

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 48 mg laktózy.

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

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

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 48 mg laktózy a 0,81 mg červec Allura AC.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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

Žluté, oválné, bikonvexní, potahované tablety o rozměrech přibližně 14,5 mm × 7,4 mm s vyraženým kódem „CA2“ na jedné straně tablety a „M“ na druhé straně.

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

Růžové, oválné, bikonvexní, potahované tablety o rozměrech přibližně 14,8 mm × 7,8 mm s vyraženým kódem „CA3“ na jedné straně tablety a „M“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan je indikován k sekundární prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů, kteří již užívají klopidogrel i kyselinu acetylsalicylovou (ASA). Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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.

Pro další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a starší pacienti

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

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan se užívá v jedné denní dávce 75 mg/75 mg.

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

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan se užívá v jedné denní dávce 75 mg/100 mg.

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, fixní kombinace, se užívá po zahájení léčby klopidogrelem a ASA podávanými samostatně a nahrazuje samostatně podávaný klopidogrel a samostatně podávané ASA přípravky.

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

V případě zapomenuté dávky:

- V průběhu méně než 12 hodin po pravidelné době: pacient má užít dávku okamžitě a další dávku užije již v pravidelnou dobu.
- Po více než 12 hodinách: pacient má užít další dávku v pravidelnou dobu a dávku nezdvoujnásobovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost klopidogrelu / kyseliny acetylsalicylové u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. V této populaci se přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 mají přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan užívat se zvýšenou opatrností.

Porucha funkce jater

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů se středně závažným onemocněním jater, kteří mohou mít sklon ke krvácení, jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4). Tito pacienti mají přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan kontraindikován 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 (včetně oběhového šoku se zrudnutím, hypotenzí, tachykardií a zvracením).
- Při závažné poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- 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 má být v případě, že se objeví během léčby podezření na krvácení, neodkladně zváženo vyšetření krevního obrazu a/nebo jiné vhodné vyšetření (viz bod 4.8). Jako duální antiagregans má být přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan užíván 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 inhibitorů COX-2, heparinu, inhibitorů glykoproteinových receptorů IIb/IIIa, selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), silných induktorů CYP2C19, trombolitik nebo dalších léčivých přípravků spojených s rizikem krvácení, např. pentoxifylinu (viz bod 4.5). Pacienti mají 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 Mylan s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může zvýšit intenzitu krvácení (viz bod 4.5).

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

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan prodlužuje dobu krvácivosti a má tedy být podáván s opatrností pacientům s lézemi (zvláště gastrointestinálními a intraokulárními), kteří mají tendenci ke krvácení.

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

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) byla po užití klopidogrelu hlášena velmi vzácně, někdy po krátké expozici. Je charakterizována trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií spojenou buď s neurologickým nálezem, renální dysfunkcí, nebo horečkou. TTP je potenciálně fatální stav vyžadující neodkladnou léčbu včetně plazmaferézy.

Získaná hemofilie

Po užití klopidogrelu byla hlášena získaná hemofilie. V případech, kdy je potvrzen ojedinělý výskyt prodloužení aktivovaného parciálního trombolastinového času (aPTT) s krvácením nebo bez něj, je

zapotřebí vzít v úvahu možnost získané hemofilie. Pacienty s potvrzenou diagnózou získané hemofilie má léčit specializovaný lékař a podávání klopidogrelu je nutné ukončit.

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 závažné krvácení. Proto podávání kombinace ASA a klopidogrelu má být prováděno s opatrností mimo klinické situace, kde byl přínos kombinované léčby ověřen.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: U pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2C19, se tvoří z klopidogrelu v doporučeném dávkování méně aktivního metabolitu 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 užití léčivých přípravků inhibujících aktivitu tohoto enzymu by se mohlo projevit snížením hladiny aktivního metabolitu klopidogrelu. Klinický význam této interakce je nejasný. Z preventivních důvodů je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP2C19 (viz bod 4.5, kde je uveden seznam inhibitorů CYP2C19, a také viz bod 5.2).

Při použití léčivých přípravků indukujících aktivitu CYP2C19 lze očekávat zvýšení hladiny aktivního metabolitu klopidogrelu a může se zvýšit riziko krvácení. Z preventivních důvodů je třeba se vyhnout souběžnému používání silných induktorů CYP2C19 (viz bod 4.5).

Substráty CYP2C8

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

Zkřížená reaktivita mezi thienopyridiny

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

Opatrnost vyžadovaná kvůli ASA

- U pacientů s anamnézou astmatu nebo alergických onemocnění, protože tyto 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 Reyeovým syndromem. Reyeův syndrom je velmi vzácné onemocnění, které může být fatální.
- Tento léčivý přípravek musí být podáván pod bedlivým lékařským dohledem u pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) kvůli riziku hemolýzy (viz bod 4.8).
- Pokud je alkohol požíván spolu s ASA, může alkohol zvýšit riziko poškození gastrointestinálního traktu. Pacienti mají být obeznámeni s riziky poškození gastrointestinálního traktu a krvácení v případě současného užívání klopidogrelu a ASA s alkoholem, zejména v případě těžké nebo chronické konzumace alkoholu. (Viz bod 4.5.)

Gastrointestinální (GI)

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan má být podáván 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.)

U pacientů současně užívajících nikorandil nebo léčiva ze skupiny NSAID, zahrnující ASA a LAS, je zvýšené riziko závažných komplikací jako gastrointestinální ulcerace, perforace a krvácení (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg potahované tablety obsahuje červeně Allura AC, která může vyvolávat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky spojené s rizikem krvácení

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

Perorální antikoagulancia

Současné podávání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 z důvodu jejich nezávislých účinků na hemostázu.

Inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan má být užíván s opatrností u pacientů, kteří současně užívají inhibitory glykoproteinových receptorů 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 klopidogrem. Je možná farmakodynamická interakce mezi přípravkem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan a heparinem, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Trombolytika

Bezpečnost současného podávání klopidogrelu, fibrin specifických nebo fibrin nespecifických trombolytických látek a heparinů byla posuzována u pacientů s akutním infarktem myokardu. Incidence klinicky významného krvácení byla podobná jako při podávání trombolytických látek a heparinu současně s ASA (viz bod 4.8). Bezpečnost současného podávání klopidogrelu / kyseliny acetylsalicylové s jinými trombolytiky nebyla formálně stanovena a má 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 inhibitorů COX-2 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 nejistota týkající se extrapolace dat získaných *ex vivo* do klinické praxe znamená, že nelze zaujmout jednoznačné stanovisko pro pravidelné užívání ibuprofenu a že klinicky významný účinek při příležitostném užití ibuprofenu není považován za pravděpodobný (viz bod 5.1).

Metamizol

Účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů může být při současném podávání s metamizolem snížen. U pacientů užívajících nízké kardioprotektivní dávky kyseliny acetylsalicylové je proto zapotřebí tuto kombinaci podávat s opatrností.

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

Induktory CYP2C19

Vzhledem k tomu, že klopidogrel je metabolizován na aktivní metabolit částečně cestou CYP2C19, je možné očekávat, že podávání léčivých přípravků indukujících aktivitu tohoto enzymu by mohlo vést ke zvýšení hladiny aktivního metabolitu klopidogrelu.

Rifampicin silně indukuje CYP2C19, což má za následek zvýšení hladiny aktivního metabolitu klopidogrelu a inhibici trombocytů a může tak zejména potencovat riziko krvácení. Z preventivních důvodů je třeba se vyhnout souběžnému používání silných induktorů CYP2C19 (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP2C19

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

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

Inhibitory protonové pumpy (PPI)

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

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

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

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

Nejsou žádné důkazy, že ostatní léčivé přípravky, které snižují žaludeční kyselost, jako např. blokátory H₂- nebo antacida, interferují s antiagregační aktivitou klopidogrelu.

Zesílená antiretroviróvá terapie (ART): Pacienti s HIV léčení zesílenou antiretroviróvou terapií (ART) jsou vystaveni vysokému riziku cévních příhod.

Antiretroviróvá terapie (ART)

U pacientů infikovaných virem HIV léčených ritonavirem nebo kobicistatem potencovanou antivirovou léčbou byla prokázána významně nižší expozice aktivnímu metabolitu klopidogrelu a snížená inhibice destiček. Přestože je klinický význam těchto nálezů nejistý, vyskytly se spontánní zprávy o pacientech infikovaných virem HIV, kteří byli léčení zesíleným ART, u kterých došlo po odstranění obstrukce k novým okluzním příhodám nebo kteří prodělali trombotické příhody v režimu úvodní léčby klopidogrelem. Expozice klopidogrelu a průměrná inhibice destiček může být snížena při současném podávání ritonaviru. Proto je třeba zabránit souběžnému použití klopidogrelu se zesíleným ART.

Jiné léčivé přípravky

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

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

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

Léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2C8: bylo prokázáno, že klopidogrel zvyšuje expozici repaglinidu u zdravých dobrovolníků. *In vitro* studie prokázala, že zvýšená expozice repaglinidu je způsobena inhibicí CYP2C8 glukuronidovým metabolitem klopidogrelu. Vzhledem k riziku zvýšení plazmatických koncentrací má být klopidogrel s léčivem, která jsou primárně metabolizována CYP2C8 (např. repaglinid, paklitaxel), současně podáván se zvýšenou opatrností (viz bod 4.4).

Další souběžná léčba s ASA

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

Urikosurika (benzbromaron, probenecid, sulfpyrazon)

Je doporučována opatrnost, protože ASA může inhibovat efekt urikosurik cestou kompetitivní eliminace močové kyseliny.

Metotrexát

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

Tenofovir

Současné podávání tenofovir disoproxil fumarátu a nesteroidních antiflogistik může zvýšit riziko renálního selhání.

Kyselina valproová

Současné podávání salicylátů a kyseliny valproové může vést ke snížení vazby kyseliny valproové na proteiny a může vést k inhibici metabolismu kyseliny valproové, což má za následek zvýšení hladin celkové a volné kyseliny valproové v séru.

Varicelová vakcína

Je doporučeno, aby pacientům, kteří byli očkováni varicelovou vakcínou, nebyly po dobu 6 týdnů po tomto očkování podány salicyláty. Byly nahlášeny případy Reyeova syndromu po užití salicylátů v průběhu varicelové infekce (viz bod 4.4).

Acetazolamid

Z důvodu zvýšeného rizika metabolické acidózy je při současném podávání salicylátů a acetazolamidu doporučena zvýšená opatrnost.

Nikorandil

U pacientů současně užívajících nikorandil nebo léčiva ze skupiny NSAID, zahrnující ASA a LAS, je zvýšené riziko závažných komplikací jako gastrointestinální ulcerace, perforace a krvácení (viz bod 4.4).

Jiné interakce s ASA

Rovněž byly hlášeny interakce vyšších (protizánětlivých) dávek ASA a následujících léčivých přípravků: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), fenytoin, betablokátory, diuretika a perorální antidiabetika.

Alkohol

Pokud je alkohol požíván spolu s ASA, může alkohol zvýšit riziko poškození gastrointestinálního traktu. Pacienti mají být obeznámeni o rizicích poškození gastrointestinálního traktu a krvácení v případě současného užívání klopidogrelu a ASA s alkoholem, zejména v případě těžké nebo chronické konzumace alkoholu. (viz bod 4.4.)

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 inzulínu), antiepileptik a antagonistů GPIIb/IIIa bez průkazu klinicky závažných nežádoucích interakcí.

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

Kombinovaná léčba s opioidními agonisty, stejně jako s ostatními perorálními P2Y₁₂ inhibitory, potenciálně zpomaluje a snižuje absorpci klopidogrelu, a to pravděpodobně z důvodu zpomaleného vyprazdňování žaludku. Klinický význam není znám. U pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří vyžadují současné podávání morfinu nebo jiných opioidních agonistů, je třeba zvážit použití parenterálního antikoagulancia.

Rosuvastatin

Bylo prokázáno, že klopidogrel podaný v dávce 300 mg zvyšuje u pacientů expozici rosuvastatinu 2krát (AUC) a 1,3krát (C_{max}) a klopidogrel podaný opakovaně v dávce 75 mg zvyšuje u pacientů expozici rosuvastatinu 1,4krát (AUC) bez vlivu na C_{max}.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o expozici klopidogrelu / kyselině acetylsalicylové během těhotenství. Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan by neměl být užíván během prvních dvou trimestrů těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu klopidogrelem/ASA.

Vzhledem k přítomnosti ASA je přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan kontraindikován 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, jeví 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 gastroschisis po užití inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšeno z méně než 1 % až na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s 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 se nachází do 24. týdne 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:
 - kardiopulmonární toxicitě (s předčasným uzávěrem ductus arteriosus a plicní hypertenzí);
 - renální dysfunkci, která může vyústit v selhání ledvin s oligohydroamniotem;
- vystavit 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 mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopidogrelu do mateřského mléka. Je známo, že ASA je v omezeném množství vylučována do mateřského mléka. Během léčby přípravkem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan je třeba přerušit kojení.

Fertilita

Pro klopidogrel / kyselinu acetylsalicylovou nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly vliv klopidogrelu na fertilitu. Není známo, zda má dávka ASA v přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nemá žádný nebo má nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klopidogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti na více než 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 spontánně.

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

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

Ve studii CURE u pacientů, u kterých bylo přerušeno podávání léčby klopidogrelem plus ASA více než pět dní před operací aortokoronárního bypassu, nedošlo ke zvýšení incidence závažných krvácení během 7 dní po operaci. U pacientů, kterým byl během pěti dní před operací klopidogrel podáván, byl počet krvácivých příhod 9,6 % u klopidogrelu plus ASA a 6,3 % u placeba plus ASA.

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 mimocerebrálních 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 ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

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), selhání kostní dřeně*, aplastická anémie, pancytopenie, bicytopenie*, agranulocytóza, těžká trombocytopenie, získaná hemofilie A, granulocytopenie, anémie, hemolytická anémie u pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy* (G6PD) (viz bod 4.4)
Srdeční poruchy				Kounisův syndrom (vasospastická alergická angina / alergický infarkt myokardu) v kontextu hypersenzitivní reakce způsobené kyselinou acetylsalicylovou* nebo klopidogrel**
Poruchy imunitního systému				Anafylaktický šok*, sérová nemoc, anafylaktoidní reakce, zkřížená přecitlivělost na thienopyridiny (jako je tiklopidin, prasugrel) (viz bod 4.4)** , inzulínový autoimunitní syndrom, který může vést k těžké hypoglykémii, zejména u pacientů s podtypem HLA DRA4 (častější u japonské populace)** , zhoršení alergických symptomů při potravinové alergii*
Poruchy metabolismu a výživy				Hypoglykémie*, dna* (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy				Halucinace, zmatenost

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
Poruchy nervového systému		Intrakraniální krvácení (včetně některých fatálních případů, obzvláště u starších osob), bolest hlavy, parestezie, závratě		Poruchy chuti, ageuzie
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 (včetně Henoch-Schoenleinovy purpury*), 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

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
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 (ezofagitida, ezofageální 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 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, akutní pankreatitida v kontextu hypersenzitivní reakce způsobené kyselinou acetylsalicylovou*

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, chronická hepatitida*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Podlitiny	Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)		Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)), angioedém, syndrom lékem indukované přecitlivělosti, vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythematózní nebo exfoliativní vyrážka, kopřivka, ekzém, lichen planus, fixní výsev*
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Muskuloskeletální krvácení (hemartros), artralgie, artritida, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie		Selhání ledvin*, akutní porucha funkce ledvin (zejména u pacientů s existující poruchou funkce ledvin, srdeční 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, edém*

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
Vyšetření		Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet destiček		

* Údaj byl hlášen v publikovaných informacích o ASA s frekvencí „není známo“

** Údaje týkající se klopidogrelu s frekvencí „není známo“

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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 transfuzi trombocytů.

ASA

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

Při závažné intoxikaci nastávají vážné 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.

Předávkování fixní kombinací ASA/klopidogrel může být spojeno se zvýšeným krvácením a následnými komplikacemi krvácení v důsledku farmakologické aktivity klopidogrelu a ASA.

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. Poté je podáno živočišné uhlí (adsorbent) a sulfát sodný (laxativum). Je indikována alkalizace moči (250 mmol jedlé sody po 3 hodiny), zatímco je pH moči průběžně sledováno. U závažné intoxikace je preferovanou léčbou hemodialýza. Ostatní příznaky intoxikace jsou léčeny symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: skupina: ATC kód: Antikoagulancia, antitrombotika, antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC30.

Mechanismus účinku

Klopidoogrel je prolečivo, jedním z jeho metabolitů je inhibitor agregace trombocytů. Klopidoogrel musí být metabolizován enzymy CYP450, aby se vytvořil aktivní metabolit, který inhibuje agregaci destiček. Aktivní metabolit klopidoogrelu selektivně inhibuje vazbu adenosindifosfátu (ADP) na jeho destičkový receptor 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 agregací funkce dochází se stejnou rychlostí, s jakou probíhá tvorba nových destiček. Agregace destiček, navozená agonisty jinými než je ADP, je rovněž inhibována zablokováním amplifikace aktivace destiček uvolněným ADP.

Vzhledem k tomu, že aktivní metabolit vzniká působením enzymů CYP450, z nichž některé jsou polymorfni nebo mohou být inhibovány jinými léčivými přípravky, nedochází u všech pacientů k adekvátní inhibici agregace destiček.

Farmakodynamické účinky

Opakované dávky klopidoogrelu 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 dní po ukončení terapie.

Kyselina acetylsalicylová brání agregaci krevních destiček ireverzibilní inhibicí prostaglandinové cyklooxygenázy, a tudíž inhibuje tvorbu tromboxanu A₂, 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 podáním nebo 30 min po podání 81 mg ASA s okamžitým uvolňováním byl pozorován snížený účinek ASA 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 klinicky významný účinek při příležitostném užití ibuprofenu není považován za pravděpodobný.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost klopidoogrelu plus ASA byla vyhodnocena ve třech dvojité zaslepených studiích, ve kterých bylo zahrnuto přes 61 900 pacientů: studie CURE, CLARITY a COMMIT, porovnávající klopidoogrel 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 ischemii. Pacienti museli mít buď EKG změny odpovídající nové ischemii, nebo zvýšené hodnoty srdečních enzymů nebo troponinu I nebo troponinu T minimálně na dvojnásobek horní hranice normy. Nemocní byli randomizováni do skupiny klopidoogrelové (úvodní dávka 300 mg následována dávkou 75 mg/den, N = 6259) 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 (IM) nebo cévní mozková příhoda] dosáhlo 582 (9,3 %) pacientů ve skupině léčené klopidogrelem plus ASA a u 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 transluminární koronární angioplastiku (PTCA) s implantací nebo bez implantace stentu a 10%, když podstoupili aortokoronární bypass (CABG)]. V následujících časových intervalech 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 a 9–12 měsíců bylo snížení relativního rizika vzniku nové kardiovaskulární příhody (primární cílový parametr) následující: 22 % (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 klopidogrel plus ASA již nadále nezvyšoval, zatímco riziko krvácivých komplikací přetrvávalo (viz bod 4.4).

Užití klopidogrelu v CURE bylo spojeno s nižší potřebou podání 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 rizikovitost, diabetes mellitus, nutnost revaskularizace, věk, pohlaví atd.) byly konzistentní s výsledky primární analýzy. Zvláště údaje z post-hoc analýzy u 2172 pacientů (17 % z celkové CURE populace), kterým byl implantován stent (Stent-CURE), prokázaly, že ve srovnání s placebem bylo výrazně lepších výsledků dosaženo ve skupině s klopidogrelem: významné snížení relativního rizika (RRR) pro koprimární cílový parametr (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a CMP) dosáhlo 26,2 % a pro druhý koprimární cílový parametr (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, CMP nebo refrakterní ischemie) dosáhlo RRR 23,9 %. Bezpečnostní profil klopidogrelu v této podskupině pacientů navíc neukázal žádné zvláštní riziko. Proto jsou výsledky z této podskupiny pacientů ve shodě s celkovými výsledky studie.

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 prokázány 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 (fibrin specifickými fibrinolytiky: 68,7 %, fibrin nespecifickými fibrinolytiky: 31,1 %), 89,5 % heparinem, 78,7 % betablokátory, 54,7 % inhibitory ACE a 63 % statiny.

Patnáct procent (15 %) pacientů v klopido-grelové 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 klopido-grelu (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 2×2 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 (tj. s elevací ST, s depresí ST nebo s blokem levého Tawarova raménka). Pacientům byl podáván klopido-grel (75 mg/den, $n = 22 961$) plus ASA ($n = 22 891$) nebo ASA v monoterapii (162 mg/den) ($n = 22 891$) po dobu 28 dní nebo do propuštění z nemocnice. Dalšími primárními cílovými parametry 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.

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

Deeskalace inhibitorů P2Y₁₂ u AKS

Ve dvou randomizovaných studiích sponzorovaných zkoušejícími (ISS) – TOPIC a TROPICAL ACS – s klinickými výsledky, byl hodnocen přechod od silnějšího inhibitoru receptoru P2Y₁₂ na klopido-grel ve spojení s aspirinem po akutní fázi AKS.

Klinický přínos silnějších inhibitorů P2Y₁₂, tikagreloru a prasugrelu v pivotních studiích se vztahuje k významnému snížení recidivujících ischemických příhod (včetně akutní a subakutní trombózy stentu (ST), infarktu myokardu (MI) a urgentní revaskularizace). I když byl přínos u ischemických příhod v průběhu prvního roku konzistentní, větší snížení recidivy ischemických příhod po AKS bylo pozorováno během prvních dní po zahájení léčby. Naproti tomu *post-hoc* analýzy prokázaly statisticky významné zvýšení rizika krvácení u silnějších inhibitorů P2Y₁₂, vyskytujícího se převážně v průběhu udržovací fáze, po prvním měsíci po AKS. Studie TOPIC and TROPICAL ACS byly navrženy tak, aby zkoumaly, jak zmírnit krvácivé příhody při zachování účinnosti.

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

Tato zkoušejícím sponzorovaná, randomizovaná, otevřená studie zahrnovala pacienty s AKS vyžadujícími PCI. Pacienti užívající aspirin a silnější blokátor P2Y₁₂ a bez nežádoucího účinku po dobu jednoho měsíce byli určeni k přechodu na léčbu fixní dávkou aspirinu s klopido-grelem (de-escalated dual antiplatelet therapy (DAPT)) nebo pokračovali ve svém původním léčebném režimu (nezměněný DAPT).

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

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

s 14,9 % v nezměněné DAPT skupině ($p < 0,01$). Krvácivé příhody definované všechny jako BARC se vyskytly u 30 pacientů (9,3 %) v deeskalované DAPT skupině a u 76 pacientů (23,5 %) v nezměněné DAPT skupině ($p < 0,01$).

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

Tato randomizovaná otevřená studie zahrnovala 2610 pacientů s AKS s pozitivním biomarkerem po úspěšném PCI. Pacienti byli randomizováni, aby užívali buď prasugrel 5 nebo 10 mg/den (dny 0–14) ($n = 1306$), nebo prasugrel 5 nebo 10 mg/den (dny 0–7), a pak byli deeskalováni na klopidogrel 75 mg/den (dny 8–14) ($n = 1306$) v kombinaci s ASA (< 100 mg/den). Ve dni 14 byl proveden test funkce krevních destiček (PFT). Pouze pacienti užívající prasugrel pokračovali v léčbě 11,5 měsíce.

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

Primární cíl (kombinovaný výskyt kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu, mozkové mrtvice a stupně krvácení $BARC \geq 2$ za 12 měsíců) byl splněn průkazem non-inferiority. 95 pacientů (7 %) v řízené deeskalované skupině a 118 pacientů (9 %) v kontrolní skupině (p non-inferiorita = 0,0004) mělo příhodu. Řízená deeskalace nevyústila ani ve zvýšené kombinované riziko ischemické příhody (2,5 % v deeskalované skupině vs. 3,2 % v kontrolní skupině; p non-inferiorita = 0,0115), ani v klíčový sekundární cíl, krvácení $BARC \geq 2$ (5 % v deeskalované skupině oproti 6 % v kontrolní skupině ($p = 0,23$)). Kumulativní výskyt všech krvácivých příhod (BARC třída 1 až 5) byl 9 % (114 případů) v řízené deeskalované skupině oproti 11 % (137 případů) v kontrolní skupině ($p = 0,14$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím klopidogrel / kyselinu 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. Průměrné 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 % a z 94 %). V širokém rozmezí koncentrací není tato vazba *in vitro* satureovatelná.

Biotransformace

Klopidogrel je ve velké míře metabolizován v játrech. *In vitro* a *in vivo* je klopidogrel metabolizován dvěma hlavními metabolickými cestami: jedna je zprostředkována esterázami a vede k hydrolýze na inaktivní derivát kyseliny karboxylové (85 % cirkulujících metabolitů), druhá je zprostředkována mnoha cytochromy P450. Klopidogrel je nejprve metabolizován na intermediární metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následkem přeměny intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vzniká aktivní metabolit, thiolový derivát klopidogrelu. Aktivní metabolit je vytvářen převážně CYP2C19 za pomoci několika dalších izoenzymů CYP, včetně CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Aktivní thiolový metabolit,

který byl izolován *in vitro*, se rychle a ireverzibilně váže na destičkové receptory, čímž inhibuje agregaci destiček.

C_{max} aktivního metabolitu po jednorázové úvodní dávce 300 mg klopido­gre­lu je dvakrát větší než po čtyřech dnech podávání 75 mg udržovací dávky. C_{max} je dosažena přibližně 30 až 60 minut po podání.

Eliminace

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

Farmakogenetika

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

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

Ve zkřížené studii zahrnující 40 zdravých subjektů, přičemž v každé ze čtyř skupin metabolizátorů CYP2C19 (ultrarychlí, rychlí, středně rychlí a pomalí) bylo 10 subjektů, byly hodnoceny farmakokinetické a protisrážlivé odpovědi při podávání dávky 300 mg a následně 75 mg/den a 600 mg a následně 150 mg/den, v obou případech celkem po dobu 5 dní (ustálený stav).

Mezi ultrarychlými, rychlými a středně rychlými metabolizátory nebyly pozorovány žádné podstatné rozdíly v expozici aktivnímu metabolitu a v průměrné 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 s průměrnou hodnotou IPA (5 μ mol ADP) 24 % (24 hodin) a 37 % (den 5) protisrážlivé odpovědi sníženy ve srovnání s IPA 39 % (24 hodin) a 58 % (den 5) u rychlých metabolizátorů a 37 % (24 hodin) a 60 % (den 5) u středně rychlých metabolizátorů. V případě dávkovacího režimu 600 mg/150 mg byla u pomalých metabolizátorů expozice aktivnímu metabolitu vyšší než 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 μ mol ADP) byla snížena, přičemž IPA byla o 5,9 % resp. 21,4 % nižší než u rychlých metabolizátorů.

Vliv genotypu CYP2C19 na klinický výsledek u pacientů léčených klopido­gre­lem ještě nebyl v prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studiích hodnocen. Pro vyhodnocení jeho vlivu však byla 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), a 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 (úmrť, infarkt myokardu a mozková příhoda) nebo trombózy stentu ve srovnání s rychlymi metabolizátory.

V CHARISMA a v jedné kohortní studii (Simon) byl pozorován zvýšený výskyt příhod pouze u pomalých metabolizátorů ve srovnání s rychlymi 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 výsledků u pomalých metabolizátorů.

Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopidogrelu není známa u těchto populací:

Porucha funkce ledvin

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidogrelu u jedinců se závažnou 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 se závažnou poruchou funkce jater byla inhibice ADP-indukované agregace trombocytů obdobná jako u zdravých dobrovolníků. Průměrná 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.

Acetylsalicylová kyselina (ASA):

Absorpce

Po absorpci je ASA v přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 v přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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, fenyglukuronid a acylglukuronid a řada méně významných metabolitů. Kyselina salicylová v přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 fenyglukuronid. 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 fenylglukuronid a 5 % jako acylglukuronidy kyseliny salicylové.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Klopidogrel

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

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

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

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

Bylo zjištěno, že klopidogrel neovlivňuje fertilitu potkaních samců ani samic a není teratogenní ani u potkanů ani u králíků. U kojících potkanů způsobil klopidogrel nevýrazné zpomalení vývoje potomstva. 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 chuťnost).

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 klastrogenicita. Ačkoliv pro ASA nebyly provedeny žádné formální studie kancerogenity, bylo prokázáno, že není nádorovým promotorem.

Údaje o reprodukční toxicitě ukazují, že ASA je u několika druhů laboratorních zvířat teratogenní.

Při užití inhibitorů syntézy prostaglandinů u zvířat byly prokázány zvýšené preimplantační a postimplantační 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.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokryсталická celulóza
Laktóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Hyprolóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Mastek
Hydrogenovaný ricinový olej
Předbobtnalý škrob
Kyselina stearová
Žlutý oxid železitý (E172)

Potah tablety

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

Hypromelóza
Triacetin
Mastek
Polyvinylalkohol (částečně hydrolyzovaný)
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Glycerol-monooktanodekanoát (E422)
Natrium-lauryl-sulfát

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

Hypromelóza
Triacetin
Mastek
Polyvinylalkohol (částečně hydrolyzovaný)
Oxid titaničitý (E171)
Červeň Allura AC (E129)
Glycerol-monooktanodekanoát (E422)
Natrium-lauryl-sulfát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistry: 2 roky
Lahve: 15 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové blistry s vrstvou vysoušedla obsahující 28 nebo 30 potahovaných tablet.

Hliníkové perforované jednodávkové blistry s vrstvou vysoušedla obsahující 28 nebo 30 potahovaných tablet.

HDPE lahvičky s bílým neprůhledným polypropylenovým šroubovacím uzávěrem s hliníkovou indukční těsnicí vložkou a vysoušedlem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg potahovaných tablet

EU/1/19/1395/001 – Krabičky s 28 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech

EU/1/19/1395/002 - Krabičky s 30 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech

EU/1/19/1395/003 - Krabičky s 28x1 potahovanou tabletou v hliníkových (jednodávkových) blistrech

EU/1/19/1395/004 - Krabičky s 30x1 potahovanou tabletou v hliníkových (jednodávkových) blistrech

EU/1/19/1395/005 - Krabičky se 100 potahovanými tabletami v HDPE lahvičkách

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg potahovaných tablet

EU/1/19/1395/006 - Krabičky s 28 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech

EU/1/19/1395/007 - Krabičky s 30 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech

EU/1/19/1395/008 - Krabičky s 28x1 potahovanou tabletou v hliníkových (jednodávkových) blistrech

EU/1/19/1395/009 - Krabičky s 30x1 potahovanou tabletou v hliníkových (jednodávkových) blistrech

EU/1/19/1395/010 - Krabičky se 100 potahovanými tabletami v HDPE lahvičkách

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. ledna 2020

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>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin, 35/36
Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irsko.

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900, Maďarsko.

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny 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 (MAH) 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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Blistry

28 potahovaných tablet

30 potahovaných tablet

Jednodávkové blistry

28 × 1 potahovaná tableta

30 × 1 potahovaná tableta

Lahvičky

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Nepolykejte vysoušedlo.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1395/001 – *Krabičky s 28 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech*
EU/1/19/1395/002 - *Krabičky s 30 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech*
EU/1/19/1395/003 - *Krabičky s 28x1 potahovanou tabletou v hliníkových (jednodávkových) blistrech*
EU/1/19/1395/004 - *Krabičky s 30x1 potahovanou tabletou v hliníkových (jednodávkových) blistrech*
EU/1/19/1395/005 - *Krabičky se 100 potahovanými tabletami v HDPE lahvičkách*

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

clopidogrel/acetylsalicylic acid mylan 75 mg/75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Nepolykejte vysoušedlo.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1395/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tablety

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a barvivo červeň Allura AC.
Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Blistry

28 potahovaných tablet

30 potahovaných tablet

Jednodávkové blistry

28 × 1 potahovaná tableta

30 × 1 potahovaná tableta

Lahvičky

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Nepolykejte vysoušedlo.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1395/006 - *Krabičky s 28 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech*
EU/1/19/1395/007 - *Krabičky s 30 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech*
EU/1/19/1395/008 - *Krabičky s 28x1 potahovanou tabletou v hliníkových (jednodávkových) blistrech*
EU/1/19/1395/009 - *Krabičky s 30x1 potahovanou tabletou v hliníkových (jednodávkových) blistrech*
EU/1/19/1395/010 - *Krabičky se 100 potahovanými tabletami v HDPE lahvičkách*

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

clopidogrel/acetylsalicylic acid mylan 75 mg/100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a barvivo červeň Allura AC.
Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Nepolykejte vysoušedlo.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1395/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tablety

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg potahované tablety Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 příznaky jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

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

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 tepny) tomuto shlukování a snižují tak možnost vzniku krevní sraženiny (procesu, který se nazývá ateroskleróza).

Dospělí pacienti užívají přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan k prevenci vzniku krevních sraženin tvořících se ve zkrutelných tepnách, což může vést k aterosklerotickým příhodám (jako např. cévní mozková příhoda, srdeční infarkt nebo úmrtí).

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 projeví 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 přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan užívat

Neužívejte přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- pokud jste alergický(á) na klopidogrel, kyselinu acetylsalicylovou (ASA) nebo 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 současně 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.

Upozornění a opatření

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

- máte zvýšené riziko krvácení, např.:
 - onemocnění, při kterém je riziko vzniku vnitřního krvácení (např. žaludeční vřed).
 - krevní poruchu, při které je zvýšena pravděpodobnost vzniku vnitřního krvácení (krvácení do jakýchkoli tkání, orgánů nebo kloubů).
 - nedávné závažné zranění.
 - nedávný chirurgický zákrok (včetně zubního).
 - plánovanou operaci (včetně zubní) v příštích 7 dnech.
- pokud u Vás v uplynulých 7 dnech byla zjištěna krevní sraženina v cévách v mozku (mozková mrtvice).
- pokud trpíte onemocněním ledvin nebo jater.
- pokud jste někdy měl(a) astma nebo alergické reakce včetně alergie na jakýkoli lék používaný k léčbě Vašeho onemocnění.
- pokud máte dnu.
- pokud požíváte alkohol, protože může způsobit zvýšené riziko krvácení nebo poškození trávicího traktu.
- pokud máte stav známý jako deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) kvůli riziku zvláštní formy anémie (nízký počet červených krvinek).

Pokud užíváte přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- 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, která se projevuje horečkou a podkožními podlitinami, jež mohou vypadat jako červené drobné tečky, současně s příznaky, jako je nevysvětlitelná výrazná únava, zmatenost, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka), nebo i bez těchto příznaků (viz bod 4).
- Pokud se říznete nebo jinak zraníte, může zástava krvácení trvat déle. To souvisí s mechanismem účinku tohoto léku, který zabraňuje tvorbě krevních sraženin. V případě lehkého poranění, jako třeba říznutí, poranění při holení, se obvykle není třeba obávat. Přesto, pokud jste svým krvácením znepokojeni, měli byste ihned kontaktovat svého lékaře (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- Váš lékař může provést krevní testy.

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

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 Mylan a naopak.

Zvláště byste měli svého lékaře upozornit, pokud užíváte:

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

- perorální antikoagulancia, 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,
- tiklopidin, další protidestičkové léky,
- selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (včetně fluoxetinu či fluvoxaminu, ale i dalších těchto látek), léčivé přípravky obvykle užívané k léčbě deprese,
- rifampicin (užívaný k léčbě závažných infekcí),
- omeprazol nebo esomeprazol, léčivé přípravky používané k léčbě žaludečních obtíží,
- metotrexát, léčivý přípravek užívaný k léčbě závažných onemocnění kloubů (revmatoidní artritida) nebo kůže (psoriáza),
- acetazolamid, léčivý přípravek k léčbě glaukomu (zvýšený nitrooční tlak), epilepsie nebo na zvýšení průtoku moči,
- probenecid, benzbromaron nebo sulfinpyrazon, léčivé přípravky pro léčbu dny,
- flukonazol nebo vorikonazol, léčivé přípravky pro léčbu plísňových infekcí,
- efavirenz, tenofovir nebo jiná antiretrovirotika (léčivé přípravky používané k léčbě HIV infekcí),
- kyselina valproová, valproát nebo karbamazepin, léčivé přípravky užívané k léčbě určitých forem epilepsie,
- varicelovou vakcínu, k prevenci planých neštovic nebo pásového oparu, v průběhu 6 týdnů před užíváním přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan a v případě aktivní infekce planými neštovicemi nebo pásovým oparem (viz bod 2 „Děti a dospívající“),
- moklobemid užívaný k léčbě deprese,
- repaglinid, léčivý přípravek k léčbě diabetu,
- paklitaxel, léčivý přípravek k léčbě nádorových onemocnění,
- nikorandil, léčivý přípravek k léčbě bolesti na hrudi srdečního původu.
- opiody: pokud jste léčen(a) klopido-grelem, měl(a) byste informovat lékaře než Vám předepíše jakoukoli léčbu opiody
- rosuvastatin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu).

Pokud užíváte přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, měl(a) byste přestat užívat jiný klopido-grel.

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 se svým lékařem nebo lékárníkem.

Účinek kyseliny acetylsalicylové na shlukování krevních destiček (krevní buňky, které se shlukují a vytvářejí krevní sraženinu) může být při současném podávání s metamizolem (látka snižující bolest a horečku) snížen. Proto je zapotřebí tuto kombinaci u pacientů užívajících nízké dávky kyseliny acetylsalicylové z důvodu ochrany srdce a cév podávat s opatrností.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 Mylan užívat, říci svému lékaři nebo lékárníkovi. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, ihned o tom informujte svého lékaře, neboť se užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan během těhotenství nedoporučuje.

Pokud užíváte tento léčivý přípravek, neměla byste kojit.

Pokud kojíte nebo kojení plánujete, informujte lékaře, že užíváte tento léčivý přípravek.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg potahované tablety obsahuje barvivo červeň Allura AC

Barvivo červeň Allura AC může způsobit alergické reakce.

3. Jak se přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan užívá

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

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan denně, polknout a zapít sklenicí vody, s jídlem nebo bez jídla.

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

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

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

V případě, že zapomenete užít jednu dávku přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan a uvědomíte si to do 12 hodin od doby, kdy jste měl(a) přípravek užít, 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 přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Nepřerušujte léčbu, pokud Vám to lékař nedoporučí. Před ukončením nebo opětovným začátkem léčby kontaktujte svého lékaře.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví:

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

Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným u přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 (obzvláště u starších osob), plicích nebo do kloubů.

Pokud se vám prodlouží doba krvácení při užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

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

Ostatní nežádoucí účinky 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, zácpa, žaludeční nebo střevní plynatost, vyrážky, svědění, závratě, pocit brnění a necitlivosti.

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

Závratě, zvětšené prsní žlázy u mužů.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10000):

Žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo očí), pálení v žaludku a/nebo v jícnu (v hrdle), silná bolest břicha s bolestí v zádech nebo bez bolesti v zádech; horečka; dýchací potíže někdy spojené s kašlem; celkové alergické reakce (například pocit návalu celkové horkosti s náhlou nevolností až mdlobami); otoky v ústech; puchýře na pokožce; kožní alergie; zánět dutiny ústní (stomatitida); snížení krevního tlaku; zmatenost; halucinace; bolest kloubů a svalů; změny vnímání nebo ztráta chuti jídla, zánět malých cév.

Nežádoucí účinky s četností není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit):

Proděravění vředu, zvonění v uších, ztráta sluchu, náhlá, život ohrožující alergická reakce nebo alergická reakce včetně bolesti na hrudi nebo břicha, onemocnění ledvin, nízká hladina cukru v krvi, dna (onemocnění kloubů, které jsou oteklé a bolestivé kvůli krystalkům kyseliny močové) a zhoršení potravinových alergií, zvláštní forma anémie (nízký počet červených krvinek) (viz bod 2 „Upozornění a opatření“), otok.

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. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg potahovaná tableta

Léčivými látkami jsou clopidogrelum a acidum acetylsalicylicum. Jedna tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě hydrogensulfátu) a acidum acetylsalicylicum 75 mg.

Pomocnými látkami jsou:

- Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, laktóza (viz bod 2 „Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje laktózu“), sodná sůl kroskarmelózy, hyprolóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, hydrogenovaný ricinový olej, předbobtnalý škrob, kyselina stearová, žlutý oxid železitý (E172).
- Potah tablety: hypromelóza, triacetin, mastek, polyvinylalkohol (částečně hydrolyzovaný), oxid titaničitý (E171), glycerol-monooktanodekanoát (E422), natrium-lauryl-sulfát, žlutý oxid železitý (E172)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg potahovaná tableta

Léčivými látkami jsou clopidogrelum a acidum acetylsalicylicum. Jedna tableta obsahuje clopidogrelum 75 mg (ve formě hydrogensulfátu) a acidum acetylsalicylicum 100 mg.

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, laktóza (viz bod 2 „Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje laktózu“), sodná sůl kroskarmelózy, hyprolóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, hydrogenovaný ricinový olej, předbobtnalý škrob, kyselina stearová, žlutý oxid železitý (E172).

Potah tablety: hypromelóza, triacetin, mastek, polyvinylalkohol (částečně hydrolyzovaný), oxid titaničitý (E171), glycerol-monooktanodekanoát (E422), natrium-lauryl-sulfát, červeně Allura AC (E129) (viz bod 2 „Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje červeně Allura AC“)

Jak přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg potahované tablety jsou žluté, oválné, bikonvexní tablety s vyraženým kódem CA2 na jedné straně tablety a s písmenem M na druhé straně.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg potahované tablety jsou růžové, oválné, bikonvexní tablety s vyraženým kódem CA3 na jedné straně tablety a s písmenem M na druhé straně.

Tablety se dodávají v baleních blistrů po 28 či 30 tabletách nebo v baleních s perforovanými jednodávkovými blistry po 28 či 30 tabletách nebo v umělohmotných lahvičkách po 100 tabletách. Lahvičky obsahují vysoušedlo. Vysoušedlo se nesmí konzumovat.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

Výrobci

McDermott Laboratories Limited pod značkou Gerard Laboratories pod značkou Mylan Dublin,
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irsko.

Mylan Hungary Kft, H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Maďarsko.

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ .s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark*

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti*

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.LU.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadiipanavis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija*

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

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