

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmom obalené tablety  
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsulfátu) a 75 mg kyseliny acetylsalicylovej (ASA).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 48 mg laktózy.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsulfátu) a 100 mg kyseliny acetylsalicylovej (ASA).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 48 mg laktózy a 0,81 mg červene Allura AC.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmom obalené tablety

Žlté, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s rozmermi približne 14,5 mm x 7,4 mm s vyrazeným označením "CA2" na jednej strane tablety a "M" na druhej strane.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalené tablety

Ružové, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s rozmermi približne 14,8 mm x 7,8 mm s vyrazeným označením "CA3" na jednej strane tablety a "M" na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan je indikovaný na sekundárnu prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov, ktorí už užívali klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovú (ASA).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan je fixná kombinácia dávky liečiv pre pokračovanie liečby u pacientov:

- s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobených zavedeniu stentu po perkutánnom koronárnom zákroku;
- s akútnym infarktomyokardu s eleváciou ST segmentu u farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombolytickú liečbu.

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

*Dospelí a starší pacienti*

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmom obalené tablety

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa má užívať v jednej dávke 75 mg/75 mg denne.

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalené tablety

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa má užívať v jednej dávke 75 mg/100 mg denne.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fixná kombinácia sa používa pre pokračovanie oddelenej liečby klopidogrelom a kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a nahrádza individuálne produkty klopidogrelu a ASA.

- *U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu* (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu): Optimálna dĺžka liečby nebola formálne stanovená. Údaje získané z klinického skúšania podporujú užívanie liečiva počas 12 mesiacov a maximálny prínos bol pozorovaný v treťom mesiaci užívania (pozri časť 5.1). Ak je liečba liekom Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ukončená, pacienti môžu pokračovať v liečbe jedným antiagregačným liekom.
- *U pacientov s akútnym infarktomyokardu s eleváciou ST segmentu*: Liečba sa musí začať čo najskôr ako je to možné po vzniku príznakov a musí pokračovať najmenej štyri týždne. Prínos kombinácie klopidogrelu s ASA dlhšie ako štyri týždne nebol sledovaný v tomto nastavení (pozri časť 5.1). Ak je liečba liekom Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ukončená, pacienti môžu pokračovať v liečbe jedným antiagregačným liekom.

V prípade vynechania dávky:

- Počas nasledujúcich 12 hodín od zvyčajného času užívania dávky: pacienti majú užiť vynechanú dávku ihneď a nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase.
- Po uplynutí viac ako 12 hodín od zvyčajného času užívania dávky: pacienti majú užiť nasledujúcu dávku až vo zvyčajnom čase a neužívať dvojité dávky.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť klopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej u detí a dospievajúcich do 18 roku života nebola stanovená. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa neodporúča u tejto populácie.

### *Porucha funkcie obličiek*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3). Skúsenosti s liečbou pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 4.4). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa preto musí používať u týchto pacientov s opatnosťou.

### *Porucha funkcie pečene*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Skúsenosti s liečbou pacientov so stredne ťažkým ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu, sú obmedzené (pozri časť 4.4). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa preto musí používať u týchto pacientov s opatnosťou.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Môže byť podávaný s jedlom alebo bez jedla.

## 4.3 Kontraindikácie

Vzhľadom na to, že liek obsahuje dve zložky, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan je kontraindikovaný v týchto prípadoch:

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

Navyše je jeho použitie kontraindikované kvôli obsahu ASA u pacientov:

- Precitlivených na nesteroidné protizápalové lieky (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) a so syndrómom astmy, rinitídou a nosovými polypmi. U pacientov s už existujúcou mastocytózou, u ktorých môže použitie kyseliny acetylsalicylovej vyvolať závažné hypersenzitívne reakcie (vrátane obehového šoku so začervenaním, hypotenziou, tachykardiou a vracaním).
- So závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).
- V treťom trimestri gravidity (pozri časť 4.6).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### *Poruchy krvi a hematologické poruchy*

Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických reakcií, musí sa ihneď zväžiť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iných vhodných testov, akonáhle sa v priebehu liečby vyskytnú klinické symptómy poukazujúce na krvácanie (pozri časť 4.8). Ako duálny antiagregačný liek, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa musí podávať s opatnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch a tiež u pacientov, ktorí sú liečení inými nesteroidnými protizápalovými liekmi (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) vrátane Cox-2 inhibítorov, heparínom, inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), silnými induktormi CYP2C19, trombolitikami alebo inými liekmi spojenými s rizikom krvácania ako napr. pentoxifylín (pozri časť 4.5). U pacientov sa musia pozorne vyhľadávať akékoľvek prejavy krvácania, vrátane okultného krvácania a to najmä v prvých týždňoch liečby a/alebo po invazívnom kardiologickom alebo po chirurgickom zákroku. Súbežné užívanie lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan a perorálnych antikoagulancií sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.5).

Pacienti musia informovať lekára a zubára o užívaní lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan pred každým plánovaným chirurgickým zákrokom alebo pred tým, ako začnú užívať nový liek. Ak je plánovaný chirurgický zákrok, musí sa posúdiť potreba duálnej antiagregačnej liečby a zväžiť použitie jedného antiagregačného lieku. Ak sa u pacientov musí dočasne zastaviť antiagregačná liečba, musí sa podávanie lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 7 dní pred zákrokom prerušiť.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan predlžuje čas krvácania, preto sa musí podávať s opatnosťou pacientom s léziami a s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnemu alebo intraokulárnemu).

Pacienti musia byť taktiež upozornení, že zastavenie krvácania môže počas liečby liekom Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan trvať dlhšie ako zvyčajne a že akékoľvek nezvyčajné krvácanie (miesto alebo doba trvania) sa musí hlásiť lekárovi.

##### *Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)*

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

##### *Získaná hemofília*

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

### *Nedávny tranzitórny ischemický záchvat alebo mozgová príhoda*

U pacientov s nedávnym tranzitórnym ischemickým atakom alebo mozgovou príhodou, u ktorých je vysoké riziko opakujúcich sa ischemických príhod, preukázala kombinácia ASA a klopidogrelu nárast závažného krvácania. Z tohto dôvodu sa musí táto kombinácia podávať so zvýšenou opatrnosťou okrem tých klinických situácií, pri ktorých sa preukázal prínos kombinácie.

### *Cytochróm P450 2C19 (CYP2C19)*

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

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

Predpokladá sa, že použitie liečiv indukujúcich aktivitu CYP2C19 vedie k zvýšeniu hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu a môže zvýšiť riziko krvácania. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno indukujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.5).

### *Substráty CYP2C8*

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

### *Skrížená reaktivita medzi tienopyridínmi*

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

### *Vzhľadom na prítomnosť ASA sa vyžaduje opatrnosť*

- U pacientov s astmou alebo alergickými ťažkosťami v anamnéze, keďže u nich je zvýšené riziko reakcií z precitlivenosti.
- U pacientov s dnou, pretože nízke dávky ASA zvyšujú koncentrácie soli kyseliny močovej.
- U detí do 18 rokov je možná súvislosť medzi ASA a Reyeovým syndrómom. Reyeov syndróm je veľmi zriedkavé ochorenie, ktoré môže byť smrteľné.
- Tento liek sa musí podávať pod prísny lekársky dohľad u pacientov s nedostatkom glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) vzhľadom na riziko hemolýzy (pozri časť 4.8).
- Alkohol so súbežným užívaním ASA môže zvýšiť riziko poškodenia gastrointestinálneho traktu. Pacienti musia byť poučení o rizikách poškodenia gastrointestinálneho traktu a krvácania počas užívania klopidogrelu s ASA súbežne s alkoholom, predovšetkým ak je konzumácia alkoholu chronická alebo závažná. (pozri časť 4.5)

### *Poruchy gastrointestinálneho(GI) traktu*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa má podávať s opatrnosťou pacientom s anamnézou peptického vredu alebo gastroduodenálneho krvácania alebo s nevýraznými symptómami ochorenia horného GI traktu, ktoré môžu byť spôsobené žalúdočnými vredmi a môžu viesť k žalúdočnému krvácaniu. Môžu sa objaviť nežiaduce GI účinky, vrátane bolesti žalúdka, pálenia záhy, nauzey, vracania a GI krvácania. Časté sú tiež nevýrazné symptómy ochorenia GI traktu ako napr. dyspepsia a môžu sa objaviť kedykoľvek počas liečby. Lekári musia byť ostražití a sledovať prejavy tvorby GI vredov a krvácania, aj napriek neprítomnosti predchádzajúcich GI symptómov. Pacienti musia byť upozornení na prejavy a symptómy GI nežiaducich účinkov a na to, čo je potrebné urobiť, keď sa objavia (pozri časť 4.8).

U pacientov súbežne užívajúcich nikorandil a liečivá zo skupiny NSAID, vrátane ASA a LAS, je zvýšené riziko závažných komplikácií ako je gastrointestinálna ulcerácia, perforácia a krvácanie (pozri časť 4.5).

#### *Pomocné látky*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalené tablety obsahuje červeň Allura AC, ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### *Lieky spojené s rizikom krvácania*

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

### *Perorálne antikoagulanciá*

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

### *Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa*

Pacientom, ktorí sú liečení inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, sa musí Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

### *Heparín*

V klinickej štúdií uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch nebola počas užívania klopidogrelu potrebná úprava dávky heparínu a ani klopidogrel neovplyvňoval účinok heparínu na koaguláciu. Súbežné podávanie heparínu s klopidogrelom neovplyvňuje inhibíciu zrážania trombocytov indukovanú klopidogrelom. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi liekom Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan a heparínom, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súbežnom užívaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

### *Trombolytiká*

Bezpečnosť súbežného užívania klopidogrelu, trombolytík s fibrínovou špecificitou alebo bez nej a heparínov sa hodnotila u pacientov s akútnym infarktom myokardu. Výskyt klinicky závažného krvácania bol podobný ako pri súbežnom podávaní trombolytík, heparínu a ASA (pozri časť 4.8). Bezpečnosť pri súbežnom podávaní klopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej a iných trombolytík nebola oficiálne stanovená a má sa vykonávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

### *Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)*

V klinickej štúdií uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch zvýšilo súbežné podávanie klopidogrelu a naproxenu okultné gastrointestinálne krvácanie. Z tohto dôvodu súbežné podávanie s NSAID vrátane Cox-2 inhibítorov sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Experimentálne údaje upozorňujú, že súbežné podávanie ibuprofenu môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek. Avšak vzhľadom na obmedzenosť týchto údajov a nejasnosti týkajúce sa extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu vyplýva, že nemožno urobiť žiadne jednoznačné závery pre pravidelné užívanie ibuprofenu a žiadny klinicky významný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pre príležitostné použitie ibuprofenu (pozri časť 5.1).

### *Metamizol*

Ak je metamizol používaný súbežne s ASA, môže znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Pacientom, ktorí užívajú na ochranu srdca nízke dávky ASA, musí byť preto táto kombinácia podávaná s opatnosťou.

### *SSRI*

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

### *Iné lieky podávané súbežne s klopidogrelom*

#### *Induktory CYP2C19*

Keďže sa klopidogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré indukujú aktivitu tohto enzýmu, môže vyústiť do zvýšených hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu.

Rifampicín silno indukuje CYP2C19, výsledkom čoho je aj zvýšená hladina aktívneho metabolitu klopidogrelu aj inhibícia trombocytov, ktoré môžu viesť najmä k zvýšenému riziku krvácania. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno indukujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.4).

#### *Inhibítory CYP2C19*

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

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

#### *Inhibítory protónovej pumpy (PPI)*

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

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

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

Neexistuje dôkaz o tom, či iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako napr. H<sub>2</sub>- blokátory alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidogrelu.

Zosilnená antiretrovirálna liečba (anti-retroviral therapy, ART): HIV pacienti liečení zosilnenou antiretrovirálnou liečbou (ART), sú vystavení vysokému riziku vzniku cievnych príhod.

U HIV-infikovaných pacientov liečených s ritonavírom alebo kobicistátom zosilnenou ART bola pozorovaná signifikantne znížená inhibícia trombocytov. Hoci je klinický význam týchto zistení neistý, zaznamenali sa spontánne hlásenia HIV infikovaných pacientov, liečených ritonavírom zosilnenou ART, u ktorých sa vyskytli reoklúzne príhody po deobštrukcii alebo trpeli trombotickými príhodami počas

nasycovanej dávkovacej schémy klopidogrelom. Pri súbežnom použití klopidogrelu a ritonaviru môže byť znížená priemerná inhibícia krvných doštičiek. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu klopidogrelu so zosilnenou ART.

#### Iné lieky

Uskutočnilo sa viacero klinických štúdií, v ktorých sa klopidogrel podával súbežne s inými liekmi. Ich cieľom bolo zistiť možné farmakodynamické a farmakokinetické (PK) interakcie. Ak sa klopidogrel podával súbežne s atenololom, nifedipínom alebo s kombináciou atenolol a nifedipín, nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakodynamické interakcie.

Súbežné podávanie fenobarbitalu alebo estrogénu farmakodynamické vlastnosti klopidogrelu významne neovplyvnilo.

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

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

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

Rosuvastatín: preukázalo sa, že klopidogrel po opakovanom podávaní dávky 75 mg zvyšuje u pacientov expozíciu rosuvastatínu 1,4-násobne (AUC) bez ovplyvnenia  $C_{max}$ .

#### *Iné lieky podávané súbežne s ASA*

Pri užívaní ASA sa zaznamenali interakcie s nasledovnými liekmi:

#### Urikozuriká (benzbromarón, probenecid, sulfinpyrazón)

Vyžaduje sa opatrnosť, pretože ASA môže inhibovať účinok urikozurík prostredníctvom kompetitívnej eliminácie kyseliny močovej.

#### Metotrexát

Vzhľadom na prítomnosť ASA, metotrexát v dávkach vyšších ako 20 mg/týždenne sa má užívať s liekom Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan s opatrnosťou, pretože môže inhibovať renálny klírens metotrexátu, čo môže viesť k toxicite kostnej drene.

#### Tenofovir

Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxyľfumarátu a NSAIDs môže zvýšiť riziko renálneho zlyhania.

#### Kyselina valproová

Súbežné podávanie salicylátov a kyseliny valproovej môže viesť k zníženiu väzby kyseliny valproovej na proteíny a inhibícii metabolizmu kyseliny valproovej, čo má za následok zvýšenie sérových hladín celkovej a voľnej kyseliny valproovej.

#### Vakcína proti ovčím kiahňam

Odporúča sa, aby sa pacientom v dobe šesť týždňov po podaní vakcíny proti ovčím kiahňam nepodávali salicyláty. Po užívaní salicylátov počas infekcie vírusom ovčích kiahní sa vyskytli prípady Reyeovho syndrómu (pozri časť 4.4).

#### Acetazolamid

Pri súbežnom podávaní salicylátov s acetazolamidom sa vzhľadom na zvýšené riziko metabolickej acidózy vyžaduje opatrnosť.



## Nikorandil

U pacientov súbežne užívajúcich nikorandil a liečivá zo skupiny NSAID, vrátane ASA a LAS, je zvýšené riziko závažných komplikácií ako je gastrointestinálna ulcerácia, perforácia a krvácanie (pozri časť 4.4).

## Iné interakcie s ASA

Zároveň boli zaznamenané interakcie nasledovných liekov s vyššími (protizápalovými) dávkami ASA: inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), fenytoín, betablokátory, diuretiká a perorálne hypoglykemiká.

## Alkohol

Alkohol so súbežným užívaním ASA môže zvýšiť riziko poškodenia gastrointestinálneho traktu. Pacienti musia byť poučení o rizikách poškodenia gastrointestinálneho traktu a krvácania počas užívania klopidoogrelu s ASA súbežne s alkoholom, predovšetkým ak je konzumácia alkoholu chronická alebo závažná. (pozri časť 4.4)

## *Iné interakcie s klopidoogrelom a ASA*

Viac ako 30 000 pacientov sa zúčastnilo klinických štúdií s klopidoogrelom a ASA v udržiavacích dávkach nižších alebo rovných 325 mg a súbežne užívali rôznorodé liečivá ako napríklad diuretiká, betablokátory, ACE inhibítory, blokátory kalciových kanálov, liečivá na zníženie hladiny cholesterolu, koronárne vazodilatanciá, antidiabetiká (vrátane inzulínu), antiepileptiká a antagonisty GPIIb/IIIa bez toho, aby sa objavili klinicky významné nežiaduce interakcie.

Odhládnuv od hore uvedených informácií týkajúcich sa špecifických liekových interakcií, neboli vykonané štúdie zamerané na interakcie lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan s niektorými liekmi bežne podávanými pacientom s aterosklerotickým ochorením.

Tak ako pri iných perorálnych inhibítoroch P2Y<sub>12</sub>, súbežné podávanie opioidných agonistov môže oddialiť a znížiť absorpciu klopidoogrelu, pravdepodobne z dôvodu spomaleného vyprázdňovania žalúdka. Klinický význam nie je známy. Je potrebné zvážiť použitie parenterálneho antiagregačného lieku u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom vyžadujúcich súbežné podávanie morfinu alebo iných opioidných agonistov.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o vystavení sa účinku klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej počas gravidity. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa nemá podávať počas prvých dvoch trimestrov gravidity, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu klopidoogrelom/ASA.

Vzhľadom na prítomnosť ASA je Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity.

### Klopidoogrel:

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

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

### ASA:

Nízke dávky (do 100 mg/deň):

Klinické štúdie ukazujú, že dávky do 100 mg za deň na obmedzené použitie v pôrodníctve, ktoré vyžaduje špeciálne monitorovanie, sa javia ako bezpečné.

Dávka 100 – 500 mg/deň:

Neexistujú dostatočné klinické skúsenosti pre rozsah dávkovania od 100 mg/deň do 500 mg/deň. Preto odporúčania pre dávky 500 mg/deň a vyššie platia aj pre tento rozsah dávkovania.

Dávka 500 mg/deň a vyššia:

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo embryonálny/fetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko abortu a srdcových malformácií a gastroschíz po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % až na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou trvania liečby. U zvierat viedlo podávanie inhibítorov prostaglandínov k reprodukčnej toxicite (pozri časť 5.3). Kyselina acetylsalicylová nemá byť podávaná, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné, až do 24. týždňa amenorey (5. mesiac tehotenstva). V prípade, že sa kyselina acetylsalicylová podáva žene s plánovanou graviditou alebo do 24. týždňa amenorey (5. mesiac gravidity), dávka má byť čo najnižšia a liečba čo najkratšia.

Od začiatku 6. mesiaca gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť:

- plod:
  - kardiopulmonálnej toxicite (s predčasným uzavretím ductus arteriosus a pľúcnou hypertenziou);
  - renálnej dysfunkcii, ktorá môže viesť k zlyhaniu obličiek s oligohydramniómom;
- matku a plod na konci gravidity:
  - možnému predĺženiu doby krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach;
  - inhibícii kontrakcií maternice vedúcich k oneskorenému alebo dlhodobému pôrodu.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa klopidogrel vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie klopidogrelu do materského mlieka. Je známe, že ASA sa vylučuje v limitovanom množstve do ľudského mlieka. Počas liečby liekom Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa nemá pokračovať v dojčení.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o použití klopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej z hľadiska fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali ovplyvnenie fertility klopidogrelom. Nie je známe, či množstvo ASA obsiahnuté v lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ovplyvňuje fertilitu.

### **4.7 O vplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### *Súhrn bezpečnostného profilu*

Bezpečnosť pri užívaní klopidogrelu bola sledovaná u viac ako 42 000 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, vrátane vyše 30 000 pacientov liečených klopidogrelom plus ASA a vyše 9 000 pacientov liečených počas 1 roka alebo dlhšie. Klinicky významné nežiaduce reakcie pozorované v štyroch významnejších štúdiách, štúdia CAPRIE (štúdia porovnávajúca samotný klopidogrel a ASA) a štúdie CURE, CLARITY a COMMIT (štúdie porovnávajúce klopidogrel plus ASA a samotnú ASA) sú uvedené ďalej. V CAPRIE bola celková tolerancia klopidogrelu 75 mg/deň podobná s ASA 325 mg/deň, a to bez ohľadu na vek, pohlavie a rasu. Nežiaduce reakcie boli získané okrem klinických štúdií aj zo spontánných hlásení.

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

V CAPRIE bola incidencia akéhokoľvek krvácania u pacientov liečených klopidogrelom alebo ASA 9,3 %. Klinicky závažné krvácanie sa u pacientov pri klopidogrele vyskytlo rovnako ako pri ASA.

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

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

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

#### *Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte*

V nižšie zobrazenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie klopidogrelu samotného, ASA samotnej alebo klopidogrelu v kombinácii s ASA získané z klinických štúdií alebo zo spontánnych hlásení. Frekvencia ich výskytu je definovaná použitím nasledovných konvencií: časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé, neznáme</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia, leukopénia, eozinofília	Neutropénia, vrátane závažnej neutropénie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), zlyhanie kostnej drene*, aplastická anémia, pancytopénia, bicytopénia*, agranulocytóza, ťažká trombocytopénia, získaná hemofília A, granulocytopénia, anémia, hemolytická anémia u pacientov s nedostatkom glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD)* (pozri časť 4.4)

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé, neznáme</b>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Kounisov syndróm (vazospastická alergická angína/alergický infarkt myokardu) v súvislosti s reakciou z precitlivenosti na kyselinu acetylsalicylovú* alebo klopidogrel**
Poruchy imunitného systému				Anafylaktický šok*, sérová choroba, anafylaktoidné reakcie, skrížená hypersenzitivita medzi tienopyridínmi (napr. tiklopidín, prasugrel) (pozri časť 4.4)**, inzulínový autoimunitný syndróm, ktorý môže viesť až k závažnej hypoglykémii, hlavne u pacientov s HLA DRA4 podtypom (ktorý sa frekventovanejšie vyskytuje u japonskej populácie)**, zhoršenie príznakov alergie na potraviny*
Poruchy metabolizmu a výživy				Hypoglykémia*, dna* (pozri časť 4.4)

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé, neznáme</b>
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s fatálnym koncom, najmä u starších ľudí), bolesť hlavy, parestézia, závrat		Poruchy chute, ageúzia
Poruchy oka		Krvácanie oka (konjunktiválne, okulárne, sietnicové)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	Strata sluchu* alebo tinnitus*
Poruchy ciev	Haematóm			Závažná hemorágia, hemorágia z pooperačných rán, vaskulitída (vrátane HenochovejSchönleinovej purpury*), hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemorágia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída, nekardiogénny pľúcny edém pri dlhodobom užívaní a v súvislosti s hypersenzitívnou reakciou na kyselinu acetylsalicylovú*, eozinofilná pneumónia

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia	Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obštipácia, flatulencia	Retroperitoneálne krvácanie	Gastrointestinálne a retroperitoneálne krvácanie s fatálnym koncom, pankreatitída, ochorenia hornej časti gastrointestinálneho traktu (ezofagitída, ezofageálna ulcerácia, perforácia, erozívna gastritída, erozívna duodenitída, gastroduodenálny vred/perforácie*), ochorenia dolnej časti gastrointestinálneho traktu (vredy v tenkom [jejunum a ileum] a hrubom [kolón a rektum] čreve, kolitída a črevné perforácie)*, symptómy ochorenia horného gastrointestinálneho traktu* ako napr. gastralgia (pozri časť 4.4), tieto GI reakcie súvisiace s ASA môžu alebo nemusia byť spojené s hemorágiou a môžu sa objaviť pri akejkoľvek dávke kyseliny acetylsalicylovej a u pacientov s varovnými príznakmi alebo bez nich, či s predchádzajúcimi závažnými príhodami postihujúcimi GI trakt*. Kolitída (vrátane ulceróznej a lymfocytickej kolitídy), stomatitída, akútna pankreatitída v súvislosti s reakciou z precitlivenosti na kyselinu acetylsalicylovú*
Poruchy pečene a žlčových ciest				Akútne zlyhanie pečene, poškodenie pečene, najmä hepatocelulárne*, hepatitída, zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov*, abnormálne hodnoty pečeňových testov, chronická hepatitída*

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

\* Údaje pre ASA získané z literatúry s frekvenciou výskytu „neznámou“.

\*\* Údaje týkajúce sa klopidogrelu s frekvenciou výskytu „neznámou“.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## 4.9 Predávkovanie

### Klopidogrel

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

### ASA

Mierne predávkovanie sa prejavuje nasledovnými príznakmi: závraty, bolesti hlavy, tinnitus, stavy zmätenosti a gastrointestinálne poruchy (nauzea, vracanie a bolesti žalúdka).

Pri závažnej forme predávkovania sa vyskytuje ťažká porucha acidobázickej rovnováhy. Počiatočná hyperventilácia vedie k respiračnej alkalóze. Tlmivý účinok na dýchacie centrum následne vedie k respiračnej acidóze. Metabolická acidóza tiež vzniká v dôsledku prítomnosti salicylátov. Vzhľadom k tomu, že u detí, batoliat a dojčiat sa zvyčajne spozoruje až vyššie štádium predávkovania, obvykle už dosiahli stav acidózy.

Taktiež môžu nastať nasledujúce prípady: hypertermia a perspirácia, vedúce k dehydratácii, nepokoj, kŕče, halucinácie a hypoglykémia. Depresia nervového systému môže viesť ku kóme, kardiovaskulárnemu kolapsu a zástave dýchania. Letálna dávka kyseliny acetylsalicylovej je 25-30 g. Plazmatická koncentrácia salicylátov nad 300 mg/l (1,67 mmol/l) upozorňuje na intoxikáciu.

Predávkovanie kombináciou fixnej dávky ASA/klopidogrel môže byť spojené so zvýšeným krvácaním a ďalšími krvácajúcimi komplikáciami v dôsledku farmakologického účinku klopidogrelu a ASA.

Pri akútnom a chronickom predávkovaní kyselinou acetylsalicylovou sa môže vyskytnúť nekardiogénny pľúcny edém (pozri časť 4.8).

V prípade použitia toxickej dávky je nevyhnutná hospitalizácia. Pri miernej intoxikácii je možné vyvolať zvracanie, ak tento postup zlyhá, je indikovaný výplach žalúdka. Ďalej sa podáva aktívne uhlie (adsorbent) a síran sodný (laxatívum). Alkalizácia moču (250 mmol hydrogénuhličitanu sodného na 3 hodiny) je indikovaná počas monitorovania pH moču. Hemodialýza je prednostná liečba ťažkej intoxikácie. Liečba iných príznakov intoxikácie je symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, inhibítory agregácie trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC30.

#### Mechanizmus účinku

Klopidogrel je neaktívna forma, ktorej jeden z metabolitov je inhibítorom agregácie krvných doštičiek. Aby vznikol aktívny metabolit inhibujúci agregáciu krvných doštičiek, musí sa klopidogrel metabolizovať enzýmami CYP450. Aktívny metabolit klopidogrelu selektívne inhibuje väzbu adenosín-difosfátu (ADP) na jeho P2Y<sub>12</sub> receptory na povrchu krvných doštičiek a následnú ADP sprostredkovanú aktiváciu GPIIb/IIIa komplexu, čím inhibuje agregáciu trombocytov. Kvôli ireverzibilnej väzbe sú nechránené krvné doštičky po celú dobu svojho prežívania (približne 7-10 dní) inaktivované a normalizácia doštičkových funkcií je viazaná na rýchlosť obnovy populácie trombocytov. Agregácia krvných doštičiek indukovaná inými agonistami ako ADP je tiež inhibovaná blokovaním ADP-indukovanej amplifikácie krvných doštičiek.

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



### Farmakodynamické účinky

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

Kyselina acetylsalicylová inhibuje zrážanie doštičiek ireverzibilnou inhibíciou prostaglandínovej cyklooxygenázy, a tak inhibuje syntézu tromboxánu A<sub>2</sub>, induktora zrážania doštičiek a vazokonstrikcie. Tento účinok trvá počas života krvnej doštičky.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky aspirínu na agregáciu doštičiek, keď sa podávajú súbežne. V jednej štúdii, keď sa jednorazová dávka 400 mg ibuprofenu podala buď 8 hodín pred podaním kyseliny acetylsalicylovej na okamžité uvoľnenie (81 mg), alebo do 30 minút po jeho podaní, došlo k zníženému účinku ASA na tvorbu tromboxánu alebo k agregácii trombocytov. Avšak limitácie týchto údajov a neistoty extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu znamenajú, že žiadne jednoznačné závery nie je možné urobiť pre pravidelné užívanie ibuprofenu, a žiadny klinicky významný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pre príležitostné použitie ibuprofenu.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť klopidogrelu plus ASA sa sledovala v troch dvojito-zaslepených štúdiách zahŕňajúcich viac ako 61 900 pacientov: v štúdiách CURE, CLARITY a COMMIT sa porovnával klopidogrel plus ASA s ASA samotnou, obidva druhy liečby boli podávané v kombinácii s ďalšou štandardnou liečbou.

V štúdii CURE bolo zahrnutých 12 562 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu) a u ktorých sa prejavil v priebehu 24 hodín začiatok záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómy svedčiacie pre ischémiu. Pacienti boli zaradení buď na základe zmien EKG spôsobených novou ischémiou alebo na základe minimálne dvojnásobného vzostupu hodnôt myokardiálnych enzýmov alebo troponínu I alebo T nad horný limit. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidogrel (počiatočná dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, N=6 259) plus ASA (75-325 mg jedenkrát denne) alebo ASA samotná (N=6 303), (75-325 mg jedenkrát denne) a iné štandardné liečby. Dĺžka liečby nepresahovala jeden rok. V CURE 823 (6,6 %) pacientov dostávalo sprievodnú liečbu antagonistami receptorov GPIIb/IIIa. Viac ako 90 % pacientov dostávalo heparíny a relatívny podiel krvácania nebol pri podávaní klopidogrelu plus ASA a ASA samotnej významne ovplyvnený sprievodnou liečbou heparínmi.

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

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

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

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

Výsledky získané u populácie s rozdielnymi charakteristikami (napríklad s nestabilnou angínou pectoris alebo non-Q infarktom myokardu, pacienti s nízkym až vysokým rizikom, s diabetes, s potrebou revaskularizácie, rozdielnym vekom, pohlavím a pod.) boli zhodné s výsledkami primárnej analýzy. Najmä, údaje z post-hoc analýzy 2 172 pacientov (17 % z celkového počtu v štúdiu CURE), ktorí sa podrobili zavedeniu stentu (Stent-CURE) ukázali, že klopidogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2 % RRR (zníženie relatívneho rizika) v prospech klopidogrelu pre združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9 % RRR pre druhý združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia). Okrem toho, bezpečnostný profil klopidogrelu v tejto podskupine pacientov nevyvolal žiadne zvláštne obavy. Preto sú výsledky z tejto podskupiny v súlade s celkovými výsledkami štúdie.

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

V štúdiu CLARITY bolo zahrnutých 3 491 pacientov so začiatkom infarktu myokardu s eleváciou ST do 12 hodín a plánovaných na trombolytickú liečbu. Pacienti dostávali klopidogrel (nasycovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, n=1 752) plus ASA alebo ASA samotnú (n=1 739), (od 150 mg do 325 mg ako nasycovacia dávka, ďalej bola podávaná dávka od 75 do 162 mg/deň), fibrinolytikum a podľa vhodnosti heparín. Pacienti pokračovali v liečbe 30 dní. Primárny cieľový ukazovateľ bol výskyt kombinácie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt na angiograme pred prepustením z nemocnice alebo smrť alebo rekurentný IM pred koronárnou angiografiou. U pacientov, u ktorých sa nerobila angiografia bol primárny cieľový ukazovateľ smrť alebo rekurentný infarkt myokardu do 8. dňa alebo do prepustenia z nemocnice. Populácia pacientov zahŕňala 19,7 % žien a 29,2 % pacientov  $\geq 65$  rokov. Z celkového počtu 99,7 % pacientov dostávalo fibrinolytiká (s fibrínovou špecifitou: 68,7 %, bez fibrínovej špecifity: 31,1 %), 89,5 % heparín, 78,7 % betablokátory, 54,7 % ACE inhibítory a 63 % statíny.

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

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

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

#### Deeskalácia P2Y<sub>12</sub> inhibičných látok pri ACS (akútny koronárny syndróm)

Prechod z účinnejšieho inhibítora receptora P2Y<sub>12</sub> na klopidogrel v kombinácii s aspirínom, po akútnej fáze ACS bol vyhodnotený v dvoch randomizovaných štúdiách sponzorovaných skúšajúcimi (investigator-sponsored studies, ISS) - TOPIC a TROPICAL-ACS – s údajmi o klinických výsledkoch.

Klinický prínos sprostredkovaný účinnejšími P2Y<sub>12</sub> inhibítormi, tikagrelor a prasugrel, v ich pivotných štúdiách je spojený s významným poklesom opakujúcich sa ischemických príhod (vrátane akútnej a subakútnej trombózy stentu (ST), infarktu myokardu (MI) a urgentnej revaskularizácie). Aj keď pozitívny efekt na ischémiu bol konzistentný počas prvého roka, vyšší pokles opakujúcej sa ischémie po ACS bol zaznamenaný počas počiatočných dní od začiatku liečby. Naopak, *post hoc* analýzy ukázali štatisticky významný nárast rizika krvácania u účinnejších P2Y<sub>12</sub> inhibítorov, ktoré sa prevažne vyskytuje počas udržiavacej fázy, po prvom mesiaci po ACS. TOPIC a TROPICAL- ACS boli navrhnuté tak, aby skúmali ako zmierniť krvácajúce príhody pri zachovaní účinnosti.

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

Táto randomizovaná otvorená štúdia zahŕňala pacientov s ACS vyžadujúcich PCI. Pacientom, ktorí užívali aspirín a účinnejší P2Y<sub>12</sub> blokátor bez vedľajších účinkov, bola po jednom mesiaci zmenená liečba na fixnú dávku aspirínu a klopidogrelu (deeskalovaná duálna antitrombocytárna liečba/deescalated dual antiplatelet therapy (DAPT)) alebo pokračovali v ich doterajšej liečbe (nezmenená DAPT).

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

Primárny ukazovateľ, zložený z kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice, urgentnej revaskularizácie a BARC (Bleeding Academic Research Consortium) krvácania  $\geq 2$  sa vyskytol po prvom roku po ACS u 43 pacientov (13,4 %) v deeskalovanej DAPT skupine a u 85 pacientov (26,3 %) v nezmenenej DAPT skupine ( $p < 0,01$ ). Tento štatisticky významný rozdiel bol spôsobený hlavne menším počtom prípadov krvácania, bez rozdielu v ischemických ukazovateľoch ( $p = 0,36$ ), zatiaľ čo BARC  $\geq 2$  krvácanie sa vyskytlo menej frekventovane v deeskalovanej DAPT skupine (4,0 %) v porovnaní s 14,9 % v nezmenenej DAPT skupine ( $p < 0,01$ ). Krvácajúce príhody, definované ako všetky BARC sa vyskytli u 30 pacientov (9,3 %) v deeskalovanej DAPT skupine a u 76 pacientov (23,5 %) v nezmenenej DAPT skupine ( $p < 0,01$ ).

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

Táto randomizovaná otvorená štúdia zahŕňala 2 610 biomarker pozitívnych ACS pacientov po úspešnej PCI. Pacienti boli náhodne rozdelení k podávaniu buď prasugrelu 5 alebo 10 mg/d (Dni 0-14) (n=1306) alebo prasugrel 5 alebo 10 mg/d (Dni 0-7) a následne boli deeskalovaní na klopidogrel 75 mg/d (Dni 8-14) (n=1306), v kombinácii s ASA (<100 mg/day). Na 14. deň bola testovaná funkcia trombocytov (platelet function testing (PFT)). Pacienti užívajúc iba prasugrel pokračovali v užívaní tohto lieku po dobu 11,5 mesiaca.

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

Primárny ukazovateľ (kombinovaný výskyt CV smrti, MI, mŕtvice a BARC krvácanie stupňa  $\geq 2$  po 12 mesiacoch) preukázal neinferioritu. Deväťdesiatpäť pacientov (7 %) v usmernenej deeskalovanej skupine a 118 pacientov (9 %) v kontrolnej skupine ( $p$  neinferiority = 0,0004) mali príhodu. Usmernená deeskalácia nespôsobila nárast kombinovaného rizika ischemických príhod (2,5% v deeskalovanej skupine vs 3,2 % v kontrolnej skupine,  $p$  neinferiority = 0,0115), ani v prípade kľúčového sekundárneho ukazovateľa BARC krvácania  $\geq 2$  (5 %) u deeskalovanej skupiny vs 6 % v kontrolnej skupine ( $p = 0,23$ ). Kumulatívny výskyt všetkých príhod s krvácaním (BARC trieda 1 až 5) bola 9 % (114 príhod) v usmernenej deeskalovanej skupine versus 11 % (137 príhod) v kontrolnej skupine ( $p = 0,14$ ).

### *Pediatrická populácia*

Európska agentúra pre lieky schválila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan vo všetkých vekových podskupinách pediatrickej populácie v liečbe koronárnej aterosklerózy (pre informácie o použití u detí, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Klopidogrel:

#### *Absorpcia*

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

#### *Distribúcia*

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

#### *Biotransformácia*

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

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

#### *Eliminácia*

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

#### *Farmakogenetika*

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

Alela CYP2C19\*1 je zodpovedná za plne funkčný metabolizmus, kým alely CYP2C19\*2 a CYP2C19\*3 sú zodpovedné za nefunkčný metabolizmus. Alely CYP2C19\*2 a CYP2C19\*3 sú zodpovedné za väčšinu zredukovanej funkcie aliel u kaukazskej rasy (85 %) a ázijskej rasy (99 %). K ďalším alelám, ktoré sa spájajú so zníženým alebo žiadnym metabolizmom patria menej časté CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 a \*8. Pacienti so statusom pomalých metabolizérov budú mať dve alely zodpovedné za nefunkčný metabolizmus, ako je definované vyššie. Publikované frekvencie pre genotypy pomalých CYP2C19 metabolizérov sú približne 2 % pre kaukazskú rasu, 4 % pre čiernu rasu a 14 % pre žltú rasu. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

V skríženej („crossover“) klinickej štúdií sa hodnotila farmakokinetická a antiagregačná odpoveď u 40 zdravých dobrovoľníkov, rozdelených do 4 skupín po 10 dobrovoľníkov podľa CYP2C19 metabolizmu (ultraráchly, extenzívny, intermediálny a pomalý), ktorým sa podával klopidogrel 300 mg ako úvodná

dávka, následne 75 mg/deň a 600 mg ako úvodná dávka, následne 150 mg/deň počas 5 dní (ustálený stav). Žiadne významné rozdiely neboli zaznamenané v expozícii aktívnemu metabolitu a priemernej inhibícii krvného zrážania (mean inhibition of platelet aggregation - IPA) medzi ultrarýchlymi, extenzívnymi a intermediálnymi metabolizérmi. Expozícia aktívnemu metabolitu klopigodrelu sa znížila o 63-71 % u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi. Po dávkovacom režime 300 mg/75 mg sa u pomalých metabolizérov s priemernou IPA (5  $\mu$ M ADP) znížila antiagregačná odpoveď na 24 % (24 hodín) a na 37 % (piaty deň) v porovnaní s IPA u extenzívnych metabolizérov na 39 % (24 hodín) a na 58 % (piaty deň) a u intermediálnych metabolizérov na 37 % (24 hodín) a na 60 % (piaty deň). Pri dávkovacom režime 600 mg/150 mg bola u pomalých metabolizérov expozícia aktívnemu metabolitu vyššia ako pri dávkovacom režime 300 mg/75 mg. Okrem toho, IPA bola 32 % (24 hodín) a 61 % (piaty deň), čo je vyššie ako u pomalých metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg a bola podobná ako u ostatných skupín CYP2C19 metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg. Vhodný dávkovací režim pre túto populáciu pacientov zatiaľ nebol potvrdený výsledkami klinických štúdií.

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

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

V TRITON-TIMI 38 a v 3 kohortných štúdiách (Collet, Sibbing, Giusti) bol zvýšený výskyt kardiovaskulárnych príhod (smrť, infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda) alebo trombózy stentu u kombinovanej skupiny intermediálnych a pomalých metabolizérov v porovnaní so skupinou extenzívnych metabolizérov.

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

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

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

### Osobitné skupiny populácie

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

#### *Porucha funkcie pečene*

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

### Rasa

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

### Kyselina acetylsalicylová (ASA):

#### *Absorpcia*

Po absorpcii sa ASA v lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan hydrolyzuje na kyselinu salicylovú, ktorej maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje v priebehu 1 hodiny po podaní, pričom tieto plazmatické hladiny ASA sú v podstate 1,5 – 3 hod od podania dávky nezistiteľné.

#### *Distribúcia*

ASA sa v malej miere viaže na plazmatické bielkoviny a jej zdanlivý distribučný objem je malý (10 l). Jej metabolit, kyselina salicylová, sa silno viaže na plazmatické bielkoviny, ale táto väzba závisí (nelineárne) od koncentrácie. Pri nízkych koncentráciách (<100 mikrogramov/ml) sa približne 90 % kyseliny salicylovej viaže na albumín. Kyselina salicylová je rozsiahle distribuovaná do všetkých tkanív a telových tekutín, vrátane CNS, materského mlieka a tkanív plodu.

#### *Biotransformácia a eliminácia*

ASA v lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa v plazme prudko hydrolyzuje na kyselinu salicylovú s polčasom eliminácie 0,3 až 0,4 hod pri dávkach 75 až 100 mg ASA. Kyselina salicylová sa primárne konjuguje v pečeni na formu kyseliny salicylmočovej, fenolické glukuronidy, acylglukuronid a veľa druhoradých metabolitov. Plazmatický polčas kyseliny salicylovej v lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan je približne 2 hodiny. Metabolizmus salicylátu je saturateľný a celkový telesný klírens klesá so vzrastajúcimi sérovými koncentraciami kvôli obmedzenej schopnosti pečene tvoriť aj kyselinu salicylmočovú aj fenolické glukuronidy. Po toxických dávkach (10-20 g) môže plazmatický polčas vzrásť až na viac ako 20 hodín. Pri vysokých dávkach ASA eliminácia kyseliny salicylovej má tvar kinetiky nultého rádu (t.j. rýchlosť eliminácie je konštantná vo vzťahu k plazmatickej koncentrácii), so zdanlivým polčasom 6 hodín a viac.

Vylučovanie nezmeneného liečiva obličkami závisí od pH moču. Keď pH moču stúpa nad 6,5; renálny klírens voľného salicylátu sa zvyšuje od <5 % do >80 %. Zistilo sa, že po terapeutických dávkach sa približne 10 % vylučuje močom vo forme kyseliny salicylovej, 75 % vo forme kyseliny salicylmočovej, 10 % ako fenolické glukuronidy a 5 % ako acylglukuronidy kyseliny salicylovej.

Na základe farmakokinetických a metabolických vlastností oboch zložiek, klinicky významné farmakokinetické interakcie sú nepravdepodobné.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Klopidogrel

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

Pri veľmi vysokých dávkach klopidogrelu bola u potkanov a paviánov hlásená zhoršená žalúdočná znášateľnosť (gastritída, žalúdočné erózie a/alebo vomitus).

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

Klopidogrel bol testovaný v rôznych *in vitro* a *in vivo* genotoxických štúdiách, ktoré nepreukázali žiadnu genotoxickú aktivitu.

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

Kyselina acetylsalicylová

Štúdie s jednorazovou dávkou preukázali, že perorálna toxicita ASA je nízka. Štúdie s opakovanými dávkami preukázali, že hladiny do 200 mg/kg/deň sú veľmi dobre tolerované u potkanov; pravdepodobne kvôli vysokej citlivosti psov na ulcerogénne účinky NSAID sú psy na tieto dávky citlivejšie. V súvislosti s ASA neboli zistené žiadne genotoxické ani klastogénne problémy. Aj keď s ASA neboli vykonané žiadne oficiálne štúdie karcinogenicity, preukázalo sa, že ASA neurýchľuje tumor.

Údaje o reprodukčnej toxicite preukázali teratogenicitu ASA u niekoľkých laboratórnych zvierat.

U zvierat viedlo podávanie inhibítorov prostaglandínov k zvýšenej pre- a post-implantačnej strate a embryo-fetálnej letalite. Navyše bol hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych, u zvierat, ktorým boli podávané inhibitory syntézy prostaglandínov v období organogenézy.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

*Jadro tablety*

mikrokryštalická celulóza

laktóza

sodná soľ kroskarmelózy

hydroxypropylcelulóza

koloidný oxid kremičitý bezvodý

mastenec

ricínový olej hydrogenovaný

predželatínovaný škrob

kyselina stearová

žltý oxid železitý (E172)

*Obal tablety*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmom obalené tablety

hypromelóza

triacetín

mastenec

polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

glycerol monokaprylokaprát (E422)

laurylsíran sodný

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalené tablety

hypromelóza

triacetín

mastenec

polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)

oxid titaničitý (E171)

červeň Allura AC (E129)

glycerol monokaprylokaprát (E422)

laurylsíran sodný

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

Blistre: 2 roky

Fľaše: 15 mesiacov

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové blistre s vrstvou vysúšadla obsahujúce 28 alebo 30 filmom obalených tabliet.

Hliníkové perforované blistre s jednotlivými dávkami s vrstvou vysúšadla obsahujúce 28 alebo 30 filmom obalených tabliet.

HDPE fľaše s bielym nepriehľadným polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s indukčne tesniacou hliníkovou vložkou a vysúšadlom obsahujúce 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmom obalených tabliet

EU/1/19/1395/001 - Papierová škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami v hliníkovom blistri

EU/1/19/1395/002 - Papierová škatuľa s 30 filmom obalenými tabletami v hliníkovom blistri

EU/1/19/1395/003 - Papierová škatuľa s 28 x 1 (jednotlivá dávka) filmom obalenou tabletou v hliníkovom blistri

EU/1/19/1395/004 - Papierová škatuľa s 30 x 1 (jednotlivá dávka) filmom obalenou tabletou v hliníkovom blistri

EU/1/19/1395/005 - Papierová škatuľa so 100 filmom obalenými tabletami v HDPE fľaši

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalených tabliet

EU/1/19/1395/006 - Papierová škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami v hliníkovom blistri

EU/1/19/1395/007 - Papierová škatuľa s 30 filmom obalenými tabletami v hliníkovom blistri

EU/1/19/1395/008 - Papierová škatuľa s 28 x 1 (jednotlivá dávka) filmom obalenou tabletou v hliníkovom blistri



EU/1/19/1395/009 - Papierová škatuľa s 30 x 1 (jednotlivá dávka) filmom obalenou tabletou v hliníkovom blistri

EU/1/19/1395/010 - Papierová škatuľa so 100 filmom obalenými tabletami v HDPE fľaši

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. januára 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

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

### **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### PAPIEROVÁ ŠKATULEA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmom obalené tablety  
klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsulfátu) a 75 mg kyseliny acetylsalicylovej.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

##### *Blistre*

28 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

##### *Blistre s jednotlivými dávkami*

28 × 1 filmom obalená tableta

30 × 1 filmom obalená tableta

##### *Fľaše*

100 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie  
Vysúšadlo neprehltajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1395/001 - 28 filmom obalených tabliet v hliníkovom blistri  
EU/1/19/1395/002 - 30 filmom obalených tabliet v hliníkovom blistri  
EU/1/19/1395/003 – 28 x 1 (jednotlivá dávka) filmom obalená tableta v hliníkovom blistri  
EU/1/19/1395/004 – 30 x 1 (jednotlivá dávka) filmom obalená tableta v hliníkovom blistri  
EU/1/19/1395/005 - 100 filmom obalených tabliet v HDPE fľaši

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FLEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmom obalené tablety  
klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsulfátu) a 75 mg kyseliny acetylsalicylovej.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

100 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie  
Vysúšadlo neprehltajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1395/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH  
BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tablety

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### PAPIEROVÁ ŠKATULEA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalené tablety  
klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsulfátu) a 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a červeň Allura Red AC.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

##### *Blistre*

28 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

##### *Blistre s jednotlivými dávkami*

28 × 1 filmom obalená tableta

30 × 1 filmom obalená tableta

##### *Fľaše*

100 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Vysúšadlo neprehltajte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajújte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1395/006 - 28 filmom obalených tabliet v hliníkovom blistri  
EU/1/19/1395/007 - 30 filmom obalených tabliet v hliníkovom blistri  
EU/1/19/1395/008 – 28 x 1 (jednotlivá dávka) filmom obalená tableta v hliníkovom blistri  
EU/1/19/1395/009 – 30 x 1 (jednotlivá dávka) filmom obalená tableta v hliníkovom blistri  
EU/1/19/1395/010 - 100 filmom obalených tabliet v HDPE fľaši

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalené tablety  
klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsulfátu) a 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a červeň Allura Red AC.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

100 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie  
Vysúšadlo neprehltajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1395/010

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH  
BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tablety

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmom obalené tablety Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalené tablety klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

#### **1. Čo je Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan a na čo sa používa**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovú (ASA) a patrí do skupiny liekov nazývaných antiagregačné lieky. Krvné doštičky sú veľmi malé častice, ktoré sa počas zrážania krvi zhlukujú. Tomuto zhlukovaniu v niektorých druhoch krvných ciev (nazývajú sa artérie) bránia antiagregačné lieky, ktoré znižujú možnosť vytvorenia krvnej zrazeniny (tento proces sa volá ateroskleróza).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sa používa u dospelých na predchádzanie vzniku krvných zrazenín, ktoré sa formujú v skôrnatých cievach, čo môže viesť k aterosklerotickým príhodám (ako napríklad náhla cievna mozgová príhoda, srdcový záchvat alebo smrť).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan vám bol predpísaný namiesto dvoch samostatných liekov, klopidogrelu a ASA, ako ochrana pred vytvorením krvných zrazenín, pretože: ste mali závažný typ bolesti na hrudníku, ktorý je známy ako „nestabilná angína pectoris“ alebo ste prekonali srdcový záchvat (infarkt myokardu). Na liečbu týchto ťažkostí môže váš lekár zaviesť do upchatej alebo zúženej tepny stent na znovuoobnovenie účinného prietoku krvi.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

##### **Neužívajte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

- ak ste alergický na klopidogrel, kyselinu acetylsalicylovú (ASA) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste alergický na iné lieky, ktoré sa označujú ako nesteroidné protizápalové lieky a zvyčajne sa používajú na zmiernenie bolesti a/alebo zápalov svalov alebo kĺbov
- ak máte kombináciu astmy, tečie vám z nosa (máte nádchu) a máte polypy (druh výrastku v nose)
- ak trpíte na choroby momentálne spôsobujúce krvácanie, napríklad ak máte žalúdočné vredy alebo krvácanie do mozgu
- ak máte závažné ochorenie pečene
- ak máte závažné ochorenie obličiek

- ak ste v poslednom trimestri tehotenstva

### Upozornenia a opatrenia

Ak sa na vás vzťahuje niektorá z nasledujúcich situácií, musíte o tom informovať lekára predtým, ako začnete užívať Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan:

- ak máte riziko krvácania, ako napríklad:
  - ak máte ochorenia, pri ktorých je vyššie riziko vnútorného krvácania (napríklad žalúdočné vredy).
  - ak máte ochorenia krvi, ktoré zvyšujú náchylnosť k vnútornému krvácaniu (krvácanie do tkanív, orgánov alebo kĺbov vášho tela).
  - ak ste nedávno boli vážne zranení.
  - ak ste nedávno podstúpili chirurgický zákrok (vrátane zubného).
  - ak máte v najbližších siedmich dňoch naplánovaný chirurgický zákrok (vrátane zubného).
- ak počas posledných siedmich dní vznikla vo vašej mozgovej tepne zrazenina (mozgová príhoda vzniknutá na podklade nedokrvenia).
- ak máte ochorenie obličiek alebo pečene.
- ak ste niekedy mali astmu alebo alergické reakcie vrátane alergie na akýkoľvek liek užívaný na liečbu vášho ochorenia.
- ak máte dnu.
- ak pijete alkohol, kvôli zvýšenému riziku krvácania alebo poškodenia tráviaceho traktu.
- ak máte ochorenie známe ako nedostatok glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) kvôli riziku špecifického druhu anémie (nízky počet červených krviniek).

Počas užívania lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan:

- Oznámte vášmu lekárovi
  - Plánovaný chirurgický zákrok (aj zubný).
  - Ak máte akékoľvek žalúdočné alebo brušné bolesti alebo krvácanie do žalúdka alebo čriev (červená alebo čierna stolica).
- Taktiež musíte kontaktovať vášho lekára ihneď ako sa u vás vyvinie zdravotný stav, známy ako trombotická trombocytopenická purpura alebo TTP, ktorý zahŕňa horúčku, modriny pod kožou, ktoré môžu vyzeráť ako červené bodky s nevysvetliteľnou extrémnou únavou alebo bez nej, zmätenosť, zožltnutie pokožky alebo očí (žltacka) (pozri časť 4).
- Ak sa porežete alebo zraníte, zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne. Súvisí to s mechanizmom účinku vášho lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie, napr. pri holení, vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak sa znepokojujete kvôli krvácaniu, musíte okamžite kontaktovať svojho lekára (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- Váš lekár vám môže nariadiť vyšetrenie krvi.

### Deti a dospelí

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nie je určený deťom a dospelým do 18 rokov. Pri podávaní liekov obsahujúcich kyselinu acetylsalicylovú (ASA) deťom alebo dospelým s vírusovou infekciou je možná súvislosť medzi ASA a Reyeovým syndrómom. Reyeov syndróm je veľmi zriedkavé ochorenie, ktoré môže byť smrteľné.

### Iné lieky a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan a naopak.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate:

- lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania, ako napríklad:
  - perorálne antikoagulanty, lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
  - ASA alebo iné nesteroidné protizápalové lieky, ktoré sa obvykle podávajú na zmiernenie bolesti a/alebo zápalov svalov alebo kĺbov,
  - heparín alebo ktorékoľvek iné injekčne podávané lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,

- tiklopidín, iné antiagregačné lieky,
- selektívny inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (vrátane, ale nie iba výlučne fluoxetín alebo fluvoxamín), lieky zvyčajne používané na liečbu depresie,
- rifampicín (používaný na liečbu závažných infekcií),
- omeprazol alebo ezomeprazol, lieky na žalúdočné ťažkosti,
- metotrexát, liek používaný na liečbu silnej bolesti kĺbov (reumatoidná artritída) alebo ochorení kože (psoriáza),
- acetazolamid, liek používaný na liečbu glaukómu (zvýšený vnútroočný tlak) alebo na epilepsiu alebo na zvýšenie prietoku moču,
- probenecid, benzbromarón alebo sulfinpyrazón, lieky používané na liečbu dny,
- flukonazol alebo vorikonazol, lieky na liečbu plesňových infekcií,
- efavirenz alebo tenofovir alebo iné antiretrovirové lieky (lieky na liečbu HIV infekcie),
- kyselinu valproovú, valproát alebo karbamazepín, lieky na liečbu určitých foriem epilepsie,
- vakcínu proti ovčím kiahňam, očkovacia látka určená na prevenciu pred ovčimi kiahňami alebo pásovým oparom, v priebehu 6 týždňov pred užívaním lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, alebo ak práve máte ovčie kiahne alebo pásový opar (pozri časť 2 „Deti a dospelí“),
- moklobemid, liek na liečbu depresie,
- repaglinid, liek na liečbu cukrovky,
- paklitaxel, liek na liečbu rakoviny,
- nikorandil, liek na liečbu bolesti na hrudníku srdcového pôvodu,
- opioidy: ak ste liečený klopidogrelom, informujte o tom svojho lekára predtým, ako vám bude predpísaný akýkoľvek opioid (používaný na liečbu silnej bolesti),
- rosuvastatín (používaný na zníženie hladiny cholesterolu).

Pri užívaní lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan musíte ukončiť inú liečbu klopidogrelom.

Príležitostné užívanie ASA (nie viac ako 1 000 mg v priebehu 24 hodín) nespôsobí žiadne problémy, ale pri dlhodobom podávaní ASA sa za iných okolností musíte poradiť so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak je metamizol (liečivo používané na zníženie bolesti a horúčky) užívaný súbežne s kyselinou acetylsalicylovou, môže znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek (krvné bunky, ktoré sa zhlukujú a tvoria krvnú zrazeninu). Pacienti, ktorí užívajú nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej na ochranu srdca, majú túto kombináciu liečiv používať s opatrnosťou.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívajte liek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan v treťom trimestri tehotenstva.

Počas prvého a druhého trimestra tehotenstva sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, musíte upozorniť svojho lekára alebo lekárnika ešte pred užívaním lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Ak otehotníte počas užívania lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, okamžite sa poraďte so svojím lekárom, pretože počas tehotenstva sa užívanie lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan neodporúča.

Tento liek nesmiete užívať počas dojčenia.

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

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

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan by nemal ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje laktózu**

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

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalené tablety obsahuje červeň Allura AC**

Červeň Allura AC môže vyvolať alergické reakcie.

## **3. Ako užívať Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

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

Odporúčaná dávka je jedna tableta lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan denne, užitá perorálne (cez ústa), s pohárom vody, s jedlom alebo bez jedla.

Tento liek musíte užívať pravidelne a každý deň v rovnakom čase.

V závislosti na vašom zdravotnom stave vám lekár určí dĺžku liečby liekom Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Ak ste prekonali srdcový záchvat, vaša liečba má trvať najmenej štyri týždne. V akomkoľvek prípade, musíte ho užívať tak dlho, ako vám lekár predpisuje.

### **Ak užijete viac lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, ako máte**

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

### **Ak zabudnete užiť Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

Ak zabudnete užiť dávku lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan a spomeniete si počas nasledujúcich 12 hodín od zvyčajného času užívania, užite tabletu ihneď a nasledujúcu dávku užite v zvyčajnom čase.

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

### **Ak prestanete užívať Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

**Neprerušujte liečbu, pokiaľ vám to lekár nepovedal.** Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako prerušíte alebo znovu obnovíte vašu liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

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

### **Okamžite sa skontaktujte so svojím lekárom, ak pocítite:**

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

### **Najčastejším vedľajším účinkom, ktorý sa udáva v súvislosti s podávaním lieku**

**Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan je krvácanie.** Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do

žalúdka alebo čriev, ako modriny, podliatiny (nezvyčajné krvácanie alebo podliatiny pod kožou), krvácanie z nosa, krv v moči. V malom počte prípadov bolo hlásené tiež krvácanie do oka, vnútrolebečné krvácanie (najmä u starších ľudí), krvácanie do pľúc alebo do kĺbov.

#### **Ak pri užívaní lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan dlhšiu dobu krvácate**

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

#### **Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:**

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

Hnačky, bolesti brucha, poruchy trávenia alebo pálenie záhy.

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

Bolesť hlavy, žalúdočné vredy, vracanie, pocity na vracanie, zápcha, nadmerná plynatosť v žalúdku alebo v črevách, vyrážky, svrbenie, závrat, pocit brnenia a necitlivosti.

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

Pocit točenia hlavy, zväčšenie prsných žliaz u mužov.

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

Žltacka (zožltnutie kože a/alebo očí), pálenie v žalúdku a/alebo pažeráku, závažná bolesť brucha spojená s bolesťou chrbta alebo bez nej, horúčka, ťažkosti s dýchaním niekedy spojené s kašľom, generalizované alergické reakcie (napr. pocit celkového návalu horúčavy s náhlou nevoľnosťou až stratou vedomia), opuch v ústach, pľuzgiere na koži, alergické prejavy na koži, bolesť ústnej dutiny (stomatitída), pokles krvného tlaku, zmätenosť, halucinácie, bolesti kĺbov, svalové bolesti, zmeny chuti alebo strata chuti jedla, zápal malých ciev.

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

Prasknutie vredu, zvonenie v ušiach, strata sluchu, náhle život ohrožujúce alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti s bolesťou na hrudníku alebo bolesťou brucha, ochorenie obličiek, nízka hladina cukru v krvi, dna (stav bolestivých, opuchnutých kĺbov spôsobený kryštálmi kyseliny močovej) a zhoršujúca sa alergia na potraviny, špecifický druh anémie (nízky počet červených krviniek) (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“), opuch.

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

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

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

## **5. Ako uchovávať Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné znaky poškodenia.

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

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmom obalené tablety

Liečivá sú klopidogrel a kyselina acetylsalicylová. Každá tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsulfátu) a 75 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Ďalšie zložky sú:

- Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, laktóza (pozri časť 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje laktózu“), sodná soľ kroskarmelózy, hydroxypropylcelulóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, mastenec, ricínový olej hydrogenovaný, predželatínovaný škrob, kyselina stearová, žltý oxid železitý (E172).
- Obal tablety: hypromelóza, triacetín, mastenec, polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný), oxid titaničitý (E171), glycerol monokaprylokaprát (E422), laurylsíran sodný, žltý oxid železitý (E172).

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalené tablety

Liečivá sú klopidogrel a kyselina acetylsalicylová. Každá tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme hydrogénsulfátu) a 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Ďalšie zložky sú:

- Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, laktóza (pozri časť 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje laktózu“), sodná soľ kroskarmelózy, hydroxypropylcelulóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, mastenec, ricínový olej hydrogenovaný, predželatínovaný škrob, kyselina stearová, žltý oxid železitý (E172).
- Obal tablety: hypromelóza, triacetín, mastenec, polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný), oxid titaničitý (E171), glycerol monokaprylokaprát (E422), laurylsíran sodný, červeň Allura AC (E129) (pozri časť 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan obsahuje červeň Allura AC“).

### Ako vyzerá Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan a obsah balenia

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne, bikonvexné tablety s vyrazeným označením „CA2“ na jednej strane tablety a „M“ na druhej strane.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmom obalené tablety sú ružové, oválne, bikonvexné tablety s vyrazeným označením „CA3“ na jednej strane tablety a „M“ na druhej strane.

Tablety sa dodávajú v blistrových baleniach po 28 alebo 30 tabliet alebo v perforovaných blistrových baleniach s jednotlivými dávkami po 28 alebo 30 tabliet alebo v plastových fľašiach po 100 tabliet. Fľaše obsahujú vysúšadlo. Vysúšadlo sa nesmie konzumovať.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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



**Výrobca**

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Írsko  
Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, H-2900 Komárom, Maďarsko

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: + 359 2 44 55 400

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**España**

Viatris Pharmaceuticals, S.L.U  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatris 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

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatris AS  
Tlf: + 4766 75 33 00

**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**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.**

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