 11,1%, 95% CI 2,4% až 19,1%; $p=0,013$), a to predovšetkým vzhľadom na výrazné zníženie výskytu náhlej cievnej mozgovej príhody. Náhla cievna mozgová príhoda sa vyskytla u 296 (7,8%) pacientov užívajúcich klopidogrel + ASA a u 408 (10,8%) pacientov užívajúcich placebo + ASA (relatívne zníženie rizika, 28,4%; 95% CI, 16,8% až 38,3%; $p=0,00001$).

Pediatrická populácia

V štúdiu, v ktorej sa postupne zvyšovala dávka, sa u 86 novorodencov alebo dojčiat vo veku do 24 mesiacov s rizikom trombózy (PICOLO) hodnotil klopidogrel v stúpajúcich dávkach 0,01; 0,1 a 0,2 mg/kg u novorodencov a dojčiat a 0,15 mg/kg iba u novorodencov. Pri dávke 0,2 mg/kg sa

dosiahlo priemerné percento inhibície 49,3 % (5 μ M ADP-indukovanej agregácie trombocytov), ktoré bolo porovnateľné s dospelými užívajúcimi Plavix 75 mg/deň.

V randomizovanej, dvojito-zaslepanej, paralelnej štúdií (CLARINET) sa 906 pediatrických pacientov (novorodencov a dojčiat) s cyanotickou vrodenou srdcovou chybou zmiernenou systémovo-plúcny arteriálnym skratom (BT shuntom) randomizovalo na pacientov užívajúcich 0,2 mg/kg klopidogrelu (n=467) alebo placebo (m=439) súčasne so sprievodnou základnou liečbou až do operácie druhej fázy. Priemerná doba medzi chirurgickým vytvorením shuntu a prvým podaním lieku bola 20 dní. Približne 88 % pacientov užívalo súčasne kyselinu acetylsalicylovú ASA (v rozmedzí od 1 do 23 mg/kg/deň). Medzi skupinami sa nezaznamenal významný rozdiel, pokiaľ ide o kompozitný primárny koncový ukazovateľ smrti, trombózy shuntu alebo kardiologickej intervencie pred 120 dňom života po udalosti považovanej za trombotickú príhodu (89 [19,1 %] zo skupiny užívajúcej klopidogrel a 90 [20,5%] zo skupiny užívajúcej placebo) (pozri časť 4.2). Najčastejšie hlásené nežiaduci účinok v skupine s klopidogrelom aj placebom bolo krvácanie; avšak výrazný rozdiel v miere krvácania sa medzi skupinami nezaznamenal. V nasledujúcom sledovaní dlhodobej bezpečnosti dostalo 26 pacientov so shuntom klopidogrel vo veku jedného roku až do veku 18 mesiacov. Počas tohto dlhodobého sledovania nevznikli žiadne nové bezpečnostné obavy.

Štúdie CLARINET a PICOLO sa vykonali s použitím zarobeného roztoku klopidogrelu. V štúdií relatívnej biologickej dostupnosti u dospelých preukázal zarobený roztok klopidogrelu podobný rozsah a mierne vyššiu rýchlosť vstrebávania hlavného cirkulujúceho (neaktívneho) metabolitu v porovnaní so zaregistrovanou tabletou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Klopidogrel sa po jednorazovej a opakovanej dennej perorálnej dávke 75 mg rýchlo absorbuje. Priemerné vrcholové hladiny nezmeneného klopidogrelu v plazme (približne 2,2 – 2,5 ng/ml po jednorazovej 75 mg perorálnej dávke) sa dosahujú približne 45 min po požití dávky. Na základe merania koncentrácie metabolitov klopidogrelu v moči sa absorpcia odhaduje na viac ako 50%.

Distribúcia

Klopidogrel a jeho hlavný cirkulujúci (neaktívny) metabolit sa *in vitro* reverzibilne viažu na proteíny ľudskej plazmy (98% resp. 94%). Väzba je *in vitro* v širokom koncentračnom rozsahu nesaturovateľná.

Biotransformácia

Klopidogrel sa extenzívne metabolizuje v pečeni. *In vitro* a *in vivo* sa klopidogrel metabolizuje dvomi hlavnými metabolickými dráhami: jedna sprostredkovaná esterázami a vedúca k hydrolyze na neaktívny derivát kyseliny karboxylovej (85 % cirkulujúcich metabolitov) a jedna sprostredkovaná cytochrómami P450. Klopidogrel sa najprv metabolizuje na prechodný metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následný metabolizmus prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vyúsťuje do vzniku aktívneho metabolitu, tiolového derivátu klopidogrelu. Aktívny metabolit je tvorený prevažne pomocou CYP2C19, s účasťou niekoľkých ďalších enzýmov CYP, vrátane CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Aktívny tiolový metabolit, ktorý bol izolovaný *in vitro*, sa rýchlo a ireverzibilne viaže na receptory krvných doštičiek a tak inhibuje agregáciu trombocytov.

C_{max} aktívneho metabolitu je dvakrát vyššia po jednorazovej nasycovacej dávke 300 mg klopidogrelu ako po štyroch dňoch udržiavacej dávky 75 mg klopidogrelu. C_{max} sa dosiahne približne za 30 až 60 minút po podaní.

Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky klopidogrelu značeného ^{14}C bolo u ľudí približne 50% klopidogrelu vylúčeného močom a približne 46% stolicou počas 120 hodín po podaní dávky. Po jednorazovej perorálnej 75 mg dávke je polčas klopidogrelu približne 6 hodín. Po jednorazovom a opakovanom podaní bol eliminačný polčas hlavného cirkulujúceho (neaktívneho) metabolitu 8 hodín.

Farmakogenetika

Pri tvorbe aktívneho metabolitu a prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu sa vyžaduje CYP2C19. Farmakokinetika aktívneho metabolitu klopidogrelu a protidoštičkový účinok, zisťované *ex vivo* skúškami agregácie doštičiek, sa líšia podľa genotypu CYP2C19.

Alela CYP2C19*1 je zodpovedná za plne funkčný enzým, kým alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za nefunkčné enzýmy. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za väčšinu zredukovanej funkcie alieli u pomalých metabolizérov kaukazskej rasy (85%) a ázijskej rasy (99%). K ďalším alelám, ktoré sa spájajú so zníženým alebo žiadnym metabolizmom patria menej časté CYP2C19*4, *5, *6, *7 a *8. Pomalý metabolizér vlastní dva typy alieli so zníženou funkciou podľa uvedeného vyššie. Publikované frekvencie pre genotypy pomalých CYP2C19 metabolizérov sú približne 2 % pre kaukazskú rasu, 4 % pre čiernu rasu a 14 % pre žltú rasu. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

V skríženej („crossover“) klinickej štúdií sa hodnotila farmakokinetická a antiagregačná odpoveď u 40 zdravých dobrovoľníkov, rozdelených do 4 skupín po 10 dobrovoľníkov podľa CYP2C19 metabolizmu (ultrarýchly, extenzívny, intermediálny a pomalý), ktorým sa podával klopidogrel 300 mg ako úvodná dávka, následne 75 mg/deň a 600 mg ako úvodná dávka, následne 150 mg/deň počas 5 dní (ustálený stav). Žiadne významné rozdiely neboli zaznamenané v expozícii aktívnemu metabolitu a priemernej inhibícii krvného zrážania (mean inhibition of platelet aggregation - IPA) medzi ultrarýchlymi, extenzívnymi a intermediálnymi metabolizérmi. Expozícia aktívnemu metabolitu klopidogrelu sa znížila o 63-71 % u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi. Po dávkovacom režime 300 mg/75 mg sa u pomalých metabolizérov s priemernou IPA (5 μ M ADP) znížila antiagregačná odpoveď na 24 % (24 hodín) a na 37 % (piaty deň) v porovnaní s IPA u extenzívnych metabolizérov na 39 % (24 hodín) a na 58 % (piaty deň) a u intermediálnych metabolizérov na 37 % (24 hodín) a na 60 % (piaty deň). Pri dávkovacom režime 600 mg/150 mg bola u pomalých metabolizérov expozícia aktívnemu metabolitu vyššia ako pri dávkovacom režime 300 mg/75 mg. Okrem toho, IPA bola 32 % (24 hodín) a 61 % (piaty deň), čo je vyššie ako u pomalých metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg a bola rovnaká ako u ostatných skupín CYP2C19 metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg. Vhodný dávkovací režim pre túto populáciu pacientov zatiaľ nebol potvrdený výsledkami klinických štúdií.

V súlade s vyššie uvedenými výsledkami, v metaanalýze zahrňujúcej 6 štúdií s 335 pacientmi liečenými klopidogrelom v ustálenom stave, sa preukázalo, že expozícia aktívnemu metabolitu sa znížila o 28% u intermediálnych metabolizérov a o 72% u pomalých metabolizérov, zatiaľ čo sa inhibícia krvného zrážania (5 μ M ADP) znížila s rozdielmi 5,9% a 21,4%, v porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi.

Vplyv CYP2C19 genotypu na klinické výsledky u pacientov liečených klopidogrelom nebol hodnotený v prospektívnych, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách. Vykonalo sa množstvo retrospektívnych analýz, avšak na vyhodnotenie tohto účinku pre pacientov liečených klopidogrelom existujú genotypové výsledky: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), a ACTIVE-A (n=601), ako aj počet publikovaných kohortných štúdií.

V TRITON-TIMI 38 a v troch kohortných štúdiách (Collet, Sibbing, Giusti) bol zvýšený výskyt kardiovaskulárnych príhod (kardiovaskulárna smrť, infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda) alebo trombózy stentu u kombinovanej skupiny intermediálnych a pomalých metabolizérov v porovnaní so skupinou extenzívnych metabolizérov.

V CHARISMA a jednej kohortnej štúdií (Simon) sa zvýšil výskyt nežiaducich príhod iba u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi.

V CURE, CLARITY, ACTIVE-A a jednej kohortnej štúdií (Trenk) sa nezaznamenal zvýšený výskyt nežiaducich príhod vzhľadom na stupeň metabolizácie.

Žiadna z týchto analýz nebola dostatočná na určenie rozdielov vo výsledkoch u pomalých metabolizérov.

Osobitné skupiny populácie

U týchto osobitných skupín populácií nie je známa farmakokinetika aktívneho metabolitu klopidogrelu.

Porucha funkcie obličiek

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidogrelu denne, u pacientov so závažným ochorením obličiek (klírens kreatinínu od 5 do 15 ml/min) bola inhibícia ADP-indukovanej agregácie trombocytov nižšia (25%) v porovnaní so zdravými jedincami, avšak predĺženie doby krvácania bolo podobné ako u zdravých jedincov užívajúcich 75 mg klopidogrelu denne. Okrem toho bola klinická znášanlivosť u všetkých pacientov dobrá.

Porucha funkcie pečene

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidogrelu denne počas 10 dní u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene bola inhibícia ADP-indukovanej agregácie trombocytov podobná tej, ktorá bola pozorovaná u zdravých jedincov. Priemerné predĺženie doby krvácania bolo tiež v oboch skupinách podobné.

Rasa

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Nepreukázal sa karcinogénny účinok klopidogrelu pri podávaní myšiam počas 78 týždňov a potkanom počas 104 týždňov v dávke 77 mg/kg/deň (predstavujúcej najmenej 25 násobok expozície pozorovanej u ľudí s klinickou dávkou 75 mg/deň).

Genotoxicita klopidogrelu bola testovaná v rôznych *in vitro* a *in vivo* štúdiách. Nepreukázala sa žiadna genotoxická aktivita.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

manitol (E421)

makrogol 6000
mikrokryštalická celulóza
ricínový olej hydrogenovaný
hydroxypropylcelulóza

Obal:

hypromelóza (E464)
monohydrát laktózy
trioktan glycerolu (E1518)
oxid titaničitý (E171)
oxid železitý červený (E172)

Filmotvorný povlak:

karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PVDC/hliníkové blistre: uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Plavix 75 mg filmom obalené tablety

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

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

Plavix 300 mg filmom obalené tablety

4x1, 10x1, 30x1 a 100x1 filmom obalených tablet balených v hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami, v papierových škatuliach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paríž
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Plavix 75 mg filmom obalené tablety

EU/1/98/069/001 – Papierová škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/002 – Papierová škatuľa s 50x1 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/003 – Papierová škatuľa s 84 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/004 – Papierová škatuľa so 100 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/005 – Papierová škatuľa s 30 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/006 – Papierová škatuľa s 90 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/007 – Papierová škatuľa so 14 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/011 – Papierová škatuľa so 7 filmom obalenými tabletami v PVC/PVDC/Al blistroch

EU/1/98/069/013 – Papierová škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/014 – Papierová škatuľa s 50x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/015 – Papierová škatuľa s 84 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/016 – Papierová škatuľa so 100 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/017 – Papierová škatuľa s 30 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/018 – Papierová škatuľa s 90 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/019 – Papierová škatuľa so 14 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/020 – Papierová škatuľa so 7 filmom obalenými tabletami v celohliníkových blistroch

Plavix 300 mg filmom obalené tablety

EU/1/98/069/008 – Papierová škatuľa so 4x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/98/069/009 – Papierová škatuľa s 30x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/98/069/010 – Papierová škatuľa so 100x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/98/069/012 – Papierová škatuľa so 10x1 filmom obalenými tabletami v celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. júl 1998

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. júl 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

DD. mesiac RRRR

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

- Plavix 75 mg filmom obalené tablety

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

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

Sanofi Synthelabo Limited
Edgefield Avenue
Fawdon
Newcastle upon Tyne NE3 3TT - UK
Veľká Británia

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

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

- Plavix 300 mg filmom obalené tablety

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD)

uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Plavix 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

Alebo Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky pre uchovávanie. (celohliníkové blistre)

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paríž
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/98/069/001 28 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/002 50x1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/003 84 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/004 100 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/005 30 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/006 90 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/007 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/011 7 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/Al blistroch
EU/1/98/069/013 28 filmom obalených tabliet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/014 50x1 filmom obalených tabliet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/015 84 filmom obalených tabliet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/016 100 filmom obalených tabliet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/017 30 filmom obalených tabliet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/018 90 filmom obalených tabliet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/019 14 filmom obalených tabliet v celohliníkových blistroch
EU/1/98/069/020 7 filmom obalených tabliet v celohliníkových blistroch

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Plavix 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH
ALEBO STRIPOCH
(BLISTER / 7, 14, 28 alebo 84 tabliet)**

1. NÁZOV LIEKU

Plavix 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Clir SNC

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Kalendárne dni

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

- 1. týždeň
- 2. týždeň (len pre škatulky s počtom tabliet 14, 28 a 84)
- 3. týždeň (len pre škatulky s počtom tabliet 28; 84)
- 4. týždeň (len pre škatulky s počtom tabliet 28; 84)

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

1. NÁZOV LIEKU

Plavix 75 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Clir SNC

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Plavix 300 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paríž
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/98/069/008 4x1 filmom obalené tablety v celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/98/069/009 30x1 filmom obalených tabliet v celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/98/069/010 100x1 filmom obalených tabliet v celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami
EU/1/98/069/012 10x1 filmom obalených tabliet v celohliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Plavix 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH
ALEBO STRIPOCH
BLISTER / 4x1, 10x1, 30x1 alebo 100x1 tablet**

1. NÁZOV LIEKU

Plavix 300 mg filmom obalené tablety
klopidogrel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Clir SNC

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Plavix 75 mg filmom obalené tablety klopidogrel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Plavix a na čo sa používa

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

Plavix sa používa u dospelých na predchádzanie vzniku krvných zrazenín (trombus), ktoré sa formujú v skôrnatých cievach (artériách). Tento proces, ktorý môže viesť k aterosklerotickým príhodám (ako napríklad náhla cievna mozgová príhoda, srdcový záchvat alebo smrť), je známy ako aterosklerotická trombóza.

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

- máte skôrnaté cievy (tiež známe ako ateroskleróza) a
- prekonali ste infarkt myokardu, náhlu cievnu mozgovú príhodu alebo máte ochorenie periférnych artérií alebo
- mali ste závažný typ bolesti na hrudníku, ktorý je známy ako „nestabilná angína pectoris“ alebo ste prekonali "infarkt myokardu" (srdcový záchvat). Na liečbu týchto ťažkostí môže váš lekár zaviesť do upchatej alebo zúženej tepny stent na znovuoobnovenie účinného prietoku krvi. Váš lekár vám má predpísať aj kyselinu acetylsalicylovú (látku, ktorá je súčasťou mnohých liekov a používa sa na zmiernenie bolesti a na zníženie teploty a tiež na predchádzanie tvorby krvných zrazenín).
- máte nepravidelný srdcový tep, čo je stav, ktorý sa nazýva „atriálna fibrilácia“ a nemôžete užívať lieky známe ako „perorálne antikoagulanty“ (antagonisty vitamínu K), ktoré zabráňujú tvorbe nových krvných zrazenín alebo zabráňujú rastu už existujúcich krvných zrazenín. Musia vám povedať, že pri tomto ochorení sú perorálne antikoagulanty účinnejšie ako kyselina acetylsalicylová alebo kombinované použitie Plavixu a kyseliny acetylsalicylovej. Váš lekár vám má predpísať Plavix a kyselinu acetylsalicylovú vtedy, ak nemôžete užívať „perorálne antikoagulanty“ a nemáte riziko závažného krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Plavix

Neužívajte Plavix

- Ak ste alergický (precitlivený) na klopidoogrel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak trpíte na choroby momentálne spôsobujúce krvácanie, napríklad ak máte žalúdočné vredy alebo krvácanie do mozgu.
- Ak máte závažné ochorenie pečene.

Ak si myslíte, že sa vás niečo z toho týka, alebo ak máte o tom pochybnosti, konzultujte to so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať Plavix.

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte riziko krvácania, ako napríklad
 - ochorenia pri ktorých je vyššie riziko vnútorného krvácania (napríklad žalúdočné vredy).
 - ak máte ochorenia krvi, ktoré zvyšujú náchylnosť k vnútornému krvácaniu (krvácanie do tkanív, orgánov alebo kĺbov vášho tela).
 - ak ste nedávno boli vážne zranení.
 - ak ste nedávno podstúpili chirurgický zákrok (vrátane zubného).
 - ak máte v najbližších siedmich dňoch naplánovaný chirurgický zákrok (vrátane zubného).
- ak počas posledných siedmich dní vznikla vo vašej mozgovej tepne zrazenina (mozgová príhoda vzniknutá na podklade nedokrvenia).
- ak trpíte poruchou funkcie obličiek alebo pečene.
- ak ste mali alergiu alebo reakciu na akýkoľvek liek užívaný na liečbu vášho ochorenia.

Počas užívania Plavixu:

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

Deti a dospelávajúci

Nepodávajú tento liek deťom, pretože u nich neúčinkuje.

Iné lieky a Plavix

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

Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok Plavixu a naopak.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate

- lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania, ako napríklad:
 - o perorálne antikoagulantia, čo sú lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
 - o nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa obvykle podávajú na zmiernenie bolesti a/alebo zápalov svalov a kĺbov,

- heparín alebo iné injekčne podávané lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
- tiklopidín, iný antiagregačný liek,
- selektívny inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (vrátane, ale nie iba výlučne fluoxetín alebo fluvoxamín), lieky zvyčajne používané na liečbu depresie,
- omeprazol alebo esomeprazol, lieky na zažívacie ťažkosti,
- flukonazol alebo vorikonazol, lieky na plesňové infekcie,
- efavirenz, liek na liečbu HIV infekcie (vírus ľudskej imunodeficiencie),
- karbamazepín, liek na liečbu niektorých foriem epilepsie,
- moklobemid, liek na liečbu depresie,
- repaglinid, liek na liečbu cukrovky,
- paklitaxel, liek na liečbu rakoviny.

Ak sa u vás vyskytla závažná bolesť na hrudníku (nestabilná angína pectoris alebo srdcový záchvat), môžu vám Plavix predpísať v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou. Je to látka prítomná v mnohých liekoch na zmiernenie bolesti a zníženie teploty. Príležitostné užívanie kyseliny acetylsalicylovej (nie viac ako 1 000 mg v priebehu 24 hodín) by nemalo spôsobiť žiadne problémy, ale pri dlhodobom podávaní za iných okolností sa musíte poradiť so svojím lekárom.

Plavix a jedlo a nápoje

Plavix sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas tehotenstva je vhodnejšie neužívať tento liek.

Ak ste tehotná, alebo sa domnievate, že ste tehotná musíte upozorniť svojho lekára alebo lekárnika ešte pred užívaním Plavixu. Ak otehotniete počas užívania Plavixu, okamžite sa poraďte so svojím lekárom, pretože počas tehotenstva sa užívanie klopidogrelu neodporúča.

Liek sa nesmie užívať v období dojčenia.

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

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Plavix ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Plavix obsahuje laktózu

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

Plavix obsahuje ricínový olej hydrogenovaný

Tento liek môže vyvolať žalúdočné ťažkosti alebo hnačku.

3. Ako užívať Plavix

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka, vrátane pacientov so stavom nazývaným „atriálna fibrilácia“ (nepravidelný srdcový tep), je jedna 75 mg tableta Plavixu denne užitá perorálne (ústami) s jedlom alebo bez jedla a každý deň v rovnakom čase.

Ak ste mali ťažkú bolesť hrudi (nestabilná angína alebo srdcový infarkt), lekár vám môže jedenkrát na začiatku liečby predpísať 300 mg Plavixu (jedna 300 mg tableta alebo štyri 75 mg tablety). Potom, odporúčaná dávka je jedna tableta 75 mg Plavixu denne, užitá ako je opísané vyššie.

Plavix musíte užívať tak dlho, ako vám predpíše lekár.

Ak užijete viac Plavixu, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Plavix

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

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

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

Ak prestanete užívať Plavix

Neukončujte liečbu Plavixom bez rozhodnutia vášho lekára. Pred prerušením sa skontaktujte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom, ak pocítite:

- horúčku, príznaky infekcie alebo extrémnej únavy. Môžu byť dôsledkom zriedkavého zníženia počtu niektorých krviniek.
- príznaky pečenevých problémov ako je zožltnutie kože a/alebo očí (žltacka), či už spojené s krvácaním, ktoré sa môže prejaviť pod kožou ako červené bodky, alebo bez neho a/alebo so zmätenosťou (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).
- opuch v ústach alebo poruchy kože, ako napr. vyrážky a svrbenie, pľuzgiere na koži. Tieto môžu byť príznakom alergickej reakcie.

Najčastejším vedľajším účinkom, ktorý sa udáva v súvislosti s podávaním Plavixu je krvácanie.

Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdka alebo čriev, ako modriny, podliatiny (nezvyčajné krvácanie alebo podliatiny pod kožou), krvácanie z nosa, krv v moči. Zriedkavo bolo zaznamenané tiež krvácanie do oka, vnútrolebečné krvácanie, krvácanie do pľúc alebo do kĺbov.

Ak pri užívaní Plavixu dlhšiu dobu krvácate

Ak sa porežete alebo inak poraníte, zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie napríklad porezanie, poranenie pri holení, vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak máte akékoľvek pochybnosti, musíte okamžite kontaktovať vášho lekára (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 ľudí):

Hnačky, bolesti brucha, poruchy trávenia alebo pálenie záhy.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 zo 100 ľudí):

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

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

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 000 ľudí):
Žltacka, ťažká bolesť brucha spojená s bolesťou chrbta alebo bez nej, horúčka, ťažkosti s dýchaním niekedy spojené s kašľom, generalizované alergické reakcie (napr. pocit celkového návalu horúčavy s náhlou nevoľnosťou až stratou vedomia), opuch v ústach, pľuzgiere na koži, alergické prejavy na koži, bolesť ústnej dutiny (stomatitída), pokles krvného tlaku, zmätenosť, halucinácie, bolesti kĺbov, svalové bolesti, zmeny chuti alebo strata chuti jedla.

Vedľajšie účinky s neznámou častotou výskytu (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):
Reakcie z precitlivenosti s bolesťou na hrudníku alebo bolesťou brucha, pretrvávajúce príznaky spojené s nízkou hladinou cukru v krvi.

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Plavix

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Podmienky uchovávania sú uvedené na škatulke.

Ak je Plavix balený v PVC/PVDC/Al blistroch, uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Ak je Plavix balený v celohliníkových blistroch, nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné znaky poškodenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Plavix obsahuje

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

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

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

Ako vyzerá Plavix a obsah balenia

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

- 7, 14, 28, 30, 84, 90 a 100 tabliet v PVC/PVDC/ blisteroch alebo v celohliníkových blisteroch
- 50x1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových alebo celohliníkových perforovaných blisteroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobcovia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paríž
Francúzsko

Výrobcovia:

Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francúzsko
alebo

Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield Avenue, Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT, Veľká Británia
alebo

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v mesiac RRRR.

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

Písomná informácia pre používateľa

Plavix 300 mg filmom obalené tablety klopidogrel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Plavix a na čo sa používa

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

Plavix sa používa u dospelých na predchádzanie vzniku krvných zrazenín (trombus), ktoré sa formujú v skôrnatých cievach (artériách). Tento proces, ktorý môže viesť k aterosklerotickým príhodám (ako napríklad náhla cievna mozgová príhoda, srdcový záchvat alebo smrť), je známy ako aterosklerotická trombóza.

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

- máte skôrnaté cievy (tiež známe ako ateroskleróza) a
- prekonali ste infarkt myokardu, náhlu cievnu mozgovú príhodu alebo máte ochorenie periférnych artérií alebo
- mali ste závažný typ bolesti na hrudníku, ktorý je známy ako „nestabilná angína pectoris“ alebo ste prekonali "infarkt myokardu" (srdcový záchvat). Na liečbu týchto ťažkostí môže váš lekár zaviesť do upchatej alebo zúženej tepny stent na znovuoobnovenie účinného prietoku krvi. Váš lekár vám má predpísať aj kyselinu acetylsalicylovú (látku, ktorá je súčasťou mnohých liekov a používa sa na zmiernenie bolesti a na zníženie teploty a tiež na predchádzanie tvorby krvných zrazenín).
- máte nepravidelný srdcový tep, čo je stav, ktorý sa nazýva „atriálna fibrilácia“ a nemôžete užívať lieky známe ako „perorálne antikoagulanty“ (antagonisty vitamínu K), ktoré zabraňujú tvorbe nových krvných zrazenín alebo zabraňujú rastu už existujúcich krvných zrazenín. Musia vám povedať, že pri tomto ochorení sú perorálne antikoagulanty účinnejšie ako kyselina acetylsalicylová alebo kombinované použitie Plavixu a kyseliny acetylsalicylovej. Váš lekár vám má predpísať Plavix a kyselinu acetylsalicylovú vtedy, ak nemôžete užívať „perorálne antikoagulanty“ a nemáte riziko závažného krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Plavix

Neužívajte Plavix

- Ak ste alergický (precitlivený) na klopidoogrel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak trpíte na choroby momentálne spôsobujúce krvácanie, napríklad ak máte žalúdočné vredy alebo krvácanie do mozgu.
- Ak máte závažné ochorenie pečene.

Ak si myslíte, že sa vás niečo z toho týka, alebo ak máte o tom pochybnosti, konzultujte to so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať Plavix.

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte riziko krvácania, ako napríklad
 - ochorenia pri ktorých je vyššie riziko vnútorného krvácania (napríklad žalúdočné vredy).
 - ak máte ochorenia krvi, ktoré zvyšujú náchylnosť k vnútornému krvácaniu (krvácanie do tkanív, orgánov alebo kĺbov vášho tela).
 - ak ste nedávno boli vážne zranení.
 - ak ste nedávno podstúpili chirurgický zákrok (vrátane zubného).
 - ak máte v najbližších siedmich dňoch naplánovaný chirurgický zákrok (vrátane zubného).
- ak počas posledných siedmich dní vznikla vo vašej mozgovej tepne zrazenina (mozgová príhoda vzniknutá na podklade nedokrvenia).
- ak trpíte poruchou funkcie obličiek alebo pečene.
- ak ste mali alergiu alebo reakciu na akýkoľvek liek užívaný na liečbu vášho ochorenia.

Počas užívania Plavixu:

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

Deti a dospievajúci

Nepodávajú tento liek deťom, pretože u nich neúčinkuje.

Iné lieky a Plavix

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

Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok Plavixu a naopak.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate

- lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania, ako napríklad:
 - o perorálne antikoagulantia, čo sú lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
 - o nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa obvykle podávajú na zmiernenie bolesti a/alebo zápalov svalov a kĺbov,

- heparín alebo iné injekčne podávané lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
- tiklopidín, iný antiagregačný liek,
- selektívny inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (vrátane, ale nie iba výlučne fluoxetín alebo fluvoxamín), lieky zvyčajne používané na liečbu depresie,
- omeprazol alebo esomeprazol, lieky na zažívacie ťažkosti,
- flukonazol alebo vorikonazol, lieky na plesňové infekcie,
- efavirenz, liek na liečbu HIV infekcie (vírus ľudskej imunodeficiencie),
- karbamazepín, liek na liečbu niektorých foriem epilepsie,
- moklobemid, liek na liečbu depresie,
- repaglinid, liek na liečbu cukrovky,
- paklitaxel, liek na liečbu rakoviny.

Ak sa u vás vyskytla závažná bolesť na hrudníku (nestabilná angína pectoris alebo srdcový záchvat), môžu vám Plavix predpísať v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou. Je to látka prítomná v mnohých liekoch na zmiernenie bolesti a zníženie teploty. Príležitostné užívanie kyseliny acetylsalicylovej (nie viac ako 1 000 mg v priebehu 24 hodín) by nemalo spôsobiť žiadne problémy, ale pri dlhodobom podávaní za iných okolností sa musíte poradiť so svojím lekárom.

Plavix a jedlo a nápoje

Plavix sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas tehotenstva je vhodnejšie neužívať tento liek.

Ak ste tehotná, alebo sa domnievate, že ste tehotná, musíte upozorniť svojho lekára alebo lekárnika ešte pred užívaním Plavixu. Ak otehotniete počas užívania Plavixu, okamžite sa poraďte so svojím lekárom, pretože počas tehotenstva sa užívanie klopidogrelu neodporúča.

Liek sa nesmie užívať v období dojčenia.

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

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Plavix ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Plavix obsahuje laktózu

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

Plavix obsahuje ricínový olej hydrogenovaný

Tento liek môže vyvolať žalúdočné ťažkosti alebo hnačku.

3. Ako užívať Plavix

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka, vrátane pacientov so stavom nazývaným „atriálna fibrilácia“ (nepravidelný srdcový tep), je jedna 75 mg tableta Plavixu denne užitá perorálne (ústami) s jedlom alebo bez jedla a každý deň v rovnakom čase.

Ak ste mali ťažkú bolesť hrudi (nestabilná angína alebo srdcový infarkt), lekár vám môže jedenkrát na začiatku liečby predpísať 300 mg Plavixu (jedna 300 mg tableta alebo štyri 75 mg tablety). Potom, odporúčaná dávka je jedna tableta 75 mg Plavixu denne, užitá ako je opísané vyššie.

Plavix musíte užívať tak dlho, ako vám predpíše lekár.

Ak užijete viac Plavixu, ako máte

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

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom, ak pocítite:

- horúčku, príznaky infekcie alebo extrémnej únavy. Môžu byť dôsledkom zriedkavého zníženia počtu niektorých krviniek.
- príznaky pečenejých problémov ako je zožltnutie kože a/alebo očí (žltacka), či už spojené s krvácaním, ktoré sa môže prejavíť pod kožou ako červené bodky, alebo bez neho a/alebo so zmätenosťou (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).
- opuch v ústach alebo poruchy kože, ako napr. vyrážky a svrbenie, pľuzgieri na koži. Tieto môžu byť príznakom alergickej reakcie.

Najčastejším vedľajším účinkom, ktorý sa udáva v súvislosti s podávaním Plavixu je krvácanie.

Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdka alebo čriev, ako modriny, podliatiny (nezvyčajné krvácanie alebo podliatiny pod kožou), krvácanie z nosa, krv v moči. Zriedkavo bolo zaznamenané tiež krvácanie do oka, vnútrolebečné krvácanie, krvácanie do pľúc alebo do kĺbov.

Ak pri užívaní Plavixu dlhšiu dobu krvácate

Ak sa porežete alebo inak poraníte, zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie napríklad porezanie, poranenie pri holení, vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak máte akékoľvek pochybnosti, musíte okamžite kontaktovať vášho lekára (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 ľudí):

Hnačky, bolesti brucha, poruchy trávenia alebo pálenie záhy.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 zo 100 ľudí):

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

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

Závrat, zväčšenie prsných žliaz u mužov.

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

Žltacka, ťažká bolesť brucha spojená s bolesťou chrbta alebo bez nej, horúčka, ťažkosti s dýchaním niekedy spojené s kašľom, generalizované alergické reakcie (napr. pocit celkového návalu horúčavy s náhlou nevoľnosťou až stratou vedomia), opuch v ústach, pľuzgieri na koži, alergické prejavy na koži, bolesť ústnej dutiny (stomatitída), pokles krvného tlaku, zmätenosť, halucinácie, bolesti kĺbov, svalové bolesti, zmeny chuti alebo strata chuti jedla.

Vedľajšie účinky s neznámou častotou výskytu (častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

Reakcie z precitlivenosti s bolesťou na hrudníku alebo bolesťou brucha, pretrvávajúce príznaky spojené s nízkou hladinou cukru v krvi.

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Plavix

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné znaky poškodenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Plavix obsahuje

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

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

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

Ako vyzerá Plavix a obsah balenia

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paríž
Francúzsko

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

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

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

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v mesiac RRRR.

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