PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě clopidogreli sulfas) a acidum acetylsalicylicum (ASA) 75 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna tableta obsahuje 102,6 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Žluté, oválné, potahované tablety. Tablety jsou 14,0 mm dlouhé a 6,8 mm široké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů, kteří již užívají klopidogrel i kyselinu acetylsalicylovou (ASA). Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva je kombinovaný léčivý přípravek s fixní dávkou pro pokračovací léčbu:

- Akutního koronárního syndromu bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu), včetně pacientů, kteří po perkutánní koronární intervenci podstupují implantaci stentu.
- Akutního infarktu myokardu s ST elevací u konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou léčbu.

Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a starší pacienti
Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva se užívá v jedné denní dávce 75 mg/75 mg.
Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva se užívá po zahájení léčby klopidogrelem a ASA podávanými samostatně.

- *U pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevace* (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu):
  Optimální délka léčby nebyla formálně stanovena. Údaje z klinických studií hovoří pro trvání léčby do 12 měsíců, maximální účinek byl pozorován po 3 měsících (viz bod 5.1). Pokud je užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ukončeno, může být pro pacienty prospěšné pokračovat v léčbě jedním protidestičkovým léčivým přípravkem.
- *U pacientů s akutním infarktem myokardu s ST elevací:*
  Léčba by měla být zahájena co nejdříve po nástupu příznaků a měla by pokračovat po dobu nejméně 4 týdnů. Přínos kombinované terapie klopidogrelem s ASA nebyl pro dobu delší než čtyři týdny v této indikaci/v tomto souboru studován (viz bod 5.1). Pokud je užívání přípravku

Léčivý přípravek již není registrován

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ukončeno, může být pro pacienty prospěšné pokračovat v léčbě jedním protidestičkovým léčivým přípravkem.

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

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Pro tuto skupinu pacientů se Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin
Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4). Tito pacienti by měli přípravek Clopidogrel/ Acetylsalicylic acid Teva užívat se zvýšenou opatrností.

Porucha funkce jater
Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů se středně těžkým onemocněním jater, kteří mohou mít sklon ke krvácení, jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4). Tito pacienti by měli přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva užívat se zvýšenou opatrností.

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

4.3 Kontraindikace

Vzhledem k přítomnosti obou složek přípravku je kombinace klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové kontraindikována v případě:
- Hypersenzitivity na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažné poruchy funkce jater.
- Aktivního patologického krvácení, jako je krvácení při peptickém vředu nebo intrakraniální hemoragie.

Navíc, vzhledem k přítomnosti ASA, je přípravek rovněž kontraindikován:
- Při přecitlivělosti na nesteroidní antirevmatika (NSAID) a při syndromu astmatu, rinitidy a nosních polypů. U pacientů s preexistující mastocytózou, neboť podání acetylsalicylové kyseliny může vyvolat závažné hypersenzitivní reakce (zahrnující oběhový šok se zrudnutím, hypotenzí, tachykardií a zvracením).
- Při závažné poruše funkce ledvin.
- Ve třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krvácení a hematologické poruchy
Vzhledem k riziku krvácení a hematologických nežádoucích účinků by v případě, že se objeví během léčby podezření na krvácení, mělo být neodkladně zváženo vyšetření krevního obrazu a/nebo jiné vhodné vyšetření (viz bod 4.8). Jako duální antiagregans by měla být kombinace klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové užívána s opatrností u pacientů s možným rizikem zvýšeného krvácení po traumatu, operaci nebo v důsledku jiných patologických stavů a u pacientů užívajících jiná NSAID včetně Cox-2 inhibitorů, heparinu, inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa nebo trombolytik nebo selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Pacienti by měli být pečlivě

Léčivý přípravek již není registrován

sledováni, zda se u nich neobjeví jakékoli známky krvácení včetně okultního krvácení, zvláště během prvních týdnů léčby a/nebo po invazivním kardiologickém výkonu nebo operaci. Současné podávání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť to může zvýšit intenzitu krvácení (viz bod 4.5).

Pacienti by měli před plánováním jakékoli operace nebo další farmakoterapie upozornit lékaře a zubní lékaře, že užívají přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Pokud má pacient podstoupit plánovanou operaci, je třeba zhodnotit potřebu duální antiagregační léčby a zvážit použití jednosložkového protidestičkového přípravku. Pokud pacient musí dočasně ukončit protidestičkovou léčbu, je třeba přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva vysadit 7 dní před výkonem.

Kombinace klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou prodlužuje dobu krvácivosti a měla by tedy být podávána pacientům s tendencí ke krvácení (zvláště gastrointestinálnímu a intraokulárnímu) opatrně.

Pacienty je třeba také informovat, že pokud užívají přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, mohla by zástava krvácení trvat déle než obvykle a že by měli o každém nezvyklém krvácení (místě výskytu nebo délce) informovat svého lékaře.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
V souvislosti s užíváním klopidogrelu, v některých případech po krátké expozici, byla hlášena trombotická trombocytopenická purpura (TTP). Je charakterizována trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií spojenou buď s neurologickým nálezem, renální dysfunkcí nebo horečkou. TTP je potenciálně fatální stav vyžadující neodkladnou léčbu včetně plazmaferézy.

Získaná hemofilie
V souvislosti s užíváním klopidogrelu byla hlášena získaná hemofilie. V případech, kdy je potvrzen ojedinělý výskyt prodloužení aPTT (activated Partial Thromboplastin Time) s krvácením nebo bez něj, je zapotřebí vzít v úvahu možnost získané hemofilie. Pacienty s potvrzenou diagnózou získané hemofilie má léčit specializovaný lékař a podávání kombinace klopidogrelu/kyseliny acetylsalicylové je nutné přerušit.

Recentní tranzitorní ischemická ataka nebo cévní mozková příhoda
Bylo prokázáno, že u pacientů s recentní tranzitorní ischemickou atakou nebo cévní mozkovou příhodou, kteří mají vysoké riziko rekurentní ischemické příhody, zvyšuje kombinace ASA a klopidogrelu velké krvácení. Tento poznatek by měl být brán v úvahu mimo klinické situace, kde byl přínos kombinované léčby ověřen.

Cytochrom P_{450} 2C19 (CYP2C19)
Farmakogenetika: U pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2C19, tvoří klopidogrel v doporučeném dávkování méně aktivních metabolitů a má menší vliv na funkci krevních destiček. Jsou k dispozici testy pro zjištění pacientova genotypu CYP2C19.

Vzhledem k tomu, že klopidogrel je metabolizován na aktivní metabolit částečně cestou CYP2C19, je možné očekávat, že užívání léčivých přípravků inhibujících aktivitu tohoto enzymu by se mohlo projevit snížením hladiny aktivního metabolitu klopidogrelu. Klinický význam této interakce je nejasný. Z preventivních důvodů je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP2C19 (viz bod 4.5, kde je uveden seznam inhibitorů CYP2C19, a také viz bod 5.2).

Zkřížené reakce s thienopyridiny
U pacientů má být zhodnocena anamnéza přecitlivělosti na ostatní thienopyridiny (jako je klopidogrel, tiklopidin, prasugrel), protože mezi thienopyridiny byla hlášena zkřížená alergická reaktivita (viz bod 4.8). Thienopyridiny mohou vyvolat mírnou až závažnou alergickou reakci v podobě vyrážky, angioedému nebo hematologické zkřížené reakce v podobě trombocytopenie a neutropenie. U pacientů, u kterých se objevila alergická a/nebo hematologická reakce na thienopyridiny již dříve, je zvýšené riziko rozvoje stejné nebo další reakce na jiné thienopyridiny. U pacientů se známou alergií na thienopyridiny je třeba během léčby pečlivě monitorovat známky přecitlivělosti.

Léčivý přípravek již není registrován

Opatrnost vyžadovaná kvůli ASA

- U pacientů s anamnézou astmatu nebo alergických onemocnění, protože tito pacienti mohou mít zvýšené riziko hypersenzitivních reakcí.
- U pacientů s dnou, protože nízké dávky ASA zvyšují koncentraci urátu.
- U dětí mladších 18 let, kde je možná souvislost mezi ASA a Reyovým syndromem. Reyův syndrom je velmi vzácné onemocnění, které může být fatální.

Gastrointestinální (GI)
Kombinace klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové by měla být podávána s opatrností u pacientů s anamnézou peptického vředu nebo gastroduodenálního krvácení nebo méně významných příznaků v horní části GI traktu, neboť tyto příznaky mohou souviset s přítomností vředů, což může vést ke gastrickému krvácení. GI nežádoucí účinky zahrnují bolesti břicha, pálení žáhy, nauzeu, zvracení a může se vyskytnout GI krvácení. Časté jsou méně významné GI symptomy, jako je dyspepsie, a mohou se vyskytnout kdykoli během léčby. Lékaři mají stále sledovat příznaky GI ulcerace a krvácení, dokonce i když dřívější GI symptomy nejsou přítomny. Pacienty je třeba informovat o známkách a příznacích GI nežádoucích účinků a o tom, jak postupovat, pokud se tyto účinky objeví (viz bod 4.8).

Pomocné látky
Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia: současné podávání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může mít za následek zvýšenou intenzitu krvácení (viz bod 4.4). Ačkoliv podávání klopidogrelu v dávce 75 mg/den pacientům dlouhodobě léčeným warfarinem nezměnilo farmakokinetiku S-warfarinu ani INR (International Normalised Ratio), současné podávání klopidogrelu a warfarinu zvyšuje riziko krvácení, jelikož ovlivňují hemostázu nezávisle na sobě.

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

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

Trombolytika:
Bezpečnost současného podávání klopidogrelu, fibrin specifických nebo fibrin nespecifických trombolytických látek a heparinů byla posuzována u pacientů s akutním infarktem myokardu. Incidence klinicky významného krvácení byla podobná jako při podávání trombolytických látek a heparinu současně s ASA (viz bod 4.8). Bezpečnost současného podávání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva s jinými trombolytiky nebyla formálně stanovena a mělo by být postupováno s opatrností (viz bod 4.4).

NSAID:
V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících zvýšilo současné podávání klopidogrelu a naproxenu ztráty krve okultním krvácením do gastrointestinálního traktu. Proto se současné podávání NSAID včetně Cox-2 inhibitorů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen při současném podání s nízkou dávkou aspirinu inhibuje jeho účinek na agregaci destiček. Nicméně, tyto údaje jsou omezené a nepředvídatelnost extrapolace

Leták k přípravku již není registrován

dat získaných "ex vivo" do klinické praxe znamená, že nelze zaujmout jednoznačné stanovisko pro pravidelné užívání ibuprofenu a žádný klinicky významný účinek při příležitostném užití ibuprofenu není považován za pravděpodobný (viz bod 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jiné kombinace s ASA:
Interakce byly hlášeny při současném podávání ASA s následujícími léčivými přípravky:

Urikosurika (benzbromaron, probenecid, sulfinpyrazon):
Je doporučována opatrnost, protože ASA může inhibovat efekt urikosurik cestou kompetitivní eliminace močové kyseliny.

Metotrexát: Při současném podávání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva a metotrexátu v dávkách vyšších než 20 mg/týdně je nutná opatrnost z důvodu přítomnosti ASA, neboť ASA může inhibovat renální clearence metotrexátu, což může vést k toxicitě na kostní dřeň.

Léčivý přípravek již není registrován

Další interakce s ASA:
Rovněž byly hlášeny interakce vyšších (protizánětlivých) dávek ASA a následujících léčivých přípravků: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), acetazolamid, antikonvulziva (fenytoin a valproová kyselina), betablokátory, diuretika a perorální antidiabetika.

Jiné interakce s klopidogrelem a ASA:
V klinických studiích kombinace klopidogrelu a ASA v udržovacích dávkách ASA nižších nebo rovných 325 mg bylo zařazeno více než 30 000 pacientů, kteří současně užívali různé léčivé přípravky včetně diuretik, betablokátorů, ACE-inhibitorů, kalciových antagonistů, hypolipidemik, koronárních vazodilatancií, antidiabetik (včetně inzulinu), antiepileptik a GPIIb/IIIa antagonistů bez průkazu klinicky závažných nežádoucích interakcí.

Kromě specifických lékových interakcí popsaných výše nebyly studie interakcí přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva a dalších léčivých přípravků běžně podávaných pacientům s aterotrombotickými onemocněními prováděny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o expozici kombinaci klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové během těhotenství. Kombinace klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou by neměla být užívána během prvních dvou trimestrů těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu klopidogrelem/ASA.

Vzhledem k přítomnosti ASA je kombinace klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou kontraindikována během třetího trimestru těhotenství.

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

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

ASA:

Nízké dávky (do 100 mg/den):
V klinických studiích se dávky do 100 mg/den, pro omezené použití v porodnictví a při speciálním sledování, jevily jako bezpečné.

Dávky 100-500 mg/den:
S užíváním dávek od 100 mg/den až do 500 mg/den není dostatek klinických zkušeností. Proto pro tento rozsah dávek platí doporučení uvedené níže pro dávky 500 mg/den a vyšší.

Dávky 500 mg/den a vyšší:
Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo vývoj embrya/plodu. Údaje z epidemiologických studií ukazují zvýšené riziko potratu a kardiálních malformací a gastroschízy po užití inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšeno z méně než 1 % až na přibližně 1,5 %. Riziko může být zvýšeno dávkou a dobou terapie. Užití inhibitorů syntézy prostaglandinů u zvířat ukázalo zvýšenou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Až do 24. týdne amenorey (5. měsíc těhotenství) může být kyselina acetylsalicylová podávána, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud je kyselina acetylsalicylová užívána ženou, která se snaží otěhotnět, nebo v období do 24. týdnu amenorey (do 5. měsíce těhotenství), měla by být dávka co nejmenší a doba užívání co nejkratší.

Od začátku šestého měsíce těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit:
-plod:

Léčivý přípravek již není registrován

- kardiopulmonální toxicitě (s předčasným uzávěrem ductus arteriosus a plicní hypertenzí)
- renální dysfunkci, která může vyústit v selhání ledvin s oligohydroamniem

- matku a novorozence na konci těhotenství:
- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, ke kterému může dojít dokonce i při velmi nízkých dávkách
- inhibici kontrakcí dělohy s výsledným zpožděním nebo prodloužením porodu.

Kojení

Není známo, zda je klopidogrel vylučován do lidského mléka.

Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopidogrelu do mateřského mléka.

Je známo, že ASA je v omezeném množství vylučována do mateřského mléka.

Během léčby kombinací klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou je třeba přerušit kojení.

Fertilita

Pro kombinací klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly vliv klopidogrelu na fertilitu. Není známo, zda ASA ovlivňuje fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinace klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Klopidogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti na více než 42 000 pacientech, kteří se zúčastnili klinických hodnocení, včetně více než 30 000 pacientů léčených klopidogrelem v kombinaci s ASA a více než 9000 pacientů, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku a déle. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve čtyřech hlavních studiích, ve studii CAPRIE (studie srovnávající klopidogrel v monoterapii oproti ASA) a CURE, CLARITY a COMMIT (studie srovnávající klopidogrel v kombinaci s ASA oproti monoterapii ASA) jsou uvedeny níže. Klopidogrel 75 mg/den ve studii CAPRIE byl obdobný ASA 325 mg/den, bez ohledu na věk, pohlaví a rasu. Mimo zkušeností z klinických hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny také spontánně.

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

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

Ve studii CURE byl u pacientů, u kterých bylo přerušeno podávání léčby více než pět dní před operací aortokoronárního bypassu, nedošlo při užívání klopidogrelu plus ASA k žádnému zvýšení incidence velkých krvácení během 7 dnů po operaci. U pacientů, kterým byl během pěti dnů před operací klopidogrel podáván, byl počet krvácivých příhod 9,6 % u klopidogrelu plus ASA a 6,3 % u ASA s placebem.

Ve studii CLARITY došlo k celkovému zvýšení incidence krvácení ve skupině léčené klopidogrelem plus ASA oproti skupině léčené ASA v monoterapii. Incidence závažného krvácení byla u obou skupin podobná. Toto bylo patrné ve všech podskupinách pacientů, nehledě na rozdělení podle vstupních charakteristik a typu fibrinolytické nebo heparinové terapie.

Léčivý přípravek již není registrován

Ve studii COMMIT byl celkový počet závažných mimo-cerebrálních krvácení a počet krvácení do mozku nízký a v obou skupinách podobný.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které se vyskytly buď během klinických hodnocení, nebo byly spontánně hlášeny při užívání klopidogrelu v monoterapii, ASA v monoterapii*, nebo při užívání kombinace klopidogrelu s ASA, jsou uvedeny v tabulce níže. Jejich frekvence je definována za použití následujících pravidel:
časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10000 až <1/1000), velmi vzácné (<1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Velmi vzácné, není známo**
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, leukopenie, eozinofilie	Neutropenie včetně závažné neutropenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP), (viz bod 4.4), aplastická anémie, pancytopenie, agranulocytóza, těžká trombocytopenie, granulocytopenie, anémie, získaná hemofilie A
Poruchy imunitního systému				Anafylaktický šok*, sérová nemoc, anafylaktoidní reakce, zhoršení alergických symptomů při potravinové alergii*, zkřížená přecitlivělost na thienopyridiny (jako je tiklopidin, prasugrel) (viz bod 4.4)*
Poruchy metabolismu a výživy				Hypoglykémie*, dna* (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy				Halucinace, zmatenost
Poruchy nervového systému		Intrakraniální krvácení (včetně úmrtí v některých případech), bolest hlavy, parestezie, závratě		Poruchy chuti
Poruchy oka		Oční krvácení (do spojivky, oka, retiny)		
Poruchy ucha a			Vertigo	Ztráta sluchu* nebo

Léčivý přípravek již není registrován

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
labyrintu				tinnitus*
Cévní poruchy	Hematomy			Závažné krvácení a krvácení z operačních ran, vaskulitida, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe			Krvácení do dýchacího traktu (hemoptýza, plicní krvácení), bronchospasmus, intersticiální pneumonie, nekardiogenní plicní edém při chronickém užívání a v kontextu hypersenzitivní reakce na kyselinu acetylsalicylovou*, eozinofilní pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální krvácení, průjem, bolest břicha a dyspepsie	Žaludeční a duodenální vřed, gastritida, zvracení, nauzea, zácpa, flatulence	Retroperitoneální krvácení	Gastrointestinální a retroperitoneální krvácení s fatálními následky, pankreatitida, onemocnění horní části gastrointestinálního traktu (esofagitida, esofageální ulcerace, perforace, erozivní gastritida, erozivní duodenitida), gastroduodenální vřed/perforace*, onemocnění dolní části gastrointestinálního traktu (vřed v tenkém (jejunum a ileum) a tlustém (kolon a rektum) střevu, kolitida a intestinální perforace)*, příznaky v horní části zažívacího traktu*, jako je gastralgie (viz bod 4.4), tyto GI reakce související s ASA mohou nebo nemusí být spojeny s

Léčivý přípravek již není registrován

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
				krvácením a mohou se vyskytnout při jakékoli dávce acetylsalicylové kyseliny a u pacientů s varovnými příznaky nebo bez nich, či s anamnézou závažných příhod postihujících GI trakt*. Kolitida (včetně ulcerózní nebo lymfocytární kolitidy), stomatitida
Poruchy jater a žlučových cest				Akutní jaterní selhání, poškození jater, především hepatocelulární*, hepatitida, zvýšení hodnot jaterních enzymů*, abnormální výsledky jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Podlitiny	Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)		Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme), angioedém, syndrom lékem indukované přecitlivělosti, vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erytematózní nebo exfoliativní vyrážka, urtikárie, ekzém, lichen planus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Muskuloskeletální krvácení (hemartros), artralgie, artritida, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie		Akutní porucha funkce ledvin (zejména u pacientů s preexistující poruchou funkce ledvin, srdeční dekompenzací, nefritickým syndromem nebo současnou léčbou

Léčivý přípravek již není registrován

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
				diuretiky)*, glomerulonefritida, zvýšení hladiny kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení v místě vpichu			Horečka
Vyšetření		Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet destiček		

* Údaj byl hlášen v publikovaných informacích o ASA s frekvencí "není známo".

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

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se předávkování kombinací klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou.

Klopidogrel:
Předávkování klopidogrelem může vést k prodloužení doby krvácení a následným krvácivým komplikacím. Pokud se objeví krvácení, měla by být zvážena vhodná terapie. Nebylo nalezeno žádné antidotum farmakologické aktivity klopidogrelu. Pokud je nutná urychlená úprava prodloužené doby krvácivosti, lze k potlačení účinku klopidogrelu použít transfúzi trombocytů.

ASA:
Se středně závažnou intoxikací jsou spojeny následující příznaky: závratě, bolest hlavy, tinnitus, zmatenost a gastrointestinální symptomy (nauzea, zvracení a bolest žaludku).

Při závažné intoxikaci nastávají těžké poruchy acidobazické rovnováhy. Počáteční hyperventilace vede k respirační alkalóze. Jako výsledek suprese respiračního centra nastává následně respirační acidóza. Kvůli přítomnosti salicylátů dochází také k metabolické acidóze. U dětí, kojenců a batolat je často pozorováno pouze pozdní stádium intoxikace, kdy je již obvykle dosaženo stádia acidózy.

Mohou se objevit následující příznaky: hypertermie a perspirace vedoucí k dehydrataci, neklid, křeče, halucinace a hypoglykémie. Deprese nervového systému může vést ke kómatu, kardiovaskulárnímu kolapsu a zástavě dýchání. Letální dávka kyseliny acetylsalicylové je 25-30 g. Plazmatické koncentrace salicylátu nad 300 mg/l (1,67 mmol/l) vypovídají o intoxikaci.

Při akutním a chronickém předávkování kyselinou acetylsalicylovou se může vyskytnout nekardiogenní plicní edém (viz bod 4.8).

Došlo-li k požití toxické dávky, je nutná hospitalizace. U středně závažné intoxikace je možné pokusit se vyvolat zvracení; pokud se nezdaří, je indikována laváž žaludku (pokud se uskuteční do jedné hodiny po požití). Poté se podává živočišné uhlí (adsorbent) a sulfát sodný (laxativum). Je indikována alkalizace moči (250 mmol jedlé sody po 3 hodiny) za průběžného sledování pH moči. U závažné intoxikace je preferovanou léčbou hemodialýza. Ostatní příznaky intoxikace jsou léčeny symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Léčivý přípravek již není registrován

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory agregace trombocytů kromě heparinu, ATC kód: B01AC30.

Mechanismus účinku

Klopidogrel je proléčivo, jedním z jeho metabolitů je inhibitor agregace trombocytů. Klopidogrel musí být metabolizován enzymy CYP_{450}, aby se vytvořil aktivní metabolit, který inhibuje agregaci destiček. Aktivní metabolit klopidogrelu selektivně inhibuje vazbu adenosin-difosfátu (ADP) na jeho destičkový receptor P2Y12 a následně ADP-zprostředkovanou aktivaci glykoproteinového komplexu GPIIb/IIIa, čímž je inhibována agregace destiček. Protože vazba je ireverzibilní, ovlivňuje destičky po celou délku jejich života (přibližně 7-10 dní) a k obnově normální agregační funkce dochází se stejnou rychlostí, s jakou probíhá tvorba nových destiček. Agregace destiček, navozená agonisty jinými, než je ADP, je rovněž inhibována zablokováním amplifikace aktivace destiček uvolněným ADP.

Vzhledem k tomu, že aktivní metabolit je tvořen enzymy CYP_{450}, z nichž některé jsou polymorfní nebo mohou být inhibovány jinými léčivými přípravky, nedochází u všech pacientů k adekvátní inhibici agregace destiček.

Farmakodynamické účinky

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

Kyselina acetylsalicylová brání agregaci krevních destiček ireverzibilní inhibicí prostaglandin-cyklooxygenázy, a tudíž inhibuje tvorbu tromboxanu A_2, který navozuje agregaci destiček a vazokonstrikci. Tento účinek trvá po celou dobu života krevní destičky.

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen při současném podání s nízkou dávkou aspirinu inhibuje jeho účinek na agregaci destiček. Ve studii s jednorázovou dávkou 400 mg ibuprofenu podávanou 8 h před nebo 30 min po podání aspirinu (81 mg) s rychlým uvolňováním byl pozorován snížený účinek aspirinu na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček. Nicméně, tyto údaje jsou omezené a nepředvídatelnost extrapolace dat získaných "ex vivo" do klinické praxe znamená, že nelze zaujmout jednoznačné stanovisko pro pravidelné užívání ibuprofenu a žádný klinicky významný účinek při příležitostném užití ibuprofenu není považován za pravděpodobný.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost klopidogrelu plus ASA byla hodnocena ve třech dvojitě zaslepených studiích, ve kterých bylo zahrnuto přes 61 900 pacientů: studie CURE, CLARITY a COMMIT, porovnávající klopidogrel plus ASA oproti ASA v monoterapii, přičemž byly obě léčby podávány v kombinaci s jinou standardní terapií.

Do studie CURE bylo zahrnuto 12 562 pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu), kteří se dostavili k lékaři do 24 hodin od počátku poslední epizody bolesti na hrudi nebo obtíží, které odpovídaly ischémii. Pacienti museli mít buď EKG změny odpovídající nové ischémii nebo zvýšené hodnoty srdečních enzymů nebo troponinu I nebo troponinu T minimálně na dvojnásobek horní hranice normy. Nemocní byli randomizováni do skupiny klopidogrelové (úvodní dávka 300 mg následována dávkou 75 mg/den, N=6259) plus ASA (75-325 mg jednou denně) nebo ASA v monoterapii (N=6303), (75-325 mg jednou denně) a další standardní léčba. Pacienti byli léčeni po dobu až 1 roku. Celkem 823 pacientů ve studii CURE (6,6 %) bylo léčeno současně blokátory receptorů GPIIb/IIIa. Více než 90 % pacientů bylo léčeno současně i heparinem a relativní riziko krvácení ve skupině pacientů léčených klopidogrelem plus ASA a ASA v monoterapii nebylo významně ovlivněno současnou léčbou heparinem.

Léčivý přípravek již není registrován

Primární cílový parametr [kardiovaskulární (CV) smrt, infarkt myokardu (MI) nebo cévní mozková příhoda] dosáhlo 582 (9,3 %) pacientů ve skupině léčené klopidogrelem plus ASA a 719 (11,4 %) ve skupině léčené ASA. Snížení relativního rizika (RRR) bylo ve skupině léčené klopidogrelem 20%, (95% CI 10% - 28%, p=0,00009) ve prospěch léčby klopidogrelem plus ASA [17% snížení relativního rizika při konzervativní léčbě, 29%, když pacienti podstoupili perkutánní transluminální koronární angioplastiku (PTCA) s implantací nebo bez implantace stentu, a 10%, když podstoupili aortokoronární bypass (CABG)]. V následujících časových intervalech, 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 měsíců, bylo snížení relativního rizika vzniku nové kardiovaskulární příhody (primární cílový parametr) následující: 22% (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). Po více než třech měsících léčby se prospěch z kombinované léčby klopidogrelem plus ASA již nadále nezvyšoval, zatímco riziko krvácivých komplikací přetrvávalo (viz bod 4.4).

Užívání klopidogrelu ve studii CURE bylo spojeno s nižší potřebou trombolytické terapie (RRR=43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) a inhibitorů GPIIb/IIIa (RRR=18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %).

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

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

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

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

Patnáct procent (15 %) pacientů v klopidogrelové plus ASA skupině a 21,7 % pacientů ve skupině léčené pouze ASA dosáhlo primárního cílového parametru sledování, což znamená 6,7% snížení absolutního rizika a 36% snížení relativního rizika ve prospěch klopidogrelu (95% CI: 24, 47 %;

Léčivý přípravek již není registrován

p<0,001). Tento výsledek byl dán zejména snížením výskytu uzavřené infarktové tepny. Tento prospěch byl patrný ve všech předem specifikovaných podskupinách zahrnujících rozdělení pacientů podle věku a pohlaví, lokalizace infarktu, použitého fibrinolytika a heparinu.

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

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

Pediatrická populace
Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s kombinací klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou u všech podskupin pediatrické populace v léčbě koronární aterosklerózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Biotransformace
Klopidogrel je ve velké míře metabolizován v játrech. In vitro a in vivo je klopidogrel metabolizován dvěma hlavními metabolickými cestami: jedna je zprostředkována esterázami a vede k hydrolýze na inaktivní derivát kyseliny karboxylové (85 % cirkulujících metabolitů), druhá je zprostředkována mnoha cytochromy P_{450}. Klopidogrel je nejprve metabolizován na intermediární metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následkem přeměny intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vzniká aktivní metabolit, thiolový derivát klopidogrelu. *In vitro* je tato metabolická cesta vedena přes CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 a CYP2B6. Aktivní thiolový metabolit, který byl izolován in vitro, se rychle a ireverzibilně váže na destičkové receptory, čímž inhibuje agregaci destiček.
C_{max} aktivního metabolitu po jednorázové úvodní dávce 300 mg klopidogrelu je dvakrát větší než po čtyřech dnech podávání 75 mg udržovací dávky. C_{max} je dosažena přibližně 30 až 60 minut po podání.

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

Farmakogenetika
Klopidogrel je aktivován několika polymorfními enzymy CYP_{450}. CYP2C19 se podílí na vzniku

Léčivý přípravek již není registrován

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

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

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

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

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

V TRITON-TIMI 38 a 3 kohortních studiích (Collet, Sibbig, Giusti) byl u kombinované skupiny pacientů se statutem buď středně rychlých nebo pomalých metabolizátorů vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod (úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) nebo trombózy stentu ve srovnání s rychlými metabolizátory.
V CHARISMA a v jedné kohortní studii (Simon) byl pozorován zvýšený výskyt příhod pouze u pomalých metabolizátorů ve srovnání s rychlými metabolizátory.
V CURE, CLARITY, ACTIVE-A a v jedné kohortní studii (Trenk) nebyl zjištěn zvýšený výskyt příhod na základě metabolického statutu.
Žádná z těchto analýz nebyla dostatečná pro zjištění odlišností výsledku u pomalých metabolizátorů.

Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopidogrelu není známa u těchto skupin pacientů:
Porucha funkce ledvin
Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidogrelu u jedinců s těžkou poruchou renálních funkcí

Léčivý přípravek již není registrován

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

Porucha funkce jater

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

Rasa

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

Kyselina acetylsalicylová (ASA):

Absorpce

Po absorpci je ASA obsažená v kombinaci klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové hydrolyzována na salicylovou kyselinu, jejíž vrcholová plazmatická koncentrace nastává během 1 hodiny po požití; plazmatické hladiny ASA jsou v podstatě nedetekovatelné 1,5 až 3 hodiny po požití.

Distribuce

ASA se slabě váže na plazmatické proteiny a její zjevný distribuční objem je nízký (10 l). Její metabolit, kyselina salicylová, se silně váže na plazmatické proteiny, ale její vazba je závislá na koncentraci (nelineárně). V nízkých koncentracích (< 100 mikrogramů/ml) je přibližně 90 % kyseliny salicylové vázáno na albumin. Salicylová kyselina je široce distribuována do všech tkání a tělních tekutin, včetně centrálního nervového systému, mateřského mléka a fetálních tkání.

Biotransformace a eliminace

ASA obsažená v kombinaci klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové je v plazmě rychle hydrolyzována na kyselinu salicylovou, s poločasem 0,3 až 0,4 hodiny pro dávky ASA v rozsahu 75 až 100 mg. Kyselina salicylová je primárně konjugována v játrech, kde z ní vzniká kyselina salicylurová, fenyl-glukuronid a acyl-glukuronid a řada méně významných metabolitů. Kyselina salicylová obsažená v kombinaci klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové má plazmatický poločas zhruba 2 hodiny. Metabolismus salicylátu je saturovatelný a celková tělesná clearance klesá při vysoké koncentraci v séru kvůli omezené schopnosti jater tvořit jak salicylurovou kyselinu, tak fenyl-glukuronid. Po toxických dávkách (10-20 g) se může plazmatický poločas zvýšit na více než 20 hodin. Při vysokých dávkách ASA má eliminace salicylové kyseliny kinetiku nultého řádu (tj. rychlost eliminace je konstantní ve vztahu k plazmatické koncentraci), se zjevným poločasem 6 nebo více hodin. Renální exkrece nezměněné účinné látky závisí na pH moči. Jestliže pH moči stoupne nad 6,5, zvýší se renální clearance volného salicylátu z < 5 % na > 80 %. Po terapeutických dávkách se do moči vyloučí přibližně 10 % ve formě salicylové kyseliny, 75 % jako salicylurová kyselina, 10 % jako fenyl-glukuronid a 5 % jako acyl-glukuronid kyseliny salicylové.

Na základě farmakokinetických a metabolických charakteristik obou látek jsou klinicky významné farmakokinetické interakce nepravděpodobné.

Léčivý přípravek již není registrován

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

Acetylsalicylová kyselina: Studie jednorázového podávání prokázaly, že perorální toxicita ASA je nízká. Studie toxicity při opakovaném podávání prokázaly, že hladiny až do 200 mg/kg/den jsou dobře tolerovány u potkanů; psi jsou vnímavější, pravděpodobně kvůli vysoké citlivosti vůči ulcerogenním účinkům NSAID. U ASA nebyla zjištěna genotoxicita ani klastogenicita. Ačkoliv pro ASA nebyly provedeny žádné formální studie karcinogenity, bylo prokázáno, že není nádorovým promotorem.

Údaje o reprodukční toxicitě ukazují, že ASA je pro několik druhů laboratorních zvířat teratogenní.

Při podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů u zvířat byly prokázány zvýšené pre- a post-implantační ztráty a embryofetální letalita. Kromě toho se ukázal zvýšený výskyt různých malformací včetně kardiovaskulárních u zvířat, jimž byly podávány inhibitory syntézy prostaglandinů během období organogeneze.

Léčivý přípravek již není registrován

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolóza
Krospovidon typ A
Kyselina stearová
Sodná sůl kroskarmelózy
Hydrogenovaný rostlinný olej
Natrium-lauryl-sulfát

Potah:
Hypromelóza 2910/15
Polydextróza
Oxid titaničitý (E171)
Hlinitý lak chinolinové žluti (E104)
Mastek
Maltodextrin
Střední nasycené triacylglyceroly
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.
Po prvním otevření: 30 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al +vysoušedlo - Al blistry. Velikost balení 14, 28 and 30 potahovaných tablet.
Bílé HDPE lahvičky a zelený polypropylenový (PP) dětský bezpečnostní uzávěr s vysoušedlem. Velikost balení 30 potahovaných tablet.
Bílé HDPE mnohovrstevné lahvičky a zelený polypropylenový (PP) dětský bezpečnostní uzávěr s vysoušedlem. Velikost balení 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/942/001-005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg potahované tablety

3. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě clopidogreli sulfas) a acidum acetylsalicylicum (ASA) 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna tableta obsahuje 117,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Světle růžové až růžové, oválné, potahované tablety. Tablety jsou 14,0 mm dlouhé a 6,8 mm široké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů, kteří již užívají klopidogrel i kyselinu acetylsalicylovou (ASA). Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva je kombinovaný léčivý přípravek s fixní dávkou pro pokračovací léčbu:

- Akutního koronárního syndromu bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu), včetně pacientů, kteří po perkutánní koronární intervenci podstupují implantaci stentu.
- Akutního infarktu myokardu s ST elevací u konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou léčbu.

Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a starší pacienti
Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva se užívá v jedné denní dávce 75 mg/100 mg.

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva se užívá po zahájení léčby klopidogrelem a ASA podávanými samostatně.

- *U pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevace* (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu):
  Optimální délka léčby nebyla formálně stanovena. Údaje z klinických studií hovoří pro trvání léčby do 12 měsíců, maximální účinek byl pozorován po 3 měsících (viz bod 5.1). Pokud je užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ukončeno, může být pro pacienty prospěšné pokračovat v léčbě jedním protidestičkovým léčivým přípravkem.

Léčivý přípravek již není registrován

- *U pacientů s akutním infarktem myokardu s ST elevací:*
  Léčba by měla být zahájena co nejdříve po nástupu příznaků a měla by pokračovat po dobu nejméně 4 týdnů. Přínos kombinované terapie klopidogrelem s ASA nebyl pro dobu delší než čtyři týdny v této indikaci/ v tomto souboru studován (viz bod 5.1). Pokud je užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ukončeno, může být pro pacienty prospěšné pokračovat v léčbě jedním protidestičkovým léčivým přípravkem.

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

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Pro tuto skupinu pacientů se Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin
Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4). Tito pacienti by měli přípravek Clopidogrel/ Acetylsalicylic acid Teva užívat se zvýšenou opatrností.

Porucha funkce jater
Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů se středně těžkým onemocněním jater, kteří mohou mít sklon ke krvácení, jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4). Tito pacienti by měli přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva užívat se zvýšenou opatrností.

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

4.3 Kontraindikace

Vzhledem k přítomnosti obou složek přípravku je kombinace klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové kontraindikována v případě:
- Hypersenzitivity na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažné poruchy funkce jater.
- Aktivního patologického krvácení, jako je krvácení při peptickém vředu nebo intrakraniální hemoragie.

Navíc, vzhledem k přítomnosti ASA, je přípravek rovněž kontraindikován:
- Při přecitlivělosti na nesteroidní antirevmatika (NSAID) a při syndromu astmatu, rinitidy a nosních polypů. U pacientů s preexistující mastocytózou, neboť podání acetylsalicylové kyseliny může vyvolat závažné hypersenzitivní reakce (zahrnující oběhový šok se zrudnutím, hypotenzí, tachykardií a zvracením).
- Při závažné poruše funkce ledvin.
- Ve třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krvácení a hematologické poruchy
Vzhledem k riziku krvácení a hematologických nežádoucích účinků by v případě, že se objeví během léčby podezření na krvácení, mělo být neodkladně zváženo vyšetření krevního obrazu a/nebo jiné vhodné vyšetření (viz bod 4.8). Jako duální antiagregans by měla být kombinace

Léčivý přípravek již není registrován

klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové užívána s opatrností u pacientů s možným rizikem zvýšeného krvácení po traumatu, operaci nebo v důsledku jiných patologických stavů a u pacientů užívajících jiná NSAID včetně Cox-2 inhibitorů, heparinu, inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa nebo trombolytik nebo selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Pacienti by měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví jakékoli známky krvácení včetně okultního krvácení, zvláště během prvních týdnů léčby a/nebo po invazivním kardiologickém výkonu nebo operaci. Současné podávání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť to může zvýšit intenzitu krvácení (viz bod 4.5).

Pacienti by měli před plánováním jakékoli operace nebo další farmakoterapie upozornit lékaře a zubní lékaře, že užívají přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Pokud má pacient podstoupit plánovanou operaci, je třeba zhodnotit potřebu duální antiagregační léčby a zvážit použití jednosložkového protidestičkového přípravku. Pokud pacient musí dočasně ukončit protidestičkovou léčbu, je třeba přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva vysadit 7 dní před výkonem.

Kombinace klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou prodlužuje dobu krvácivosti a měla by tedy být podávána pacientům s tendencí ke krvácení (zvláště gastrointestinálnímu a intraokulárnímu) opatrně.

Pacienty je třeba také informovat, že pokud užívají přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, mohla by zástava krvácení trvat déle než obvykle a že by měli o každém nezvyklém krvácení (místě výskytu nebo délce) informovat svého lékaře.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

V souvislosti s užíváním klopidogrelu, v některých případech po krátké expozici, byla hlášena trombotická trombocytopenická purpura (TTP). Je charakterizována trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií spojenou buď s neurologickým nálezem, renální dysfunkcí nebo horečkou. TTP je potenciálně fatální stav vyžadující neodkladnou léčbu včetně plazmaferézy.

Získaná hemofilie

V souvislosti s užíváním klopidogrelu byla hlášena získaná hemofilie. V případech, kdy je potvrzen ojedinělý výskyt prodloužení aPTT (activated Partial Thromboplastin Time) s krvácením nebo bez něj, je zapotřebí vzít v úvahu možnost získané hemofilie. Pacienty s potvrzenou diagnózou získané hemofilie má léčit specializovaný lékař a podávání kombinace klopidogrelu/kyseliny acetylsalicylové je nutné přerušit.

Recentní tranzitorní ischemická ataka nebo cévní mozková příhoda

Bylo prokázáno, že u pacientů s recentní tranzitorní ischemickou atakou nebo cévní mozkovou příhodou, kteří mají vysoké riziko rekurentní ischemické příhody, zvyšuje kombinace ASA a klopidogrelu velké krvácení. Tento poznatek by měl být brán v úvahu mimo klinické situace, kde byl přínos kombinované léčby ověřen.

Cytochrom P_{450} 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: U pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2C19, tvoří klopidogrel v doporučeném dávkování méně aktivních metabolitů a má menší vliv na funkci krevních destiček. Jsou k dispozici testy pro zjištění pacientova genotypu CYP2C19.

Vzhledem k tomu, že klopidogrel je metabolizován na aktivní metabolit částečně cestou CYP2C19, je možné očekávat, že užívání léčivých přípravků inhibujících aktivitu tohoto enzymu by se mohlo projevit snížením hladiny aktivního metabolitu klopidogrelu. Klinický význam této interakce je nejasný. Z preventivních důvodů je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP2C19 (viz bod 4.5, kde je uveden seznam inhibitorů CYP2C19, a také viz bod 5.2).

Léčivý přípravek již není registrován

Zkřížené reakce s thienopyridiny
U pacientů má být zhodnocena anamnéza přecitlivělosti na ostatní thienopyridiny (jako je klopidogrel, tiklopidin, prasugrel), protože mezi thienopyridiny byla hlášena zkřížená alergická reaktivita (viz bod 4.8). Thienopyridiny mohou vyvolat mírnou až závažnou alergickou reakci v podobě vyrážky, angioedému nebo hematologické zkřížené reakce v podobě trombocytopenie a neutropenie. U pacientů, u kterých se objevila alergická a/nebo hematologická reakce na thienopyridiny již dříve, je zvýšené riziko rozvoje stejné nebo další reakce na jiné thienopyridiny. U pacientů se známou alergií na thienopyridiny je třeba během léčby pečlivě monitorovat známky přecitlivělosti.

Opatrnost vyžadovaná kvůli ASA
- U pacientů s anamnézou astmatu nebo alergických onemocnění, protože tito pacienti mohou mít zvýšené riziko hypersenzitivních reakcí.
- U pacientů s dnou, protože nízké dávky ASA zvyšují koncentraci urátu.
- U dětí mladších 18 let, kde je možná souvislost mezi ASA a Reyovým syndromem. Reyův syndrom je velmi vzácné onemocnění, které může být fatální.

Gastrointestinální (GI)

Kombinace klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové by měla být podávána s opatrností u pacientů s anamnézou peptického vředu nebo gastroduodenálního krvácení nebo méně významných příznaků v horní části GI traktu, neboť tyto příznaky mohou souviset s přítomností vředů, což může vést ke gastrickému krvácení. GI nežádoucí účinky zahrnují bolesti břicha, pálení žáhy, nauzeu, zvracení a může se vyskytnout GI krvácení. Časté jsou méně významné GI symptomy, jako je dyspepsie, a mohou se vyskytnout kdykoli během léčby. Lékaři mají stále sledovat příznaky GI ulcerace a krvácení, dokonce i když dřívější GI symptomy nejsou přítomny. Pacienty je třeba informovat o známkách a příznacích GI nežádoucích účinků a o tom, jak postupovat, pokud se tyto účinky objeví (viz bod 4.8).

Pomocné látky

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia: současné podávání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může mít za následek zvýšenou intenzitu krvácení (viz bod 4.4). Ačkoliv podávání klopidogrelu v dávce 75 mg/den pacientům dlouhodobě léčeným warfarinem nezměnilo farmakokinetiku S-warfarinu ani INR (International Normalised Ratio), současné podávání klopidogrelu a warfarinu zvyšuje riziko krvácení, jelikož ovlivňují hemostázu nezávisle na sobě.

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

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

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

Léčivý přípravek již není registrován

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva s jinými trombolytiky nebyla formálně stanovena a mělo by být postupováno s opatrností (viz bod 4.4).

NSAID:
V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících zvýšilo současné podávání klopidogrelu a naproxenu ztráty krve okultním krvácením do gastrointestinálního traktu. Proto se současné podávání NSAID včetně Cox-2 inhibitorů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen při současném podání s nízkou dávkou aspirinu inhibuje jeho účinek na agregaci destiček. Nicméně, tyto údaje jsou omezené a nepředvídatelnost extrapolace dat získaných "ex vivo" do klinické praxe znamená, že nelze zaujmout jednoznačné stanovisko pro pravidelné užívání ibuprofenu a žádný klinicky významný účinek při příležitostném užití ibuprofenu není považován za pravděpodobný (viz bod 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Léčivý přípravek již není registrován

Jiné kombinace s ASA:
Interakce byly hlášeny při současném podávání ASA s následujícími léčivými přípravky:

Urikosurika (benzbromaron, probenecid, sulfinpyrazon):
Je doporučována opatrnost, protože ASA může inhibovat efekt urikosurik cestou kompetitivní eliminace močové kyseliny.

Metotrexát: Při současném podávání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva a metotrexátu v dávkách vyšších než 20 mg/týdně je nutná opatrnost z důvodu přítomnosti ASA, neboť ASA může inhibovat renální clearence metotrexátu, což může vést k toxicitě na kostní dřeň.

Další interakce s ASA:
Rovněž byly hlášeny interakce vyšších (protizánětlivých) dávek ASA a následujících léčivých přípravků: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), acetazolamid, antikonvulziva (fenytoin a valproová kyselina), betablokátory, diuretika a perorální antidiabetika.

Jiné interakce s klopidogrelem a ASA:
V klinických studiích kombinace klopidogrelu a ASA v udržovacích dávkách ASA nižších nebo rovných 325 mg bylo zařazeno více než 30 000 pacientů, kteří současně užívali různé léčivé přípravky včetně diuretik, betablokátorů, ACE-inhibitorů, kalciových antagonistů, hypolipidemik, koronárních vazodilatancií, antidiabetik (včetně inzulinu), antiepileptik a GPIIb/IIIa antagonistů bez průkazu klinicky závažných nežádoucích interakcí.

Kromě specifických lékových interakcí popsaných výše nebyly studie interakcí přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva a dalších léčivých přípravků běžně podávaných pacientům s aterotrombotickými onemocněními prováděny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o expozici kombinaci klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové během těhotenství. Kombinace klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou by neměla být užívána během prvních dvou trimestrů těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu klopidogrelem/ASA.

Vzhledem k přítomnosti ASA je kombinace klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou kontraindikována během třetího trimestru těhotenství.

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

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

ASA:

Nízké dávky (do 100 mg/den):
V klinických studiích se dávky do 100 mg/den, pro omezené použití v porodnictví a při speciálním sledování, jevily jako bezpečné.

Dávky 100-500 mg/den:
S užíváním dávek od 100 mg/den až do 500 mg/den není dostatek klinických zkušeností. Proto pro tento rozsah dávek platí doporučení uvedené níže pro dávky 500 mg/den a vyšší.

Dávky 500 mg/den a vyšší:
Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo vývoj embrya/plodu. Údaje z epidemiologických studií ukazují zvýšené riziko potratu a kardiálních malformací a gastroschízy po užití inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšeno z méně než 1 % až na přibližně 1,5 %. Riziko může být

Léčivý přípravek již není registrován

zvýšeno dávkou a dobou terapie. Užití inhibitorů syntézy prostaglandinů u zvířat ukázalo zvýšenou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Až do 24. týdne amenorey (5. měsíc těhotenství) může být kyselina acetylsalicylová podávána, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud je kyselina acetylsalicylová užívána ženou, která se snaží otěhotnět, nebo v období do 24. týdnu amenorey (do 5. měsíce těhotenství), měla by být dávka co nejmenší a doba užívání co nejkratší.

Od začátku šestého měsíce těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit:
-plod:

- kardiopulmonální toxicitě (s předčasným uzávěrem ductus arteriosus a plicní hypertenzí)
- renální dysfunkci, která může vyústit v selhání ledvin s oligohydroamniem

- matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, ke kterému může dojít dokonce i při velmi nízkých dávkách
- inhibici kontrakcí dělohy s výsledným zpožděním nebo prodloužením porodu.

Kojení

Není známo, zda je klopidogrel vylučován do lidského mléka.

Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopidogrelu do mateřského mléka

Je známo, že ASA je v omezeném množství vylučována do mateřského mléka.

Během léčby kombinací klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou je třeba přerušit kojení.

Fertilita

Pro kombinací klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly vliv klopidogrelu na fertilitu. Není známo, zda ASA ovlivňuje fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinace klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou nemá žádnýnebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.9 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Klopidogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti na více než 42 000 pacientech, kteří se zúčastnili klinických hodnocení, včetně více než 30 000 pacientů léčených klopidogrelem v kombinaci s ASA a více než 9000 pacientů, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku a déle. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve čtyřech hlavních studiích, ve studii CAPRIE (studie srovnávající klopidogrel v monoterapii oproti ASA) a CURE, CLARITY a COMMIT (studie srovnávající klopidogrel v kombinaci s ASA oproti monoterapii ASA) jsou uvedeny níže. Klopidogrel 75 mg/den ve studii CAPRIE byla obdobný ASA 325 mg/den, bez ohledu na věk, pohlaví a rasu. Mimo zkušeností z klinických hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny také spontánně.

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

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

Ve studii CURE byl u pacientů, u kterých bylo přerušeno podávání léčby více než pět dní před operací aortokoronárního bypassu, nedošlo při užívání klopidogrelu plus ASA k žádnému zvýšení incidence

Léčivý přípravek již není registrován

velkých krvácení během 7 dnů po operaci. U pacientů, kterým byl během pěti dnů před operací klopidogrel podáván, byl počet krvácivých příhod 9,6 % u klopidogrelu plus ASA a 6,3 % u ASA s placebem.

Ve studii CLARITY došlo k celkovému zvýšení incidence krvácení ve skupině léčené klopidogrelem plus ASA oproti skupině léčené ASA v monoterapii. Incidence závažného krvácení byla u obou skupin podobná. Toto bylo patrné ve všech podskupinách pacientů, nehledě na rozdělení podle vstupních charakteristik a typu fibrinolytické nebo heparinové terapie.

Ve studii COMMIT byl celkový počet závažných mimo-cerebrálních krvácení a počet krvácení do mozku nízký a v obou skupinách podobný.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které se vyskytly buď během klinických hodnocení, nebo byly spontánně hlášeny při užívání klopidogrelu v monoterapii, ASA v monoterapii*, nebo při užívání kombinace klopidogrelu s ASA, jsou uvedeny v tabulce níže. Jejich frekvence je definována za použití následujících pravidel:
časté (≥1/100 až, <1/10), méně časté (≥1/1 000 až, <1/100), vzácné (≥1/10000 až, <1/1000), velmi vzácné (<1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Velmi vzácné, není známo**
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, leukopenie, eozinofilie	Neutropenie včetně závažné neutropenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP), (viz bod 4.4), aplastická anémie, pancytopenie, agranulocytóza, těžká trombocytopenie, granulocytopenie, anémie, získaná hemofilie A
Poruchy imunitního systému				Anafylaktický šok*, sérová nemoc, anafylaktoidní reakce, zhoršení alergických symptomů při potravinové alergii*, zkřížená přecitlivělost na thienopyridiny (jako je tiklopidin, prasugrel), (viz bod 4.4)*,
Poruchy metabolismu a výživy				Hypoglykémie*, dna* (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy				Halucinace, zmatenost
Poruchy nervového systému		Intrakraniální krvácení		Poruchy chuti

Léčivý přípravek již není registrován

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
		(včetně úmrtí v některých případech), bolest hlavy, parestezie, závratě		
Poruchy oka		Oční krvácení (do spojivky, oka, retiny)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	Ztráta sluchu* nebo tinnitus*
Cévní poruchy	Hematomy			Závažné krvácení a krvácení z operačních ran, vaskulitida, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe			Krvácení do dýchacího traktu (hemoptýza, plicní krvácení), bronchospasmus, intersticiální pneumonie, nekardiogenní plicní edém při chronickém užívání a v kontextu hypersenzitivní reakce na kyselinu acetylsalicylovou*, eozinofilní pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální krvácení, průjem, bolesti břicha a dyspepsie	Žaludeční a duodenální vřed, gastritida, zvracení, nauzea, zácpa, flatulence	Retroperitoneální krvácení	Gastrointestinální a retroperitoneální krvácení s fatálními následky, pankreatitida, onemocnění horní části gastrointestinálního traktu (esofagitida, esofageální ulcerace,

Léčivý přípravek již není registrován

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
				perforace, erozivní gastritida, erozivní duodenitida), gastroduodenální vřed / perforace*, onemocnění dolní části gastrointestinálního traktu (vřed v tenkém (jejunum a ileum) a tlustém (kolon a rektum) střevu, kolitida a intestinální perforace)*, příznaky v horní části zažívacího traktu*, jako je gastralgie (viz bod 4.4), tyto GI reakce související s ASA mohou nebo nemusí být spojeny s krvácením a mohou se vyskytnout při jakékoli dávce acetylsalicylové kyseliny a u pacientů s varovnými příznaky nebo bez nich, či s anamnézou závažných příhod postihujících GI trakt*. Kolitida (včetně ulcerózní nebo lymfocytární kolitidy), stomatitida

Léčivý přípravek již není registrován

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
Poruchy jater a žlučových cest				Akutní jaterní selhání, poškození jater, především hepatocelulární*, hepatitida, zvýšení hodnot jaterních enzymů*, abnormální výsledky jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Podlitiny	Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)		Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme), angioedém, syndrom lékem indukované přecitlivělosti, vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erytematózní nebo exfoliativní vyrážka, urtikárie, ekzém, lichen planus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Muskuloskeletální krvácení (hemartros), artralgie, artritida, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie		Akutní porucha funkce ledvin (zejména u pacientů s preexistující poruchou funkce ledvin, srdeční

Léčivý přípravek již není registrován

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
				dekompenzací, nefritickým syndromem nebo současnou léčbou diuretiky)*, glomerulonefritida, zvýšení hladiny kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení v místě vpichu			Horečka
Vyšetření		Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet destiček		

* Údaj byl hlášen v publikovaných informacích o ASA s frekvencí "není známo".

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

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se předávkování kombinací klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou.

Klopidogrel:
Předávkování klopidogrelem může vést k prodloužení doby krvácení a následným krvácivým komplikacím. Pokud se objeví krvácení, měla by být zvážena vhodná terapie. Nebylo nalezeno žádné antidotum farmakologické aktivity klopidogrelu. Pokud je nutná urychlená úprava prodloužené doby krvácivosti, lze k potlačení účinku klopidogrelu použít transfúzi trombocytů.

ASA:
Se středně závažnou intoxikací jsou spojeny následující příznaky: závratě, bolest hlavy, tinnitus, zmatenost a gastrointestinální symptomy (nauzea, zvracení a bolest žaludku).

Při závažné intoxikaci nastávají těžké poruchy acidobazické rovnováhy. Počáteční hyperventilace vede k respirační alkalóze. Jako výsledek suprese respiračního centra nastává následně respirační acidóza. Kvůli přítomnosti salicylátů dochází také k metabolické acidóze. U dětí, kojenců a batolat je často pozorováno pouze pozdní stádium intoxikace, kdy je již obvykle dosaženo stádia acidózy.

Mohou se objevit následující příznaky: hypertermie a perspirace vedoucí k dehydrataci, neklid, křeče, halucinace a hypoglykémie. Deprese nervového systému může vést ke kómatu, kardiovaskulárnímu kolapsu a zástavě dýchání. Letální dávka kyseliny acetylsalicylové je 25-30 g. Plazmatické koncentrace salicylátu nad 300 mg/l (1,67 mmol/l) vypovídají o intoxikaci.

Léčivý přípravek již není registrován

Při akutním a chronickém předávkování kyselinou acetylsalicylovou se může vyskytnout nekardiogenní plicní edém (viz bod 4.8).

Došlo-li k požití toxické dávky, je nutná hospitalizace. U středně závažné intoxikace je možné pokusit se vyvolat zvracení; pokud se nezdaří, je indikována laváž žaludku (pokud se uskuteční do jedné hodiny po požití). Poté se podává živočišné uhlí (adsorbent) a sulfát sodný (laxativum). Je indikována alkalizace moči (250 mmol jedlé sody po 3 hodiny) za průběžného sledování pH moči. U závažné intoxikace je preferovanou léčbou hemodialýza. Ostatní příznaky intoxikace jsou léčeny symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory agregace trombocytů kromě heparinu, ATC kód: B01AC30.

Mechanismus účinku

Klopidogrel je proléčivo, jedním z jeho metabolitů je inhibitor agregace trombocytů. Klopidogrel musí být metabolizován enzymy CYP_{450}, aby se vytvořil aktivní metabolit, který inhibuje agregaci destiček. Aktivní metabolit klopidogrelu selektivně inhibuje vazbu adenosin-difosfátu (ADP) na jeho destičkový receptor P2Y12 a následně ADP-zprostředkovanou aktivaci glykoproteinového komplexu GPIIb/IIIa, čímž je inhibována agregace destiček. Protože vazba je ireverzibilní, ovlivňuje destičky po celou délku jejich života (přibližně 7-10 dní) a k obnově normální agregační funkce dochází se stejnou rychlostí, s jakou probíhá tvorba nových destiček. Agregace destiček, navozená agonisty jinými, než je ADP, je rovněž inhibována zablokováním amplifikace aktivace destiček uvolněným ADP.

Vzhledem k tomu, že aktivní metabolit je tvořen enzymy CYP_{450}, z nichž některé jsou polymorfní nebo mohou být inhibovány jinými léčivými přípravky, nedochází u všech pacientů k adekvátní inhibici agregace destiček.

Farmakodynamické účinky

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

Kyselina acetylsalicylová brání agregaci krevních destiček ireverzibilní inhibicí prostaglandin-cyklooxygenázy, a tudíž inhibuje tvorbu tromboxanu A_2, který navozuje agregaci destiček a vazokonstrikci. Tento účinek trvá po celou dobu života krevní destičky.

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen při současném podání s nízkou dávkou aspirinu inhibuje jeho účinek na agregaci destiček. Ve studii s jednorázovou dávkou 400 mg ibuprofenu podávanou 8 h před nebo 30 min po podání aspirinu (81 mg) s rychlým uvolňováním byl pozorován snížený účinek aspirinu na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček. Nicméně, tyto údaje jsou omezené a nepředvídatelnost extrapolace dat získaných "ex vivo" do klinické praxe znamená, že nelze zaujmout jednoznačné stanovisko pro pravidelné užívání ibuprofenu a žádný klinicky významný účinek při příležitostném užití ibuprofenu není považován za pravděpodobný.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost klopidogrelu plus ASA byla hodnocena ve třech dvojitě zaslepených studiích, ve kterých bylo zahrnuto přes 61 900 pacientů: studie CURE, CLARITY a COMMIT, porovnávající klopidogrel plus ASA oproti ASA v monoterapii, přičemž byly obě léčby podávány v kombinaci s jinou standardní terapií.

Léčivý přípravek již není registrován

Do studie CURE bylo zahrnuto 12 562 pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu), kteří se dostavili k lékaři do 24 hodin od počátku poslední epizody bolesti na hrudi nebo obtíží, které odpovídaly ischémii. Pacienti museli mít buď EKG změny odpovídající nové ischémii nebo zvýšené hodnoty srdečních enzymů nebo troponinu I nebo troponinu T minimálně na dvojnásobek horní hranice normy. Nemocní byli randomizováni do skupiny klopidogrelové (úvodní dávka 300 mg následována dávkou 75 mg/den, N=6259) plus ASA (75-325 mg jednou denně) nebo ASA v monoterapii (N=6303), (75-325 mg jednou denně) a další standardní léčba. Pacienti byli léčeni po dobu až 1 roku. Celkem 823 pacientů ve studii CURE (6,6 %) bylo léčeno současně blokátory receptorů GPIIb/IIIa. Více než 90 % pacientů bylo léčeno současně i heparinem a relativní riziko krvácení ve skupině pacientů léčených klopidogrelem plus ASA a ASA v monoterapii nebylo významně ovlivněno současnou léčbou heparinem.

Primární cílový parametr [kardiovaskulární (CV) smrt, infarkt myokardu (MI) nebo cévní mozková příhoda] dosáhlo 582 (9,3 %) pacientů ve skupině léčené klopidogrelem plus ASA a 719 (11,4 %) ve skupině léčené ASA. Snížení relativního rizika (RRR) bylo ve skupině léčené klopidogrelem 20%, (95% CI 10% - 28%, p=0,00009) ve prospěch léčby klopidogrelem plus ASA [17% snížení relativního rizika při konzervativní léčbě, 29%, když pacienti podstoupili perkutánní transluminální koronární angioplastiku (PTCA) s implantací nebo bez implantace stentu, a 10%, když podstoupili aortokoronární bypass (CABG)]. V následujících časových intervalech, 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 měsíců, bylo snížení relativního rizika vzniku nové kardiovaskulární příhody (primární cílový parametr) následující: 22% (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). Po více než třech měsících léčby se prospěch z kombinované léčby klopidogrelem plus ASA již nadále nezvyšoval, zatímco riziko krvácivých komplikací přetrvávalo (viz bod 4.4).

Užívání klopidogrelu ve studii CURE bylo spojeno s nižší potřebou trombolytické terapie (RRR=43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) a inhibitorů GPIIb/IIIa (RRR=18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %).

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

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

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

Studie CLARITY zahrnovala 3491 pacientů, kteří se dostavili k lékaři do 12 hodin od počátku akutního infarktu myokardu s ST elevací, u kterých byla plánována trombolytická léčba. Pacientům byl podáván klopidogrel (nárazová dávka 300 mg a následně 75 mg/den, n=1752) plus ASA nebo ASA v monoterapii (n=1739), (nárazová dávka 150-325 mg, následované 75 až 162 mg/den), fibrinolytikum a ve vhodných případech heparin. Pacienti byli sledováni 30 dní. Primárním cílovým

Léčivý přípravek již není registrován

parametrem sledování byl výskyt uzavřené infarktové tepny prokázaný koronarografií, provedenou před propuštěním nemocného, nebo úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu před provedením koronarografie. Pro ty pacienty, kterým nebyla provedena koronarografie, bylo primárním cílovým parametrem sledování úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu do 8. dne nebo do propuštění z nemocnice. V celkové populaci pacientů bylo 19,7 % žen, 29,2 % pacientů bylo ve věku 65 a více let. Celkem 99,7 % pacientů bylo léčeno fibrinolytiky (68,7 % fibrin specifickými fibrinolytiky, 31,1 % fibrin nespecifickými fibrinolytiky), 89,5 % heparinem, 78,7 % betablokátory, 54,7 % ACE inhibitory a 63 % statiny.

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

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

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

Pediatrická populace
Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s kombinací klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou u všech podskupin pediatrické populace v léčbě koronární aterosklerózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Biotransformace
Klopidogrel je ve velké míře metabolizován v játrech. In vitro a in vivo je klopidogrel metabolizován dvěma hlavními metabolickými cestami: jedna je zprostředkována esterázami a vede k hydrolýze na inaktivní derivát kyseliny karboxylové (85 % cirkulujících metabolitů), druhá je zprostředkována mnoha cytochromy P_{450}. Klopidogrel je nejprve metabolizován na intermediární metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následkem přeměny intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vzniká aktivní metabolit, thiolový derivát klopidogrelu. *In vitro* je tato metabolická cesta vedena přes CYP3A4,

Léčivý přípravek již není registrován

CYP2C19, CYP1A2 a CYP2B6. Aktivní thiolový metabolit, který byl izolován in vitro, se rychle a ireverzibilně váže na destičkové receptory, čímž inhibuje agregaci destiček.
C_{max} aktivního metabolitu po jednorázové úvodní dávce 300 mg klopidogrelu je dvakrát větší než po čtyřech dnech podávání 75 mg udržovací dávky. C_{max} je dosažena přibližně 30 až 60 minut po podání.

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

Farmakogenetika
Klopidogrel je aktivován několika polymorfními enzymy CYP_{450}. CYP2C19 se podílí na vzniku aktivního metabolitu i intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidogrelu. Farmakokinetika a protisrážlivý účinek aktivního metabolitu klopidogrelu se liší v závislosti na genotypu CYP2C19, jak bylo měřeno ex vivo stanovením agregace destiček.

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

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

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

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

V TRITON-TIMI 38 a 3 kohortních studiích (Collet, Sibbig, Giusti) byl u kombinované skupiny pacientů se statutem buď středně rychlých nebo pomalých metabolizátorů vyšší výskyt

Léčivý přípravek již není registrován

kardiovaskulárních příhod (úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) nebo trombózy stentu ve srovnání s rychlými metabolizátory.
V CHARISMA a v jedné kohortní studii (Simon) byl pozorován zvýšený výskyt příhod pouze u pomalých metabolizátorů ve srovnání s rychlými metabolizátory.
V CURE, CLARITY, ACTIVE-A a v jedné kohortní studii (Trenk) nebyl zjištěn zvýšený výskyt příhod na základě metabolického statutu.
Žádná z těchto analýz nebyla dostatečná pro zjištění odlišností výsledku u pomalých metabolizátorů.

Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopidogrelu není známa u těchto skupin pacientů:
Porucha funkce ledvin
Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidogrelu u jedinců s těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 5 -15 ml/min) byla míra inhibice ADP-indukované agregace trombocytů nižší (25%) než u zdravých jedinců, nicméně prodloužení doby krvácivosti bylo podobné jako u zdravých dobrovolníků užívajících 75 mg klopidogrelu denně. Klinická snášenlivost přípravku byla dobrá u všech pacientů.
Porucha funkce jater
Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidogrelu po dobu 10 dní u pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla inhibice ADP-indukované agregace trombocytů obdobná jako u zdravých dobrovolníků. Střední hodnota prodloužení doby krvácivosti byla v obou skupinách rovněž obdobná.
Rasa
Prevalence alel CYP2C19, která má za následek středně rychlý a pomalý metabolismus CYP2C19, se liší v závislosti na rase/etnické příslušnosti (viz Farmakogenetika). U asijské populace jsou dostupné omezené údaje pro hodnocení klinických důsledků genotypizace tohoto CYP na klinické příhody.

Kyselina acetylsalicylová (ASA):

Absorpce
Po absorpci je ASA obsažená v kombinaci klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové hydrolyzována na salicylovou kyselinu, jejíž vrcholová plazmatická koncentrace nastává během 1 hodiny po požití; plazmatické hladiny ASA jsou v podstatě nedetekovatelné 1,5 až 3 hodiny po požití.

Distribuce
ASA se slabě váže na plazmatické proteiny a její zjevný distribuční objem je nízký (10 l). Její metabolit, kyselina salicylová, se silně váže na plazmatické proteiny, ale její vazba je závislá na koncentraci (nelineárně). V nízkých koncentracích (< 100 mikrogramů/ml) je přibližně 90 % kyseliny salicylové vázáno na albumin. Salicylová kyselina je široce distribuována do všech tkání a tělních tekutin, včetně centrálního nervového systému, mateřského mléka a fetálních tkání.

Biotransformace a eliminace
ASA obsažená v kombinaci klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové je v plazmě rychle hydrolyzována na kyselinu salicylovou, s poločasem 0,3 až 0,4 hodiny pro dávky ASA v rozsahu 75 až 100 mg. Kyselina salicylová je primárně konjugována v játrech, kde z ní vzniká kyselina salicylurová, fenyl-glukuronid a acyl-glukuronid a řada méně významných metabolitů. Kyselina salicylová obsažená v kombinaci klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové má plazmatický poločas zhruba 2 hodiny. Metabolismus salicylátu je saturovatelný a celková tělesná clearance klesá při vysoké koncentraci v séru kvůli omezené schopnosti jater tvořit jak salicylurovou kyselinu, tak fenyl-glukuronid. Po toxických dávkách (10-20 g) se může plazmatický poločas zvýšit na více než 20 hodin. Při vysokých dávkách ASA má eliminace salicylové kyseliny kinetiku nultého řádu (tj. rychlost eliminace je konstantní ve vztahu k plazmatické koncentraci), se zjevným poločasem 6 nebo více hodin. Renální exkrece nezměněné účinné látky závisí na pH moči. Jestliže pH moči stoupne nad 6,5, zvýší se renální clearance volného salicylátu z < 5 % na > 80 %. Po terapeutických dávkách se do moči vyloučí přibližně 10 % ve formě salicylové kyseliny, 75 % jako salicylurová kyselina, 10 % jako fenyl-glukuronid a 5 % jako acyl-glukuronid kyseliny salicylové.
Na základě farmakokinetických a metabolických charakteristik obou látek jsou klinicky významné farmakokinetické interakce nepravděpodobné.

Léčivý přípravek již není registrován

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

Acetylsalicylová kyselina: Studie jednorázového podávání prokázaly, že perorální toxicita ASA je nízká. Studie toxicity při opakovaném podávání prokázaly, že hladiny až do 200 mg/kg/den jsou dobře tolerovány u potkanů; psi jsou vnímavější, pravděpodobně kvůli vysoké citlivosti vůči ulcerogenním účinkům NSAID. U ASA nebyla zjištěna genotoxicita ani klastogenicita. Ačkoliv pro ASA nebyly provedeny žádné formální studie karcinogenity, bylo prokázáno, že není nádorovým promotorem.

Údaje o reprodukční toxicitě ukazují, že ASA je pro několik druhů laboratorních zvířat teratogenní.

Při podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů u zvířat byly prokázány zvýšené pre- a post-implantační ztráty a embryofetální letalita. Kromě toho se ukázal zvýšený výskyt různých malformací včetně kardiovaskulárních u zvířat, jimž byly podávány inhibitory syntézy prostaglandinů během období organogeneze.

Léčivý přípravek již není registrován

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolóza
Krospovidon typ A
Kyselina stearová
Sodná sůl kroskarmelózy
Hydrogenovaný rostlinný olej
Natrium-lauryl-sulfát

Potah:

Hypromelóza 2910/15
Polydextróza

Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Maltodextrin
Střední nasycené triacylglyceroly
Žlutý oxid železitý (E172)
Karmín (E120)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.
Po prvním otevření: 30 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al +vysoušedlo--/Al blistry. Velikost balení 10, 14, 28, 30, 50, 90 a 100 potahovaných tablet.
Bílé HDPE lahvičky a zelený polypropylenový (PP) dětský bezpečnostní uzávěr s vysoušedlem. Velikost balení 30 potahovaných tablet.
Bílé HDPE mnohovrstevné lahvičky a zelený polypropylenový (PP) uzávěr s dětskou pojistkou a vysoušedlem. Velikost balení 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/942/006-014

10. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

11. DATUM REVIZE TEXTU

Léčivý přípravek již není registrován

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

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Německo

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Chorvatsko

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -
747 70,
Česká republika

TEVA UK Limited
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE,
EAST SUSSEX,BN22 9AG,
Velká Británie

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80.
31-546, Krakow
Polsko

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Maďarsko

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

Léčivý přípravek již není registrován

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie

(seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg potahované tablety
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě clopidogreli sulfas) a acidum acetylsalicylicum (ASA) 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Léčivý přípravek již není registrován

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/942/001-003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg potahované tablety
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro lahvičky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg potahované tablety
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě clopidogreli sulfas) a acidum acetylsalicylicum (ASA) 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření lahvičky použijte do 30 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Léčivý přípravek již není registrován

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/942/004-005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg potahované tablety
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě clopidogreli sulfas) a acidum acetylsalicylicum (ASA) 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření lahvičky použijte do 30 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/942/004-005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg potahované tablety
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě clopidogreli sulfas) a acidum acetylsalicylicum (ASA) 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Léčivý přípravek již není registrován

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/942/006-012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg potahované tablety
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro lahvičky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg potahované tablety
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě clopidogreli sulfas) a acidum acetylsalicylicum (ASA) 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření lahvičky použijte do 30 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Léčivý přípravek již není registrován

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/942/013-014

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg potahované tablety
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě clopidogreli sulfas) a acidum acetylsalicylicum (ASA) 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření lahvičky použijte do 30 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

Léčivý přípravek již není registrován

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/942/013-014

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg potahované tablety
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva a k čemu se používá

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva obsahuje klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovou (ASA) a patří do skupiny léků zvaných protidestičková léčiva. Krevní destičky jsou velmi malá tělíska v krvi, která se při srážení krve shlukují. Protidestičkové léky brání v některých typech krevních cév (zvaných artérie; tepny) tomuto shlukování, a snižují tak možnost vzniku krevní sraženiny (procesu, který se nazývá aterotrombóza).

Dospělí pacienti užívají přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva k prevenci vzniku krevních sraženin tvořících se ve zkornatělých tepnách, které mohou vést k aterotrombotickým příhodám (jako např. cévní mozková příhoda, srdeční infarkt nebo úmrtí).

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva Vám byl předepsán namísto dvou jednotlivých léků, kterými jsou klopidogrel a ASA, aby napomohl prevenci vzniku krevních sraženin, protože jste prodělal(a) tzv. "nestabilní anginu pectoris" nebo "infarkt myokardu" (srdeční infarkt), které se projevily jako závažná bolest na hrudi. V rámci léčby tohoto onemocnění Vám možná byl do uzavřené nebo zúžené tepny umístěn stent (výztuž), aby se obnovil plynulý tok krve.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva užívat

Neužívejte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- Pokud jste alergický(á) na klopidogrel, kyselinu acetylsalicylovou (ASA) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže jste alergický(á) na jiné přípravky zvané nesteroidní antirevmatika, která se obvykle používají k léčbě bolesti a/nebo zánětlivých onemocnění svalů nebo kloubů.
- Pokud máte onemocnění, které zahrnuje kombinaci astmatu, vodnaté rýmy a polypů (typ výrůstků v nosní dutině).
- Pokud trpíte onemocněním, které je aktuálně doprovázeno krvácením, např. žaludeční vřed nebo krvácení do mozku.
- Pokud trpíte závažným onemocněním jater.

Léčivý přípravek již není registrován

- Pokud trpíte závažným onemocněním ledvin.
- Pokud jste ve třetím trimestru těhotenství

Upozornění a opatření

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

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

Pokud užíváte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Měl(a) byste informovat svého lékaře:
  - v případě plánované operace (včetně zubního zákroku).
  - pokud se u Vás objeví jakékoli bolesti žaludku nebo břicha nebo krvácení do žaludku nebo střev (červená nebo černá stolice).
- **Informujte okamžitě svého lékaře**, pokud se u Vás objeví změny zdravotního stavu (tzv. trombotická trombocytopenická purpura, neboli TTP), které zahrnují příznaky, jako je horečka nebo podkožní podlitiny, které mohou vypadat jako červené drobné tečky současně s nebo bez nevysvětlitelné výrazné únavy, zmatenosti, žloutnutí kůže nebo očí (žloutenka), (viz bod 4 "Možné nežádoucí účinky").
- Pokud se říznete nebo jinak zraníte, může zástava krvácení trvat déle. To souvisí s mechanismem účinku tohoto léku, který zabraňuje tvorbě krevních sraženin. V případě lehkého poranění, jako třeba říznutí, poranění při holení, se obvykle není třeba obávat. Přesto, pokud jste svým krvácením znepokojen(a), měl(a) byste **ihned kontaktovat svého lékaře** (viz bod 4 "Možné nežádoucí účinky").
- Váš lékař může provést krevní testy.

Děti a dospívající

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva není určen pro děti nebo dospívající mladší 18 let. Existuje možná souvislost mezi kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a tzv. Reyovým syndromem při podávání přípravků obsahujících ASA dětem nebo dospívajícím s virovou infekcí. Reyův syndrom je velmi vzácné onemocnění, které může být smrtelné.

Další léčivé přípravky a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Některé další léčivé přípravky mohou ovlivnit užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, a naopak.

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

Letový přípravek již není registrován

- perorální antikoagulancia (např. warfarin), léčivé přípravky používané ke snížení krevní srážlivosti,
- ASA nebo jiné nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky obvykle používané k léčbě bolestivých a/nebo zánětlivých stavů svalů nebo kloubů,
- heparin, nebo jakýkoliv další injekčně podávaný léčivý přípravek používaný ke snížení krevní srážlivosti,
- omeprazol, esomeprazol nebo cimetidin, léčivé přípravky používané k léčbě žaludečních obtíží,
- metotrexát, léčivý přípravek užívaný k léčbě závažných onemocnění kloubů (revmatoidní artritida) nebo kůže (psoriáza - lupénka),
- probenecid, benzbromaron nebo sulfinpyrazon, léčivé přípravky k léčbě dny,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacin nebo chloramfenikol, léčivé přípravky k léčbě bakteriálních nebo plísňových infekcí,
- fluoxetin, fluvoxamin nebo moklobemid, léčivé přípravky k léčbě deprese,
- karbamazepin nebo oxkarbazepin, léčivé přípravky k léčbě určitých forem epilepsie,
- tiklopidin, jiný protidestičkový lék.

Pokud užíváte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, **přestaňte** užívat jiný klopidogrel.

Příležitostné užití ASA (ne více než 1000 mg kdykoli během 24 hodin) by většinou nemělo způsobit potíže, ale dlouhodobé užívání ASA za jiných podmínek byste měl(a) konzultovat s Vaším lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Neužívejte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ve třetím trimestru těhotenství.
Je vhodnější neužívat tento léčivý přípravek během prvního a druhého trimestru těhotenství.

Pokud jste těhotná nebo máte podezření, že můžete být těhotná, měla byste o tom, než začnete přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva užívat, říci svému lékaři nebo lékárníkovi. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, **ihned o tom informujte svého lékaře**, neboť se užívání klopidogrelu během těhotenství nedoporučuje.

Pokud užíváte tento léčivý přípravek, **neměla** byste kojit.
Pokud kojíte nebo kojení plánujete, informujte lékaře, že užíváte tento léčivý přípravek.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva by neměl ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva obsahuje laktózu.
Pokud Vám bylo Vaším lékařem sděleno, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktózy), kontaktujte svého lékaře, než začnete tento přípravek užívat.

3. Jak se Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva užívá

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

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva denně. Tablety se užívají perorálně (ústy), zapíjejí sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

Měl(a) byste užívat tento přípravek každý den ve stejnou dobu.

Podle Vašeho onemocnění lékař stanoví dobu, po kterou budete potřebovat léčbu přípravkem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Pokud jste prodělal(a) srdeční příhodu, měl by Vám lék předepsat nejméně na čtyři týdny. V každém případě byste měl(a) užívat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tak dlouho, dokud Vám jej bude lékař předepisovat.

Léčivý přípravek již není registrován

Jestliže jste užil(a) více přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, než jste měl(a)
Vyhledejte neprodleně svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovostní službu v nemocnici kvůli zvýšenému riziku krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva užít
V případě, že zapomenete užít jednu dávku přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva a uvědomíte si to během 12 hodin poté, co dávku běžně užíváte, užijte opomenutou tabletu ihned a další tabletu užijte v obvyklou dobu.

V případě, že si vzpomenete později než 12 hodin poté, co jste měl(a) dávku užít, užijte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
Nepřerušujte léčbu, pokud Vám to lékař nedoporučí. Před ukončením užívání kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.
Pokud Vám lékař řekl, abyste dočasně přerušil(a) léčbu, zeptejte se lékaře, kdy máte tento přípravek opět začít užívat.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví:

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

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

Pokud během užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva zaznamenáte prodloužení doby krvácení

Pokud se říznete nebo zraníte, zástava krvácení může trvat déle než obvykle. Toto je spojeno s působením léčiva, které zabraňuje tvorbě krevních sraženin. Při malých říznutích a úrazech, vzniklých např. při říznutí, holení, se obvykle není třeba znepokojovat. Nicméně pokud jste svým krvácením znepokojen(a), **měl(a) byste ihned kontaktovat lékaře** (viz bod 2 "Upozornění a opatření").

Ostatní nežádoucí účinky jsou:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):
průjem, bolest břicha, poruchy trávení nebo pálení žáhy.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):
bolest hlavy, žaludeční vřed, zvracení, nevolnost (pocit na zvracení), zácpa, žaludeční nebo střevní plynatost, vyrážky, svědění, závratě, pocit brnění a necitlivosti.

Léčivý přípravek již není registrován

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1000):
vertigo (závratě).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000):
Žloutenka, pálení v žaludku a/nebo v jícnu, silná bolest břicha s nebo bez bolesti v zádech; horečka; dýchací potíže někdy spojené s kašlem; celkové alergické reakce (například pocit návalu celkové horkosti s náhlou nevolností až mdlobami); otoky v ústech; puchýře na pokožce; kožní alergie; zánět dutiny ústní (stomatitida); snížení krevního tlaku; zmatenost; halucinace; bolest kloubů a svalů; změny vnímání chuti, zánět malých cév.

Nežádoucí účinky s neznámou četností (z dostupných údajů nelze frekvenci určit):
Proděravění trávicí trubice vředem (především pokud je vřed v žaludku nebo dvanáctníku), zvonění v uších, ztráta sluchu, náhlá, život ohrožující alergická reakce, onemocnění ledvin, nízká hladina cukru v krvi, dna (onemocnění kloubů, které jsou oteklé a bolestivé kvůli krystalkům kyseliny močové) a zhoršení potravinových alergií.

Kromě toho Vám může lékař zjistit změny v testech z krve nebo moči.

Hlášení nežádoucích účinků

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

Léčivý přípravek již není registrován

5. Jak Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, lahvičce a blistru za Použitelné do: nebo EXP.
Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Po prvním otevření lahvičky použijte do 30 dní.

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

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

6. Obsah balení a další informace

Co Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva obsahuje
- **Léčivými látkami** jsou clopidogrelum a acidum acetylsalicylicum.
  - Jedna tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě clopidogreli sulfas) a acidum acetylsalicylicum 75 mg.
- **Pomocnými látkami jsou**:
  - Jádro tablety: monohydrát laktózy, mikrokrystalická celulóza, hyprolóza, krospovidon typ A, kyselina stearová, sodná sůl kroskarmelózy, hydrogenovaný rostlinný olej a natrium-lauryl-sulfát

- Potah tablety: hypromelóza, polydextróza, oxid titaničitý (E171), hlinitý lak chinolinové žluti (E104), mastek, maltodextrin, střední nasycené triacylglyceroly a žlutý oxid železitý (E172)

Jak Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva vypadá a co obsahuje toto balení
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg jsou žluté, oválné, potahované tablety. Potahované tablety jsou 14,0 mm dlouhé a 6,8 mm široké.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva je balený v blistrech ve velikosti balení 14, 28 a 30 potahovaných tablet nebo je balený v lahvičkách ve velikosti balení 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobce:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Velká Británie

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Česká republika

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polsko

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Německo

Pliva Croatia Ltd

Tento přípravek již není registrován

Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Chorvatsko

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

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España
Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland
ratiopharm Oy

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Léčivý přípravek již není registrován

Sími: +358 20 180 5900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}

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

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg potahované tablety
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva a k čemu se používá

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva obsahuje klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovou (ASA) a patří do skupiny léků zvaných protidestičková léčiva. Krevní destičky jsou velmi malá tělíska v krvi, která se při srážení krve shlukují. Protidestičkové léky brání v některých typech krevních cév (zvaných artérie; tepny) tomuto shlukování, a snižují tak možnost vzniku krevní sraženiny (procesu, který se nazývá aterotrombóza).

Dospělí pacienti užívají přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva k prevenci vzniku krevních sraženin tvořících se ve zkornatělých tepnách, které mohou vést k aterotrombotickým příhodám (jako např. cévní mozková příhoda, srdeční infarkt nebo úmrtí).

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva Vám byl předepsán namísto dvou jednotlivých léků, kterými jsou klopidogrel a ASA, aby napomohl prevenci vzniku krevních sraženin, protože jste prodělal(a) tzv. "nestabilní anginu pectoris" nebo "infarkt myokardu" (srdeční infarkt), které se projevily jako závažná bolest na hrudi. V rámci léčby tohoto onemocnění Vám možná byl do uzavřené nebo zúžené tepny umístěn stent (výztuž), aby se obnovil plynulý tok krve.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva užívat

Neužívejte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- Pokud jste alergický/á na klopidogrel, kyselinu acetylsalicylovou (ASA) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže jste alergický/á na jiné přípravky zvané nesteroidní antirevmatika, která se obvykle používají k léčbě bolesti a/nebo zánětlivých onemocnění svalů nebo kloubů.
- Pokud máte onemocnění, které zahrnuje kombinaci astmatu, vodnaté rýmy a polypů (typ výrůstků v nosní dutině).
- Pokud trpíte onemocněním, které je aktuálně doprovázeno krvácením, např. žaludeční vřed nebo krvácení do mozku.
- Pokud trpíte závažným onemocněním jater.
- Pokud trpíte závažným onemocněním ledvin.
- Pokud jste ve třetím trimestru těhotenství

Léčivý přípravek již není registrován

Upozornění a opatření

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

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

Pokud užíváte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Měl(a) byste informovat svého lékaře:
  - v případě plánované operace (včetně zubního zákroku).
  - pokud se u Vás objeví jakékoli bolesti žaludku nebo břicha nebo krvácení do žaludku nebo střev (červená nebo černá stolice).
- **Informujte okamžitě svého lékaře**, pokud se u Vás objeví změny zdravotního stavu (tzv. trombotická trombocytopenická purpura, neboli TTP), které zahrnují příznaky, jako je horečka nebo podkožní podlitiny, které mohou vypadat jako červené drobné tečky současně s nebo bez nevysvětlitelné výrazné únavy, zmatenosti, žloutnutí kůže nebo očí (žloutenka), (viz bod 4 "Možné nežádoucí účinky").
- Pokud se říznete nebo jinak zraníte, může zástava krvácení trvat déle. To souvisí s mechanismem účinku tohoto léku, který zabraňuje tvorbě krevních sraženin. V případě lehkého poranění, jako třeba říznutí, poranění při holení, se obvykle není třeba obávat. Přesto, pokud jste svým krvácením znepokojen(a), měl(a) byste **ihned kontaktovat svého lékaře** (viz bod 4 "Možné nežádoucí účinky").
- Váš lékař může provést krevní testy.

Děti a dospívající

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva není určen pro děti nebo dospívající mladší 18 let. Existuje možná souvislost mezi kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a tzv. Reyovým syndromem při podávání přípravků obsahujících ASA dětem nebo dospívajícím s virovou infekcí. Reyův syndrom je velmi vzácné onemocnění, které může být smrtelné.

Další léčivé přípravky a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Některé další léčivé přípravky mohou ovlivnit užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, a naopak.

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

- perorální antikoagulancia (např. warfarin), léčivé přípravky používané ke snížení krevní srážlivosti,

Léčivý přípravek již není registrován

- ASA nebo jiné nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky obvykle používané k léčbě bolestivých a/nebo zánětlivých stavů svalů nebo kloubů,
- heparin, nebo jakýkoliv další injekčně podávaný léčivý přípravek používaný ke snížení krevní srážlivosti,
- omeprazol, esomeprazol nebo cimetidin, léčivé přípravky používané k léčbě žaludečních obtíží,
- metotrexát, léčivý přípravek užívaný k léčbě závažných onemocnění kloubů (revmatoidní artritida) nebo kůže (psoriáza-lupénka),
- probenecid, benzbromaron nebo sulfinpyrazon, léčivé přípravky léčbě dny,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacin nebo chloramfenikol, léčivé přípravky k léčbě bakteriálních nebo plísňových infekcí,
- fluoxetin, fluvoxamin nebo moklobemid, léčivé přípravky k léčbě deprese,
- karbamazepin nebo oxkarbazepin, léčivé přípravky k léčbě určitých forem epilepsie,
- tiklopidin, jiný protidestičkový lék.

Pokud užíváte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, **přestaňte** užívat jiný klopidogrel.

Příležitostné užití ASA (, ne více než 1000 mg kdykoli během 24 hodin) by většinou nemělo způsobit potíže, ale dlouhodobé užívání ASA za jiných podmínek byste měl(a) konzultovat s Vaším lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Neužívejte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ve třetím trimestru těhotenství.
Je vhodnější neužívat tento léčivý přípravek během prvního a druhého trimestru těhotenství.

Pokud jste těhotná nebo máte podezření, že můžete být těhotná, měla byste o tom, než začnete přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva užívat, říci svému lékaři nebo lékárníkovi. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, **ihned o tom informujte svého lékaře**, neboť se užívání klopidogrelu během těhotenství nedoporučuje.

Pokud užíváte tento léčivý přípravek, **neměla** byste kojit.
Pokud kojíte nebo kojení plánujete, informujte lékaře, že užíváte tento léčivý přípravek.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva by neměl ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva obsahuje laktózu.
Pokud Vám bylo Vaším lékařem sděleno, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktózy), kontaktujte svého lékaře, než začnete tento přípravek užívat.

3. Jak se Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva užívá

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

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva denně. Tablety se užívají perorálně (ústy)zapíjejí se sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

Měl(a) byste užívat tento přípravek každý den ve stejnou dobu.

Podle Vašeho onemocnění lékař stanoví dobu, po kterou budete potřebovat léčbu přípravkem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Pokud jste prodělal(a) srdeční příhodu, měl by Vám lék předepsat nejméně na čtyři týdny. V každém případě byste měl(a) užívat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tak dlouho, dokud Vám jej bude lékař předepisovat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, než jste měl(a)

Léčivý přípravek již není registrován

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

Jestliže jste zapomněl(a) Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva užít
V případě, že zapomenete užít jednu dávku přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva a uvědomíte si to během 12 hodin poté, co dávku běžně užíváte, užijte opomenutou tabletu ihned a další tabletu užijte v obvyklou dobu.

V případě, že si vzpomenete později než 12 hodin poté, co jste měl(a) dávku užít, užijte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
Nepřerušujte léčbu, pokud Vám to lékař nedoporučí. Před ukončením užívání kontaktujte svéholékaře nebo lékárníka.
Pokud Vám lékař řekl, abyste dočasně přerušil(a) léčbu, zeptejte se lékaře, kdy máte tento přípravek opět začít užívat.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví:

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

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

Pokud během užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva zaznamenáte prodloužení doby krvácení

Pokud se sami říznete nebo zraníte, zástava krvácení může trvat déle než obvykle. Toto je spojeno s působením léčiva, které zabraňuje tvorbě krevních sraženin. Při malých říznutích a úrazech, vzniklých např. při říznutí, holení, se obvykle není třeba znepokojovat. Nicméně pokud jste svým krvácením znepokojen(a), **měl(a) byste ihned kontaktovat lékaře** (viz bod 2 "Upozornění a opatření").

Ostatní nežádoucí účinky jsou:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):
průjem, bolesti břicha, poruchy trávení nebo pálení žáhy.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):
bolest hlavy, žaludeční vřed, zvracení, nevolnost (pocit na zvracení), zácpa, žaludeční nebo střevní plynatost, vyrážky, svědění, závratě, pocit brnění a necitlivosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1000):
vertigo (závratě).

Léčivý přípravek již není registrován

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000):
Žloutenka, pálení v žaludku a/nebo v jícnu, silná bolest břicha s nebo bez bolesti v zádech; horečka; dýchací potíže někdy spojené s kašlem; celkové alergické reakce (například pocit návalu celkové horkosti s náhlou nevolností až mdlobami); otoky v ústech; puchýře na pokožce; kožní alergie; zánět dutiny ústní (stomatitida); snížení krevního tlaku; zmatenost; halucinace; bolest kloubů a svalů; změny vnímání chuti, zánět malých cév.

Nežádoucí účinky s neznámou četností (z dostupných údajů nelze frekvenci určit):
Proděravění trávicí trubice vředem (především pokud je vřed v žaludku nebo dvanáctníku), zvonění v uších, ztráta sluchu, náhlá, život ohrožující alergická reakce, onemocnění ledvin, nízká hladina cukru v krvi, dna (onemocnění kloubů, které jsou oteklé a bolestivé kvůli krystalkům kyseliny močové) a zhoršení potravinových alergií.

Kromě toho Vám může lékař zjistit změny v testech z krve nebo moči.

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, lahvičce a blistru za použitelné do : nebo EXP.
Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Po prvním otevření lahvičky použijte do 30 dní.

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

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

6. Obsah balení a další informace

Co Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva obsahuje
- **Léčivými látkami** jsou clopidogrelum a acidum acetylsalicylicum.
  - Jedna tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě clopidogreli sulfas) a acidum acetylsalicylicum 100 mg.
- **Pomocnými látkami jsou**:
  - Jádro tablety: monohydrát laktózy, mikrokrystalická celulóza, hypro lóza, krospovidon typ A, kyselina stearová, sodná sůl kroskarmelózy, hydrogenovaný rostlinnýolej a natrium-lauryl-sulfát

Léčivý přípravek již není registrován

- Potah tablety: hypromelóza, polydextróza, oxid titaničitý (E171), mastek, maltodextrin, střední nasycené triacylglyceroly, žlutý oxid železitý (E172), karmín (E120), červený oxid železitý (E172)

Jak Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva vypadá a co obsahuje toto balení
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg jsou světle růžové až růžové, oválné, potahované tablety. Potahované tablety jsou 14,0 mm dlouhé a 6,8 mm široké.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva je balený v blistrech ve velikosti balení 10, 14, 28, 30, 50, 90 a 100 potahovaných tablet.
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva je balený v lahvičkách ve velikosti balení 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobce:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Velká Británie

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Česká republika

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polsko

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Německo

Léčivý přípravek již není registrován

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Chorvatsko

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

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland
Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

Lietuva
UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Léčivý přípravek již není registrován

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}

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

Léčivý přípravek již není registrován