

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/75 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 102,6 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Žlté, filmom obalené, kapsulovitého tvaru tablety. Tablety majú dĺžku 14,0 mm a šírku 6,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov užívajúcich klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovú (ASA).

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 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 s implantovaným stentom po perkutánnej koronárnej intervencii.
- akútneho infarktu myokardu 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/kyselina acetylsalicylová Teva sa má užívať v jednej dávke 75 mg/75 mg denne.

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva sa používa pre pokračovanie liečby klopidogrelom a kyselinou acetylsalicylovou (ASA) podávaných jednotlivo:

- *U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu* (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu): Optimálna dĺžka liečby nebola oficiálne stanovená. Údaje získané z klinických štúdií podporujú užívanie počas 12 mesiacov a maximálny prínos bol pozorovaný v treťom mesiaci užívania (pozri časť 5.1). Ak je liečba kombináciou klopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej ukončená, pacienti môžu pokračovať v liečbe jedným antitrombocytárnym liekom.
- *U pacientov s akútnym infarktom myokardu 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 kombináciou klopido­gre­lu/kyseliny acetylsalicylovej ukončená, pacienti môžu pokračovať v liečbe jedným antitrombocy­­tárnym liekom.

V prípade vynechania dávky:

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

- **Pediatrická populácia**

Bezpečnosť a účinnosť klopido­gre­lu/kyseliny acetylsalicylovej u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Kombinácia klopido­gre­lu/kyseliny acetylsalicylovej sa neodporúča u tejto populácie.

- **Poškodenie funkcie obličiek**

Kombinácia klopido­gre­lu/kyseliny acetylsalicylovej sa nesmie používať u pacientov s ťažkým renálnym poškodením (pozri časť 4.3). Skúsenosti s liečbou pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 4.4). Kombinácia klopido­gre­lu/kyseliny acetylsalicylovej sa preto musí používať u týchto pacientov s opatrnosťou.

- **Poškodenie funkcie pečene**

Kombinácia klopido­gre­lu/kyseliny acetylsalicylovej sa nesmie používať u pacientov so závažným poškodením 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). Kombinácia klopido­gre­lu/kyseliny acetylsalicylovej sa preto musí používať u týchto pacientov s opatrnosťou.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Môže byť podávaný s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Vzhľadom na to, že liek obsahuje dve zložky, klopido­gre­l/kyselina acetylsalicylová Teva je kontraindikovaný v týchto prípadoch:

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 2 alebo v časti 6.1.
- Ťažké poškodenie funkcie pečene.
- Aktívne patologické krvácanie ako peptický vred alebo intrakraniálna hemorágia.

Navyše je jeho použitie kontraindikované kvôli obsahu ASA u pacientov:

- precitlivených na nesteroidné antiflogistiká (NSAIDs) a s prejavmi astmy, rinitídou a nosovými polypmi. U pacientov s pre-existujúcou mastocytózou, u ktorých môže použitie kyseliny acetylsalicylovej vyvolať ťažké hypersenzitívne reakcie (vrátane cirkulačného šoku so začervenaním, hypotenziou, tachykardiou a vracaním).
- so závažným poškodením funkcie obličiek.
- 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 účinkov, musí sa ihneď zvážiť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iných vhodných testov, hneď ako sa počas liečby vyskytnú klinické symptómy krvácania (pozri časť 4.8). Ako duálny antiagregačný liek sa kombinácia klopido­gre­lu/ kyseliny acetylsalicylovej musí podávať s opatrnosťou pacientom so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch a tiež u pacientov, ktorí sú liečení nesteroidnými antiflogistikami (NSAIDs), vrátane Cox-2 inhibítorov, heparínom, inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania

sérotonínu (SSRI) alebo trombolitikami. U pacientov sa musia pozorne sledovať akékoľvek známky krvácania, vrátane okultného krvácania, a to najmä v prvých týždňoch liečby a/alebo po invazívnom kardiologickom alebo po chirurgickom zákroku. Súčasné užívanie kombinácie klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej a perorálnych antikoagulancií sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.5).

Pacienti musia informovať lekára a zubára o užívaní kombinácie klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej 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 zvážiť použitie jedného antiagregačného lieku. Ak sa u pacientov musí dočasne zastaviť antiagregačná liečba, kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej sa musí vysadiť 7 dní pred zákrokom..

Kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej predlžuje čas krvácania, preto sa musí podávať s opatrnosťou pacientom s léziami a s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnemu alebo intraokulárnemu).

Pacienti musia byť taktiež upozornení, že zastavenie krvácania môže počas liečby kombináciou klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej 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 klopidoogrelu hlásená veľmi zriedkavo, niekedy po krátkodobom užívaní. Charakterizuje ju trombocytopénia a mikroangiopatická hemolytická anémia sprevádzaná buď neurologickými príznakmi, renálnou dysfunkciou alebo horúčkou. TTP je stav, ktorý je potenciálne smrteľný a vyžaduje si okamžitú liečbu vrátane plazmaferézy.

Získaná hemofília

Po užití klopidoogrelu bola hlásená získaná hemofília. V prípadoch, keď je potvrdené ojedinelé predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) s krvácaním alebo bez krvácania, je potrebné zvážiť možnosť získanej hemofílie. Pacientov s potvrdenou diagnózou získanej hemofílie musí liečiť špecializovaný lekár a liečba klopidoogrelom/kyselinou acetylsalicylovou sa musí ukončiť.

Nedávny tranzitórny ischemický atak alebo mozgová príhoda

U pacientov s nedávnym tranzitórnym ischemickým atak alebo mozgovou príhodou, u ktorých je vysoké riziko opakujúcich sa ischemických príhod, preukázala kombinácia ASA a klopidoogrelu 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 majú pomalý CYP2C19 metabolizmus, sa pri odporúčanom dávkovaní klopidoogrelu tvorí menej aktívneho metabolitu a má nižší vplyv na funkciu trombocytov. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

Keďže sa klopidoogrel 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 klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pre zoznam inhibítorov CYP2C19 pozri časť 4.5, pozri tiež časť 5.2).

Skrížená reaktivita medzi tienopyridínmi

U pacientov sa musí zhodnotiť anamnéza hypersenzitivity na tienopyridíny (ako napr. klopidoogrel, 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 trombocytopénia a neutropénia. Pacienti, u ktorých sa alergická

reakcia a/alebo hematologická reakcia na niektorý tienopyridín objavila už v minulosti, môžu mať zvýšené riziko vzniku rovnakej alebo odlišnej reakcie na iný tienopyridín. U pacientov so známou alergiou na tienopyridíny sa odporúča starostlivo sledovať príznaky hypersenzitivity.

Vzhľadom na prítomnosť ASA sa vyžaduje opatrnosť u pacientov:

- s astmou alebo alergickými ťažkosťami, keďže u nich je zvýšené riziko reakcií z precitlivenosti.
- s dnou, pretože nízke dávky ASA zvyšujú koncentrácie 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.

Poruchy gastrointestinálneho (GI) traktu

Kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej 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 ku krvácaniu do žalúdka. Môžu sa objaviť nežiaduce GI účinky, vrátane bolesti žalúdka, pálenia záhy, nauzey, vracania a GI krvácania. Hoci sú nevýrazné symptómy ochorenia horného GI traktu, ako napr. dyspepsia, časté a môžu sa objaviť kedykoľvek počas liečby, lekári musia byť ostražití a sledovať príznaky vzniku ulcerácií a krvácania, aj napriek neprítomnosti predchádzajúcich GI symptómov. Pacienti musia byť upozornení na symptómy GI nežiaducich účinkov a na to, čo je potrebné urobiť, keď sa objavia (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Klopidoogrel/kyselina acetylsalicylová Teva obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavou dedičnou formou galaktózovej intolerancie, deficitu laktázy lapónskeho typu alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie, nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulanciá

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

Inhibitory glykoproteínu IIb/IIIa

Pacientom, ktorí sú liečení inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, sa musí kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Heparín

V klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch nebola počas užívania klopidoogrelu potrebná úprava dávky heparínu a ani klopidoogrel neovplyvňoval účinok heparínu na koaguláciu. Súčasné podávanie heparínu s klopidoogrelom neovplyvňuje inhibíciu zrážania trombocytov indukovanú klopidoogrelom. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi kombináciou klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej a heparínom, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to, je pri ich súčasnom užívaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Trombolytiká

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

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs)

V klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch zvýšilo súčasné podávanie klopidoogrelu a naproxenu okultné gastrointestinálne krvácanie. Z tohto dôvodu sa súčasné podávanie s NSAIDs, vrátane Cox-2 inhibítorov, neodporúča (pozri časť 4.4).

Experimentálne údaje upozorňujú, že súčasné podávanie ibuprofenu môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek. Avšak vzhľadom na obmedzenosť týchto údajov a nejasností 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).

SSRI

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

Iné lieky podávané súčasne s klopidoogrelom

Keďže sa klopidoogrel 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 klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

K liečivám inhibujúcim CYP2C19 patria: omeprazol a ezomeprazol, fluvoxamín, fluoxetín, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidín, ciprofloxacín, cimetidín, karbamazepín, oxkarbamazepín a chloramfenikol.

Inhibitory protónovej pumpy (PPI)

Podávanie omeprazolu 80 mg denne buď v rovnakom čase ako klopidoogrel 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 klopidoogrelom rovnakú interakciu.

Nekonzistentné údaje o klinických dôsledkoch tejto farmakokineticko (PK)/farmakodynamickej (PD) interakcie vo vzťahu k závažným kardiovaskulárnym príhodám boli hlásené aj z klinických štúdií. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému 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 súčasnej 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 klopidoogrel sa môže podávať súčasne s pantoprazolom.

Neexistuje dôkaz o tom, či iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako napr. H2 blokátory (okrem cimetidínu, ktorý je CYP2C19 inhibítor) alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidoogrelu.

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

Farmakokinetika digoxínu alebo teofylínu sa pri súčasnom podávaní klopidoogrelu nezmenila. Antacidá neovplyvňujú rozsah absorpcie klopidoogrelu.

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

Iné lieky podávané súčasne 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 kombináciou klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej s opatrnosťou, pretože môže inhibovať renálny klírens metotrexátu, čo môže viesť k toxickému poškodeniu kostnej drene.

Iné interakcie s ASA

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

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 súčasne užívali rôznorodé lieky ako napríklad diuretiká, betablokátory, ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálov, liečivá na zníženie hladiny cholesterolu, koronárne vazodilatanciá, antidiabetiká (vrátane inzulínu), antiepileptiká a antagonisty GPIIb/III bez toho, aby sa objavili klinicky významné nežiaduce interakcie.

Odhliadnuc od vyššie uvedených informácií týkajúcich sa špecifických liekových interakcií, neboli vykonané štúdie zamerané na interakcie kombinácie klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej s niektorými liekmi bežne podávanými pacientom s aterosklerotickým ochorením.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Vzhľadom na prítomnosť ASA je kombinácia klopidoogrelu/ kyseliny acetylsalicylovej kontraindikovaná 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 na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky 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 vyššie:

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 predĺženému pôrodu.

Laktácia

Nie je známe, či sa klopido­gre­lu 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 kombináciou klopido­gre­lu/ kyseliny acetylsalicylovej sa nemá pokračovať v dojčení.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o použití kombinácie klopido­gre­lu/ kyseliny acetylsalicylovej z hľadiska fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali, či klopido­gre­lu ovplyvňuje fertilitu. Nie je známe, či ASA ovplyvňuje fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kombinácia klopido­gre­lu/ kyseliny acetylsalicylovej 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 a ASA a vyše 9 000 pacientov liečených počas 1 roka alebo dlhšie. Klinicky významné nežiaduce reakcie pozorované v štyroch veľkých štúdiách, štúdia CAPRIE (štúdia porovnávajúca klopido­gre­lu v monoterapii oproti ASA) a štúdie CURE, CLARITY a COMMIT (štúdie porovnávajúce kombináciu klopido­gre­lu s ASA oproti monoterapii 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 spontánnych 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 počas piatich dní pred vykonaním koronárneho bypassu, pri kombinácii klopido­gre­lu a ASA sa počet prípadov závažného krvácania vyskytol v 9,6 % a pri monoterapii ASA v 6,3 %.

V CLARITY bolo celkove zvýšené krvácanie v skupine klopido­gre­lu a ASA oproti skupine s monoterapiou ASA. Výskyt závažného krvácania bol podobný medzi skupinami. Toto bolo konzistentné v celých podskupinách pacientov definovaných základnými charakteristikami a typom fibrinolytickej alebo heparinovej 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 monoterapie klopido­gre­lom, monoterapie ASA* alebo klopido­gre­lu v kombinácii s ASA získané z klinických štúdií alebo zo spontánných 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.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia, leukopénia, eozinofília	Neutropénia, aj závažná	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopénia, agranulocytóza, ťažká trombocytopénia, granulocytopénia, anémia, získaná hemofília A
Poruchy imunitného systému				Anafylaktický šok*, sérová choroba, anafylaktoidné reakcie, zhoršenie príznakov alergie na potraviny*, skrížená hypersenzitivita medzi tienopyridínmi (napr. tiklopidín, prasugrel) (pozri časť 4.4)*
Poruchy metabolizmu a výživy				Hypoglykémia*, dna* (pozri časť 4.4)
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (boli hlásené prípady s fatálnymi následkami), bolesť hlavy, parestézie, závrat		Poruchy chuti
Poruchy oka		Krvácanie do oka (konjunktiválne, okulárne, sietnicové)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	Strata sluchu* alebo tinnitus*
Poruchy ciev	Hematóm			Závažná hemorágia, hemorágia z pooperačných rán, vaskulitída, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemorágia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída, nekardiogénny pľúcny edém pri dlhodobom užívaní a v súvislosti s hypersenzitívnou reakciou na kyselinu acetylsalicylovú*, eozinofilná pneumónia
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 fatálnymi následkami, pankreatitída, gastro-duodenálny vred/perforácie*, kolitída (vrátane ulceróznej a lymfocytovej kolitídy), symptómy ochorenia horného gastrointestinálneho traktu* ako napr. gastralgia (pozri časť 4.4), stomatitída. Ochorenia hornej časti gastrointestinálneho traktu (ezofagitída, ezofageálna ulcerácia, perforácia, erozívna

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
				gastritída, erozívna duodenitída, gastro-duodenálny vred/perforácie)*; ochorenia dolnej časti gastrointestinálneho traktu (vredy v tenkom [jejunum a ileum] a hrubom [kolon 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 lymfocytovej kolitídy)

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest				Akútne zlyhanie pečene, poškodenie funkcie pečene, najmä hepatocelulárne*, hepatitída, zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov*, abnormálne hodnoty pečeňových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Podliatiny	Vyrážka, pruritus, krvácanie do kože (purpura)		Bulózna dermatitída (toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, erythema multiforme), angioedém, liekový hypersenzitívny syndróm, liekový exantém s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), erytematózny alebo exfoliatívny exantém, urtikária, ekzém, lichen planus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Muskulo-skeletárne krvácanie (hemartróza), artritída, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria		Akútne poškodenie funkcie obličiek (hlavne u pacientov s existujúcim poškodením funkcie obličiek, kardiálnou dekompenzáciou, nefrotickým syndrómom alebo súčasnou liečbou diuretikami)*, glomerulonefritída, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Krvácanie v mieste vpichu			Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Predĺžený čas krvácania, pokles počtu neutrofilov, pokles počtu trombocytov		

* Údaje pre ASA získané z literatúry (frekvencia výskytu „neznáme“).

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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú známe údaje o predávkovaní kombináciou klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej.

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

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

Závažná forma predávkovania: ťažká porucha acidobázickej rovnováhy. Počiatočná hyperventilácia vedie k respiračnej alkalóze. Tlmivý účinok na dýchacie centrum následne vedie k respiračnej acidóze. V dôsledku prítomnosti salicylátov vzniká tiež metabolická acidóza. Vzhľadom na to, 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 zastaveniu dýchania. Letálna dávka kyseliny acetylsalicylovej je 25 - 30 g. Plazmatická koncentrácia salicylátov nad 300 mg/l (1,67 mmol/l) upozorňuje na intoxikáciu.

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

V prípade použitia toxického 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: inhibítory agregácie trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC30.

Mechanizmus účinku

Klopidoogrel je neaktívna forma, jeden z jeho metabolitov je inhibítorom agregácie krvných doštičiek. Aby vznikol aktívny metabolit inhibujúci agregáciu krvných doštičiek, musí sa klopidoogrel metabolizovať enzýmami CYP450. Aktívny metabolit klopidoogrelu selektívne inhibuje väzbu adenosín-difosfátu (ADP) na jeho P2Y₁₂ receptory na povrchu krvných doštičiek a následnú aktiváciu GPIIb/IIIa komplexu, sprostredkovanú ADP, čím inhibuje agregáciu trombocytov. Kvôli ireverzibilnej väzbe sú exponované 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 blokováním ADP-indukovanej amplifikácie krvných doštičiek.

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

Farmakodynamické účinky

Opakované dávky klopidoogrelu 75 mg/deň od prvého dňa výrazne podporujú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov s postupným zvyšovaním až po dosiahnutie rovnovážneho stavu medzi 3. – 7. 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 krvných doštičiek ireverzibilnou inhibíciou prostaglandínovej cyklooxygenázy, a tak inhibuje syntézu tromboxánu A₂, induktora zrážania krvných doštičiek a vazokonstrikcie. Tento účinok trvá počas života krvnej doštičky.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofen môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, keď sa podávajú súčasne. 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 jej podaní, došlo k zníženému účinku ASA na tvorbu tromboxánu alebo k agregácii trombocytov. Avšak limitácie týchto údajov a nejasné 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 klopidoogrelu plus ASA sa sledovala v troch dvojito zaslepených štúdiách zahŕňajúcich viac ako 61 900 pacientov: v štúdiách CURE, CLARITY a COMMIT sa porovnával klopidoogrel v kombinácii s ASA oproti ASA samotnej, 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), ktorí sa dostavili k lekárovi do 24 hodín od vzniku posledného záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómov svedčiacich o ischemii. Pacienti boli zaradení buď na základe EKG zmien spôsobených novou ischemiou alebo na základe minimálne dvojnásobného vzostupu hodnôt myokardiálnych enzýmov alebo troponínu I alebo T nad horný limit. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidoogrel (nasycovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, N = 6 259) v kombinácii s 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 výskyt krvácania nebol pri podávaní klopidoogrelu v kombinácii s ASA a ASA samotnej významne ovplyvnený sprievodnou liečbou heparínmi.

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako primárny cieľový ukazovateľ [smrť z kardiovaskulárnych (KV) príčin, infarkt myokardu (IM) alebo náhla cievna mozgová príhoda] bol 582 (9,3 %) v skupine liečenej klopidoogrelom v kombinácii s ASA a 719 (11,4 %) v skupine liečenej len ASA. V skupine liečenej klopidoogrelom v kombinácii s ASA sa dosiahlo 20 % zníženie relatívneho rizika (RRR) (95 % CI: 10 % - 28 %; p = 0,00009), [v prípade konzervatívnej liečby bolo zníženie relatívneho rizika 17 %; 29 % zníženie sa dosiahlo, keď pacienti podstúpili perkutánnu transluminálnu koronárnu 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 cieľový ukazovateľ) sa v štúdii počas 0-1, 1-3,

3-6, 6-9 a 9-12 mesačných intervalov 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 klopidoogrel plus ASA sa po 3 mesiacoch trvania liečby ďalej nezvyšoval, zatiaľ čo riziko hemorágie pretrvávalo (pozri časť 4.4).

Užívanie klopidoogrelu 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 cieľový ukazovateľ (smrť z KV príčin, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischemia), bol v skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA 1 035 (16,5 %) a v skupine liečenej ASA 1 187 (18,8 %). V skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA sa znížilo relatívne riziko o 14 % (95 % CI: 6 % - 21 %, $p = 0,0005$). Tento prínos bol dosiahnutý hlavne vďaka štatisticky významnej redukcii výskytu IM [287 (4,6 %) v skupine liečenej klopidoogrelom v kombinácii s 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 mellitus, 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 klopidoogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2 % RRR (zníženie relatívneho rizika) v prospech klopidoogrelu pre združený primárny cieľový ukazovateľ (smrť z KV príčin, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9 % RRR pre druhý združený primárny cieľový ukazovateľ (smrť z KV príčin, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischemia). Okrem toho, bezpečnostný profil klopidoogrelu v tejto podskupine pacientov nevyvolal žiadne zvláštne obavy. Preto sú výsledky z tejto podskupiny v súlade s celkovými výsledkami štúdie.

Bezpečnosť a účinnosť klopidoogrelu 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, ktorí sa dostavili k lekárovi do 12 hodín od vzniku infarktu myokardu s eleváciou ST a u ktorých sa plánovala trombolytická liečba. Pacienti dostávali klopidoogrel (nasycovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, $n = 1 752$) v kombinácii s 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 boli následne sledovaní 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 ≥ 65 rokov. 99,7 % z celkového počtu pacientov, dostávalo fibrinolytiká (s fibrínovou špecificitou: 68,7 %, bez fibrínovej špecificity: 31,1 %), 89,5 % heparín, 78,7 % betablokátory, 54,7 % ACE inhibítory a 63 % statíny.

Päťnásť percent (15,0 %) pacientov v skupine s klopidoogrelom v kombinácii s ASA a 21,7 % v skupine liečenej iba ASA dosiahlo primárny cieľový ukazovateľ, čo predstavuje 6,7 % redukcii absolútneho rizika a 36 % redukcii relatívneho rizika v prospech klopidoogrelu (95 % CI: 24, 47 %; $p < 0,001$), týkajúcej sa hlavne redukcie 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, ktorí sa dostavili k lekárovi do 24 hodín od vzniku príznakov suspektného IM, na ktorý poukazoval aj abnormálny nález na EKG (t.j. ST elevácia, ST depresia alebo blokáda ľavého ramienka). Pacienti užívali klopido­gre­l (75 mg/deň, n = 22 961) v kombinácii s ASA (162 mg/deň) alebo ASA v monoterapii (162 mg/deň) (n = 22 891) počas 28 dní alebo do prepustenia z nemocnice. Združené 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 ≥ 60 rokov (26 % ≥ 70 rokov) a 54,5 % pacientov, ktorí dostávali fibrinolytiká.

Klopido­gre­l v kombinácii s 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 redukciu 0,5 % a 0,9 %. Tento prínos bol konzistentný v celom rozsahu veku, pri oboch pohlaviach a pri podávaní alebo nepodávaní fibrinolytík a bol pozorovaný už do 24 hodín.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kombináciou klopido­gre­lu/ kyseliny acetylsalicylovej vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe koronárnej aterosklerózy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klopido­gre­l:

Absorpcia

Klopido­gre­l sa po jednorazovej a opakovanej dennej perorálnej dávke 75 mg rýchlo absorbuje. Priemerné maximálne 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 minimálne 50 %.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Klopido­gre­l sa extenzívne metabolizuje v pečeni. *In vitro* a *in vivo* sa klopido­gre­l metabolizuje dvomi hlavnými metabolickými dráhami: jedna sprostredkovaná esterázami a vedúca k hydrolyze na neaktívny derivát kyseliny karboxylovej (85 % cirkulujúcich metabolitov) a jedna sprostredkovaná 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. *In vitro* je táto metabolická dráha sprostredkovaná enzýmami CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 a CYP2B6. 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 biologický 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-klopidoogrelu sa vyžaduje CYP2C19. Farmakokinetika aktívneho metabolitu klopidoogrelu a protidoštičkový účinok, zisťované *ex vivo* skúškami agregácie doštičiek, sa líšia podľa genotypu CYP2C19.

Alela CYP2C19*1 je zodpovedná za plne funkčný enzým, kým alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za nefunkčné enzýmy. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za väčšinu zredukovanej funkcie aliel u pomalých metabolizérov kaukazskej rasy (85 %) a ázijskej rasy (99 %). K ďalším alelám, ktoré sa spájajú so zníženým alebo žiadnym metabolizmom patria menej časté CYP2C19*4, *5, *6, *7 a *8. 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 štúdii sa hodnotila farmakokinetická a antiagregačná odpoveď u 40 zdravých osôb, rozdelených do 4 skupín po 10 dobrovoľníkov podľa CYP2C19 metabolizmu (ultrarýchly, extenzívny, intermediárny a pomalý), ktorým sa podával klopidoogrel 300 mg ako úvodná dávka, následne 75 mg/deň a 600 mg ako úvodná dávka, následne 150 mg/deň počas 5 dní (rovnovážny 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 intermediárnymi metabolizérmi. Expozícia aktívnemu metabolitu klopidoogrelu sa znížila o 63 - 71 % u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi. Po dávkovacom režime 300 mg/75 mg sa u pomalých metabolizérov s priemernou IPA (5 μ mol 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 intermediárnych metabolizérov na 37 % (24 hodín) a na 60 % (piaty deň). Pri dávkovacom režime 600 mg/150 mg bola u pomalých metabolizérov expozícia aktívnemu metabolitu vyššia ako pri dávkovacom režime 300 mg/75 mg. Okrem toho, IPA bola 32 % (24 hodín) a 61 % (piaty deň), čo je vyššie ako u pomalých metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg a bola rovnaká ako u ostatných skupín CYP2C19 metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg. Vhodný dávkovací režim pre túto populáciu pacientov zatiaľ nebol potvrdený výsledkami klinických štúdií.

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

Vplyv CYP2C19 genotypu na klinické výsledky u pacientov liečených klopidoogrelom nebol hodnotený v prospektívnych, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách. Vykonalo sa množstvo retrospektívnych analýz, avšak na vyhodnotenie tohto účinku pre pacientov liečených klopidoogrelom existujú genotypové výsledky: CURE (n = 2 721), CHARISMA (n = 2 428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1 477) a ACTIVE-A (n = 601), ako aj počet publikovaných kohortných štúdií.

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

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

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

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

Osobitné skupiny populácie

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

Poškodenie funkcie obličiek

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

Poškodenie funkcie pečene

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidogrelu denne počas 10 dní pacientom s ťažkým poškodením funkcie pečene bola inhibícia agregácie trombocytov indukovanej ADP podobná tej, ktorá bola pozorovaná u zdravých osôb. Priemerné predĺženie doby krvácania bolo tiež v obidvoch skupinách podobné.

Rasa

Prevalencia CYP2C19 aliel, ktorá vyúsťuje do intermediárneho 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 kombinácii klopidogrelu/ kyseliny acetylsalicylovej hydrolyzuje na kyselinu salicylovú, ktorej maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje 1 hodinu po podaní, pričom tieto plazmatické hladiny ASA sú v podstate 1,5 - 3 hodiny 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 centrálneho nervového systému, materského mlieka a tkanív plodu.

Biotransformácia a eliminácia

ASA v kombinácii klopidogrelu/ kyseliny acetylsalicylovej sa v plazme prudko hydrolyzuje na kyselinu salicylovú s polčasom eliminácie 0,3 až 0,4 hodiny pri dávkach 75 až 100 mg ASA. Kyselina salicylová sa v pečeni primárne konjuguje na formu kyseliny salicylmočovej, fenolické glukuronidy, acylglukuronid a veľa druhoradých metabolitov. Plazmatický polčas kyseliny salicylovej v kombinácii klopidogrelu/ kyseliny acetylsalicylovej je približne 2 hodiny. Metabolizmus salicylátu je satureovateľný 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 obidvoch zložiek sú klinicky významné farmakokinetické interakcie 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 u ľudí s klinickou dávkou 75 mg/deň a boli dôsledkom účinku na pečenné enzýmy zúčastnené na metabolizme. Pri terapeutickej dávke nebol u ľudí užívajúcich klopidogrel pozorovaný účinok na pečenné enzýmy.

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

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

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

Zistilo sa, že klopidogrel nemá účinok na plodnosť samčiek a samiciek 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 (slabá vnímavosť chuti).

Kyselina acetylsalicylová: Štúdie s jednorazovou dávkou preukázali, že perorálna toxicita ASA je nízka. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní preukázali, že hladiny do 200 mg/kg/deň sú veľmi dobre tolerované u potkanov. Pravdepodobne kvôli vysokej citlivosti psov na ulcerogénne účinky NSAIDs sú psy na tieto dávky citlivejšie. V súvislosti s ASA neboli zistené žiadne genotoxické ani klastogenické problémy. Aj keď s ASA neboli vykonané žiadne oficiálne štúdie karcinogenicity, preukázalo sa, že ASA neurýchľuje rast tumoru.

Údaje o reprodukčnej toxicite preukázali teratogenicitu 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 inhibítory syntézy prostaglandínov v období organogenézy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Hydroxypropylcelulóza 100cP

Krospovidón (typ A)

Kyselina stearová

Sodná soľ kroskarmelózy

Hydrogenovaný rastlinný olej

Nátriumlaurylsulfát

Obal tablety:

Hypromelóza 15 cP

Polydextróza

Oxid titaničitý (E171)

Hlinitý lak chinolínovej žlti (E104)

Mastenec

Maltodextrín

Stredne nasýtené triacylglyceroly

Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov.

Po prvom otvorení fľašky: 30 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre (hliník + vysúšadlo + hliník). Veľkosti balenia obsahujúce 14, 28 a 30 filmom obalených tabliet.

Biele HDPE fľašky a zelené polypropylénové (PP) detské bezpečnostné uzávery s vysúšadlom. Veľkosť balenia obsahujúca 30 filmom obalených tabliet.

Biele HDPE multivrstvové fľašky a zelené polypropylénové (PP) detské bezpečnostné uzávery s vysúšadlom. Veľkosť balenia obsahujúca 30 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/942/001-005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 117,8 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Svetloružové až ružové, filmom obalené, kapsulovitého tvaru tablety. Tablety majú dĺžku 14,0 mm a šírku 6,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov užívajúcich klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovú (ASA). Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 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 s implantovaným stentom po perkutánnej koronárnej intervencii.
- akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu u farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombotickú liečbu

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

- Dospelí a starší pacienti

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva sa má užívať v jednej dávke 75 mg/100 mg denne.

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva sa používa pre pokračovanie liečby klopidogrelom a kyselinou acetylsalicylovou (ASA) podávaných jednotlivo:

- *U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu* (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu): Optimálna dĺžka liečby nebola oficiálne stanovená. Údaje získané z klinických štúdií podporujú užívanie počas 12 mesiacov a maximálny prínos bol pozorovaný v treťom mesiaci užívania (pozri časť 5.1). Ak je liečba kombináciou klopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej ukončená, pacienti môžu pokračovať v liečbe jedným antitrombocytárnym liekom.
- *U pacientov s akútnym infarktom myokardu 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 klopidoogrelu s ASA dlhšie ako štyri týždne nebol sledovaný v tomto nastavení (pozri časť 5.1). Ak je liečba kombináciou klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej ukončená, pacienti môžu pokračovať v liečbe jedným antitrombocytárnym 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 dvojitzú dávku.

- **Pediatrická populácia**

Bezpečnosť a účinnosť klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej sa neodporúča u tejto populácie.

- **Poškodenie funkcie obličiek**

Kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej sa nesmie používať u pacientov s ťažkým renálnym poškodením (pozri časť 4.3). Skúsenosti s liečbou pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 4.4). Kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej sa preto musí používať u týchto pacientov s opatrnosťou.

- **Poškodenie funkcie pečene**

Kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej sa nesmie používať u pacientov so závažným poškodením 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). Kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej sa preto musí používať u týchto pacientov s opatrnosťou.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Môže byť podávaný s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Vzhľadom na to, že liek obsahuje dve zložky, klopidoogrel/kyselina acetylsalicylová Teva je kontraindikovaný v týchto prípadoch:

- Precitlivenosť na liečiva alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 2 alebo v časti 6.1.
- Ťažké poškodenie funkcie pečene.
- Aktívne patologické krvácanie ako peptický vred alebo intrakraniálna hemorágia.

Navyše je jeho použitie kontraindikované kvôli obsahu ASA u pacientov:

- precitlivených na nesteroidné antiflogistiká (NSAIDs) a s prejavmi astmy, rinitídou a nosovými polypmi. U pacientov s pre-existujúcou mastocytózou, u ktorých môže použitie kyseliny acetylsalicylovej vyvolať ťažké hypersenzitívne reakcie (vrátane cirkulačného šoku so začervenaním, hypotenziou, tachykardiou a vracaním).
- so závažným poškodením funkcie obličiek.
- 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 účinkov, musí sa ihneď zvážiť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iných vhodných testov, hneď ako sa počas liečby vyskytnú klinické symptómy krvácania (pozri časť 4.8). Ako duálny antiagregačný liek sa kombinácia klopidoogrelu/ kyseliny acetylsalicylovej musí podávať s opatrnosťou pacientom so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch a tiež u pacientov, ktorí sú liečení nesteroidnými antiflogistikami (NSAIDs), vrátane Cox-2 inhibítorov,

heparínom, inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo trombolytikami. U pacientov sa musia pozorne sledovať akékoľvek známky krvácania, vrátane okultného krvácania, a to najmä v prvých týždňoch liečby a/alebo po invazívnom kardiologickom alebo po chirurgickom zákroku. Súčasné užívanie kombinácie klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej a perorálnych antikoagulancií sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.5).

Pacienti musia informovať lekára a zubára o užívaní kombinácie klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej 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, kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej sa musí vysadiť 7 dní pred zákrokom..

Kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej predlžuje čas krvácania, preto sa musí podávať s opatrnosťou pacientom s léziami a s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnemu alebo intraokulárnemu).

Pacienti musia byť taktiež upozornení, že zastavenie krvácania môže počas liečby kombináciou klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej 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 klopidoogrelu hlásená veľmi zriedkavo, niekedy po krátkodobom užívaní. Charakterizuje ju trombocytopénia a mikroangiopatická hemolytická anémia sprevádzaná buď neurologickými príznakmi, renálnou dysfunkciou alebo horúčkou. TTP je stav, ktorý je potenciálne smrteľný a vyžaduje si okamžitú liečbu vrátane plazmaferézy.

Získaná hemofília

Po užití klopidoogrelu bola hlásená získaná hemofília. V prípadoch, keď je potvrdené ojedinelé predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) s krvácaním alebo bez krvácania, je potrebné zväžiť možnosť získanej hemofílie. Pacientov s potvrdenou diagnózou získanej hemofílie musí liečiť špecializovaný lekár a liečba klopidoogrelom/kyselinou acetylsalicylovou sa musí ukončiť.

Nedávny tranzitórny ischemický atak 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 klopidoogrelu 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 majú pomalý CYP2C19 metabolizmus, sa pri odporúčanom dávkovaní klopidoogrelu tvorí menej aktívneho metabolitu a má nižší vplyv na funkciu trombocytov. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

Keďže sa klopidoogrel 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 klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pre zoznam inhibítorov CYP2C19 pozri časť 4.5, pozri tiež časť 5.2).

Skrížená reaktivita medzi tienopyridínmi

U pacientov sa musí zhodnotiť anamnéza hypersenzitivity na tienopyridíny (ako napr. klopidoogrel, 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 trombocytopénia a neutropénia. Pacienti, u ktorých sa alergická reakcia a/alebo hematologická reakcia na niektorý tienopyridín objavila už v minulosti, môžu mať zvýšené riziko vzniku rovnakej alebo odlišnej reakcie na iný tienopyridín. U pacientov so známou alergiou na tienopyridíny sa odporúča starostlivo sledovať príznaky hypersenzitivity.

Vzhľadom na prítomnosť ASA sa vyžaduje opatrnosť u pacientov:

- s astmou alebo alergickými ťažkosťami, keďže u nich je zvýšené riziko reakcií z precitlivenosti.
- s dnou, pretože nízke dávky ASA zvyšujú koncentrácie 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.

Poruchy gastrointestinálneho (GI) traktu

Kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej 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 ku krvácaniu do žalúdka. Môžu sa objaviť nežiaduce GI účinky, vrátane bolesti žalúdka, pálenia záhy, nauzey, vracania a GI krvácania. Hoci sú nevýrazné symptómy ochorenia horného GI traktu, ako napr. dyspepsia, časté a môžu sa objaviť kedykoľvek počas liečby, lekári musia byť ostražití a sledovať príznaky vzniku ulcerácií a krvácania, aj napriek neprítomnosti predchádzajúcich GI symptómov. Pacienti musia byť upozornení na symptómy GI nežiaducich účinkov a na to, čo je potrebné urobiť, keď sa objavia (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Klopidoogrel/kyselina acetylsalicylová Teva obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavou dedičnou formou galaktózovej intolerancie, deficitu laktázy lapónskeho typu alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie, nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulanciá

Súčasné podávanie kombinácie klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej a perorálnych antikoagulancií sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.4). Hoci podávanie klopidoogrelu 75 mg/deň neovplyvnilo farmakokinetiku S-warfarínu alebo medzinárodný normalizovaný pomer (INR) u pacientov užívajúcich dlhodobo warfarín, súčasné podávanie klopidoogrelu 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 kombinácia klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Heparín

V klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch nebola počas užívania klopidoogrelu potrebná úprava dávky heparínu a ani klopidoogrel neovplyvňoval účinok heparínu na koaguláciu. Súčasné podávanie heparínu s klopidoogrelom neovplyvňuje inhibíciu zrážania trombocytov indukovanú klopidoogrelom. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi kombináciou klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej a heparínom, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to, je pri ich súčasnom užívaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Trombolytiká

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

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs)

V klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch zvýšilo súčasné podávanie klopidoogrelu a naproxenu okultné gastrointestinálne krvácanie. Z tohto dôvodu sa súčasné podávanie s NSAIDs, vrátane Cox-2 inhibítorov, neodporúča (pozri časť 4.4).

Experimentálne údaje upozorňujú, že súčasné podávanie ibuprofenu môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek. Avšak vzhľadom na obmedzenosť týchto údajov a nejasností 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).

SSRI

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

Iné lieky podávané súčasne s klopidoogrelom

Keďže sa klopidoogrel 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 klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

K liečivám inhibujúcim CYP2C19 patria: omeprazol a ezomeprazol, fluvoxamín, fluoxetín, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidín, ciprofloxacín, cimetidín, karbamazepín, oxkarbamazepín a chloramfenikol.

Inhibitory protónovej pumpy (PPI)

Podávanie omeprazolu 80 mg denne buď v rovnakom čase ako klopidoogrel 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 klopidoogrelom rovnakú interakciu.

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

U pantoprazolu a lansoprazolu sa pozorovalo menej výrazné zníženie expozície metabolitu.

Plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu sa pri súčasnej liečbe pantoprazolom 80 mg jedenkrát denne znížili o 20 % (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 klopidoogrel sa môže podávať súčasne s pantoprazolom.

Neexistuje dôkaz o tom, či iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako napr. H2 blokátory (okrem cimetidínu, ktorý je CYP2C19 inhibítor) alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidoogrelu.

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

Farmakokinetika digoxínu alebo teofylínu sa pri súčasnom podávaní klopidoogrelu nezmenila. Antacidá neovplyvňujú rozsah absorpcie klopidoogrelu.

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

Iné lieky podávané súčasne 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 kombináciou klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej s opatrnosťou, pretože môže inhibovať renálny klírens metotrexátu, čo môže viesť k toxickému poškodeniu kostnej drene.

Iné interakcie s ASA

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

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 súčasne užívali rôznorodé lieky ako napríklad diuretiká, betablokátory, ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálov, liečivá na zníženie hladiny cholesterolu, koronárne vazodilatanciá, antidiabetiká (vrátane inzulínu), antiepileptiká a antagonisty GPIIb/III bez toho, aby sa objavili klinicky významné nežiaduce interakcie.

Odhliadnuc od vyššie uvedených informácií týkajúcich sa špecifických liekových interakcií, neboli vykonané štúdie zamerané na interakcie kombinácie klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej s niektorými liekmi bežne podávanými pacientom s aterosklerotickým ochorením.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Vzhľadom na prítomnosť ASA je kombinácia klopidoogrelu/ kyseliny acetylsalicylovej kontraindikovaná 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 na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky 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 vyššie:

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 predĺženému pôrodu.

Laktácia

Nie je známe, či sa klopido­gre­lu 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 kombináciou klopido­gre­lu/ kyseliny acetylsalicylovej sa nemá pokračovať v dojčení.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o použití kombinácie klopido­gre­lu/ kyseliny acetylsalicylovej z hľadiska fertility. Štúdie na zvieratách nepreukázali, či klopido­gre­lu ovplyvňuje fertilitu. Nie je známe, či ASA ovplyvňuje fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kombinácia klopido­gre­lu/ kyseliny acetylsalicylovej 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 a ASA a vyše 9 000 pacientov liečených počas 1 roka alebo dlhšie. Klinicky významné nežiaduce reakcie pozorované v štyroch veľkých štúdiách, štúdia CAPRIE (štúdia porovnávajúca klopido­gre­lu v monoterapii oproti ASA) a štúdie CURE, CLARITY a COMMIT (štúdie porovnávajúce kombináciu klopido­gre­lu s ASA oproti monoterapii 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 spontánnych 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 počas piatich dní pred vykonaním koronárneho bypassu, pri kombinácii klopido­gre­lu a ASA sa počet prípadov závažného krvácania vyskytol v 9,6 % a pri monoterapii ASA v 6,3 %.

V CLARITY bolo celkove zvýšené krvácanie v skupine klopido­gre­lu a ASA oproti skupine s monoterapiou ASA. Výskyt závažného krvácania bol podobný medzi skupinami. Toto bolo konzistentné v celých podskupinách pacientov definovaných základnými charakteristikami a typom fibrinolytickej alebo heparinovej 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 monoterapie klopido­gre­lom, monoterapie ASA* alebo klopido­gre­lu v kombinácii s ASA získané z klinických štúdií alebo zo spontánných 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.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia, leukopénia, eozinofília	Neutropénia, aj závažná	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopenia, agranulocytóza, ťažká trombocytopénia, granulocytopénia, anémia, získaná hemofília A
Poruchy imunitného systému				Anafylaktický šok*, sérová choroba, anafylaktoidné reakcie, zhoršenie príznakov alergie na potraviny*, skrížená hypersenzitivita medzi tienopyridínmi (napr. tiklopidín, prasugrel) (pozri časť 4.4)*
Poruchy metabolizmu a výživy				Hypoglykémia*, dna* (pozri časť 4.4)
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (boli hlásené prípady s fatálnymi následkami), bolesť hlavy, parestézie, závrat		Poruchy chuti
Poruchy oka		Krvácanie do oka (konjunktiválne, okulárne, sietnicové)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	Strata sluchu* alebo tinnitus*
Poruchy ciev	Hematóm			Závažná hemorágia, hemorágia z pooperačných rán, vaskulitída, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemorágia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída, nekardiogénny pľúcny edém pri dlhodobom užívaní a v súvislosti s hypersenzitívnou reakciou na kyselinu acetylsalicylovú*, eozinofilná pneumónia
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 fatálnymi následkami, pankreatitída, gastro-duodenálny vred/perforácie*, kolitída (vrátane ulceróznej a lymfocytovej kolitídy), symptómy ochorenia horného gastrointestinálneho traktu* ako napr. gastralgia (pozri časť 4.4), stomatitída. Ochorenia hornej časti gastrointestinálneho traktu (ezofagitída, ezofageálna ulcerácia, perforácia, erozívna

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
				gastritída, erozívna duodenitída, gastro-duodenálny vred/perforácie)*; ochorenia dolnej časti gastrointestinálneho traktu (vredy v tenkom [jejunum a ileum] a hrubom [kolon 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 lymfocytovej kolitídy)

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest				Akútne zlyhanie pečene, poškodenie funkcie pečene, najmä hepatocelulárne*, hepatitída, zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov*, abnormálne hodnoty pečeňových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Podliatiny	Vyrážka, pruritus, krvácanie do kože (purpura)		Bulózna dermatitída (toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, erythema multiforme), angioedém, liekový hypersenzitívny syndróm, liekový exantém s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), erytematózny alebo exfoliatívny exantém, urtikária, ekzém, lichen planus.
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Muskulo-skeletárne krvácanie (hemartróza), artritída, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria		Akútne poškodenie funkcie obličiek (hlavne u pacientov s existujúcim poškodením funkcie obličiek, kardiálnou dekompenzáciou, nefrotickým syndrómom alebo súčasnou liečbou diuretikami)*, glomerulonefritída, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Krvácanie v mieste vpichu			Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Predĺžený čas krvácania, pokles počtu neutrofilov, pokles počtu trombocytov		

* Údaje pre ASA získané z literatúry (frekvencia výskytu „neznáme“).

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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú známe údaje o predávkovaní kombináciou klopidoogrelu/kyseliny acetylsalicylovej.

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

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

Závažná forma predávkovania: ťažká porucha acidobázickej rovnováhy. Počiatočná hyperventilácia vedie k respiračnej alkalóze. Tlmivý účinok na dýchacie centrum následne vedie k respiračnej acidóze. V dôsledku prítomnosti salicylátov vzniká tiež metabolická acidóza. Vzhľadom na to, že u detí, batoliat a dojčiat sa zvyčajne pozoruje 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 zastaveniu dýchania. Letálna dávka kyseliny acetylsalicylovej je 25 - 30 g. Plazmatická koncentrácia salicylátov nad 300 mg/l (1,67 mmol/l) upozorňuje na intoxikáciu.

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

V prípade použitia toxického 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: inhibítory agregácie trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC30.

Mechanizmus účinku

Klopidoogrel je neaktívna forma, jeden z jeho metabolitov je inhibítorom agregácie krvných doštičiek. Aby vznikol aktívny metabolit inhibujúci agregáciu krvných doštičiek, musí sa klopidoogrel metabolizovať enzýmami CYP450. Aktívny metabolit klopidoogrelu selektívne inhibuje väzbu adenosín-difosfátu (ADP) na jeho P2Y₁₂ receptory na povrchu krvných doštičiek a následnú aktiváciu GPIIb/IIIa komplexu, sprostredkovanú ADP, čím inhibuje agregáciu trombocytov. Kvôli ireverzibilnej väzbe sú exponované 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 blokováním ADP-indukovanej amplifikácie krvných doštičiek.

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

Farmakodynamické účinky

Opakované dávky klopidoogrelu 75 mg/deň od prvého dňa výrazne podporujú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov s postupným zvyšovaním až po dosiahnutie rovnovážneho stavu medzi 3. – 7. 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 krvných doštičiek ireverzibilnou inhibíciou prostaglandínovej cyklooxygenázy, a tak inhibuje syntézu tromboxánu A₂, induktora zrážania krvných doštičiek a vazokonstrikcie. Tento účinok trvá počas života krvnej doštičky.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofen môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, keď sa podávajú súčasne. 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 jej podaní, došlo k zníženému účinku ASA na tvorbu tromboxánu alebo k agregácii trombocytov. Avšak limitácie týchto údajov a nejasné 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 klopidoogrelu plus ASA sa sledovala v troch dvojito zaslepených štúdiách zahŕňajúcich viac ako 61 900 pacientov: v štúdiách CURE, CLARITY a COMMIT sa porovnával klopidoogrel v kombinácii s ASA oproti ASA samotnej, 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), ktorí sa dostavili k lekárovi do 24 hodín od vzniku posledného záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómov svedčiacich o ischemii. Pacienti boli zaradení buď na základe EKG zmien spôsobených novou ischemiou alebo na základe minimálne dvojnásobného vzostupu hodnôt myokardiálnych enzýmov alebo troponínu I alebo T nad horný limit. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidoogrel (nasycovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, N = 6 259) v kombinácii s 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 výskyt krvácania nebol pri podávaní klopidoogrelu v kombinácii s ASA a ASA samotnej významne ovplyvnený sprievodnou liečbou heparínmi.

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako primárny cieľový ukazovateľ [smrť z kardiovaskulárnych (KV) príčin, infarkt myokardu (IM) alebo náhla cievna mozgová príhoda] bol 582 (9,3 %) v skupine liečenej klopidoogrelom v kombinácii s ASA a 719 (11,4 %) v skupine liečenej len ASA. V skupine liečenej klopidoogrelom v kombinácii s ASA sa dosiahlo 20 % zníženie relatívneho rizika (RRR) (95 % CI: 10 % - 28 %; p = 0,00009), [v prípade konzervatívnej liečby bolo zníženie relatívneho rizika 17 %; 29 % zníženie sa dosiahlo, keď pacienti podstúpili perkutánnu transluminálnu koronárnu 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 cieľový ukazovateľ) sa v štúdii počas 0-1, 1-3,

3-6, 6-9 a 9-12 mesačných intervalov 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 klopidoogrel plus ASA sa po 3 mesiacoch trvania liečby ďalej nezvyšoval, zatiaľ čo riziko hemorágie pretrvávalo (pozri časť 4.4).

Užívanie klopidoogrelu 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 cieľový ukazovateľ (smrť z KV príčin, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischemia), bol v skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA 1 035 (16,5 %) a v skupine liečenej ASA 1 187 (18,8 %). V skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA sa znížilo relatívne riziko o 14 % (95 % CI: 6 % - 21 %, $p = 0,0005$). Tento prínos bol dosiahnutý hlavne vďaka štatisticky významnej redukcii výskytu IM [287 (4,6 %) v skupine liečenej klopidoogrelom v kombinácii s 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 mellitus, 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 klopidoogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2 % RRR (zníženie relatívneho rizika) v prospech klopidoogrelu pre združený primárny cieľový ukazovateľ (smrť z KV príčin, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9 % RRR pre druhý združený primárny cieľový ukazovateľ (smrť z KV príčin, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischemia). Okrem toho, bezpečnostný profil klopidoogrelu v tejto podskupine pacientov nevyvolal žiadne zvláštne obavy. Preto sú výsledky z tejto podskupiny v súlade s celkovými výsledkami štúdie.

Bezpečnosť a účinnosť klopidoogrelu 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, ktorí sa dostavili k lekárovi do 12 hodín od vzniku infarktu myokardu s eleváciou ST a u ktorých sa plánovala trombolytická liečba. Pacienti dostávali klopidoogrel (nasycovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, $n = 1 752$) v kombinácii s 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 boli následne sledovaní 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 ≥ 65 rokov. 99,7 % z celkového počtu pacientov, dostávalo fibrinolytiká (s fibrínovou špecifitou: 68,7 %, bez fibrínovej špecifity: 31,1 %), 89,5 % heparín, 78,7 % betablokátoary, 54,7 % ACE inhibítory a 63 % statíny.

Päťnásť percent (15,0 %) pacientov v skupine s klopidoogrelom v kombinácii s ASA a 21,7 % v skupine liečenej iba ASA dosiahlo primárny cieľový ukazovateľ, čo predstavuje 6,7 % redukcii absolútneho rizika a 36 % redukcii relatívneho rizika v prospech klopidoogrelu (95 % CI: 24, 47 %; $p < 0,001$), týkajúcej sa hlavne 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, ktorí sa dostavili k lekárovi do 24 hodín od vzniku príznakov suspektného IM, na ktorý poukazoval aj abnormálny nález na EKG (t.j. ST elevácia, ST depresia alebo blokáda ľavého ramienka). Pacienti užívali klopido­gre­l (75 mg/deň, n = 22 961) v kombinácii s ASA (162 mg/deň) alebo ASA v monoterapii (162 mg/deň) (n = 22 891) počas 28 dní alebo do prepustenia z nemocnice. Združené 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 ≥ 60 rokov (26 % ≥ 70 rokov) a 54,5 % pacientov, ktorí dostávali fibrinolytiká.

Klopido­gre­l v kombinácii s 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 redukciu 0,5 % a 0,9 %. Tento prínos bol konzistentný v celom rozsahu veku, pri oboch pohlaviach a pri podávaní alebo nepodávaní fibrinolytík a bol pozorovaný už do 24 hodín.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kombináciou klopido­gre­lu/ kyseliny acetylsalicylovej vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe koronárnej aterosklerózy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klopido­gre­l:

Absorpcia

Klopido­gre­l sa po jednorazovej a opakovanej dennej perorálnej dávke 75 mg rýchlo absorbuje. Priemerné maximálne 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 minimálne 50 %.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Klopido­gre­l sa extenzívne metabolizuje v pečeni. *In vitro* a *in vivo* sa klopido­gre­l metabolizuje dvomi hlavnými metabolickými dráhami: jedna sprostredkovaná esterázami a vedúca k hydrolýze 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. *In vitro* je táto metabolická dráha sprostredkovaná enzýmami CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 a CYP2B6. 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 biologický 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-klopidoogrelu sa vyžaduje CYP2C19. Farmakokinetika aktívneho metabolitu klopidoogrelu a protidoštičkový účinok, zisťované *ex vivo* skúškami agregácie doštičiek, sa líšia podľa genotypu CYP2C19.

Alela CYP2C19*1 je zodpovedná za plne funkčný enzým, kým alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za nefunkčné enzýmy. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za väčšinu zredukovanej funkcie aliel u pomalých metabolizérov kaukazskej rasy (85 %) a ázijskej rasy (99 %). K ďalším alelám, ktoré sa spájajú so zníženým alebo žiadnym metabolizmom patria menej časté CYP2C19*4, *5, *6, *7 a *8. 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 štúdii sa hodnotila farmakokinetická a antiagregačná odpoveď u 40 zdravých osôb, rozdelených do 4 skupín po 10 dobrovoľníkov podľa CYP2C19 metabolizmu (ultrarýchly, extenzívny, intermediárny a pomalý), ktorým sa podával klopidoogrel 300 mg ako úvodná dávka, následne 75 mg/deň a 600 mg ako úvodná dávka, následne 150 mg/deň počas 5 dní (rovnovážny stav). Žiadne významné rozdiely neboli zaznamenané v expozícii aktívneho metabolitu a priemernej inhibícii krvného zrážania (mean inhibition of platelet aggregation - IPA) medzi ultrarýchlymi, extenzívnymi a intermediárnymi metabolizérmi. Expozícia aktívneho metabolitu klopidoogrelu sa znížila o 63 - 71 % u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi. Po dávkovacom režime 300 mg/75 mg sa u pomalých metabolizérov s priemernou IPA (5 μ mol 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 intermediárnych metabolizérov na 37 % (24 hodín) a na 60 % (piaty deň). Pri dávkovacom režime 600 mg/150 mg bola u pomalých metabolizérov expozícia aktívneho metabolitu vyššia ako pri dávkovacom režime 300 mg/75 mg. Okrem toho, IPA bola 32 % (24 hodín) a 61 % (piaty deň), čo je vyššie ako u pomalých metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg a bola rovnaká ako u ostatných skupín CYP2C19 metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg. Vhodný dávkovací režim pre túto populáciu pacientov zatiaľ nebol potvrdený výsledkami klinických štúdií.

V súlade s vyššie uvedenými výsledkami, v metaanalýze zahrňujúcej 6 štúdií s 335 osobami liečenými klopidoogrelom v rovnovážnom stave, sa preukázalo, že expozícia aktívneho metabolitu sa znížila o 28 % u intermediárnych metabolizérov a o 72 % u pomalých metabolizérov, zatiaľ čo sa inhibícia krvného zrážania (5 μ mol ADP) znížila s rozdielmi 5,9 % a 21,4 %, v porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi.

Vplyv CYP2C19 genotypu na klinické výsledky u pacientov liečených klopidoogrelom nebol hodnotený v prospektívnych, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách. Vykonalo sa množstvo retrospektívnych analýz, avšak na vyhodnotenie tohto účinku pre pacientov liečených klopidoogrelom existujú genotypové výsledky: CURE (n = 2 721), CHARISMA (n = 2 428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1 477) a ACTIVE-A (n = 601), ako aj počet publikovaných kohortných štúdií.

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

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

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

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

Osobitné skupiny populácie

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

Poškodenie funkcie obličiek

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

Poškodenie funkcie pečene

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidogrelu denne počas 10 dní pacientom s ťažkým poškodením funkcie pečene bola inhibícia agregácie trombocytov indukovanej ADP podobná tej, ktorá bola pozorovaná u zdravých osôb. Priemerné predĺženie doby krvácania bolo tiež v oboch skupinách podobné.

Rasa

Prevalencia CYP2C19 aliel, ktorá vyúsťuje do intermediárneho 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 kombinácii klopidogrelu/ kyseliny acetylsalicylovej hydrolyzuje na kyselinu salicylovú, ktorej maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje 1 hodinu po podaní, pričom tieto plazmatické hladiny ASA sú v podstate 1,5 - 3 hodiny 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 centrálneho nervového systému, materského mlieka a tkanív plodu.

Biotransformácia a eliminácia

ASA v kombinácii klopidogrelu/ kyseliny acetylsalicylovej sa v plazme prudko hydrolyzuje na kyselinu salicylovú s polčasom eliminácie 0,3 až 0,4 hodiny pri dávkach 75 až 100 mg ASA. Kyselina salicylová sa v pečeni primárne konjuguje na formu kyseliny salicylmočovej, fenolické glukuronidy, acylglukuronid a veľa druhoradých metabolitov. Plazmatický polčas kyseliny salicylovej v kombinácii klopidogrelu/ kyseliny acetylsalicylovej je približne 2 hodiny. Metabolizmus salicylátu je saturovateľný 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 sú klinicky významné farmakokinetické interakcie nepravdepodobné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

Zistilo sa, že klopidogrel nemá účinok na plodnosť samčiek a samiciek 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 (slabá vnímavosť chuti).

Kyselina acetylsalicylová: Štúdie s jednorazovou dávkou preukázali, že perorálna toxicita ASA je nízka. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní preukázali, že hladiny do 200 mg/kg/deň sú veľmi dobre tolerované u potkanov. Pravdepodobne kvôli vysokej citlivosti psov na ulcerogénne účinky NSAIDs sú psy na tieto dávky citlivejšie. V súvislosti s ASA neboli zistené žiadne genotoxické ani klastogenické problémy. Aj keď s ASA neboli vykonané žiadne oficiálne štúdie karcinogenicity, preukázalo sa, že ASA neurýchľuje rast tumoru.

Údaje o reprodukčnej toxicite preukázali teratogenicitu 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 inhibítory syntézy prostaglandínov v období organogenézy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Hydroxypropylcelulóza 100cP
Krospovidón (typ A)
Kyselina stearová
Sodná soľ kroskarmelózy
Hydrogenovaný rastlinný olej
Nátriumlaurylsulfát

Obal tablety:

Hypromelóza 15 cP

Polydextróza
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec
Maltodextrín
Stredne nasýtené triacylglyceroly
Žltý oxid železitý (E172)
Karmín (E120)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov.

Po prvom otvorení fľašky: 30 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre (hliník + vysúšadlo + hliník). Veľkosti balenia obsahujúce 10, 14, 28, 30, 50, 90 a 100 filmom obalených tabliet.

Biele HDPE fľašky a zelené polypropylénové (PP) detské bezpečnostné uzávery s vysúšadlom.

Veľkosť balenia obsahujúca 30 filmom obalených tabliet.

Biele HDPE multivrstvové fľašky a zelené polypropylénové (PP) detské bezpečnostné uzávery s vysúšadlom. Veľkosť balenia obsahujúca 30 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/942/006-014

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Chorvátsko

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

TEVA UK Limited
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE
EAST SUSSEX, BN22 9AG
Veľká Británia

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

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

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom

portáli pre lieky.

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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 v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

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).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA na blistre****1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/75 mg filmom obalené tablety
Klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. LIEČIVÁ

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

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/942/001-003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VYDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/75 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/75 mg tablety
Klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA na fľašku****1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/75 mg filmom obalené tablety
Klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. LIEČIVÁ

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

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení fľašky spotrebujte do 30 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Uchovávať v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/942/004-005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/75 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠKY****1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/75 mg filmom obalené tablety
Klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. LIEČIVÁ

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

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení fľašky spotrebujte do 30 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/942/004-005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA na blistre****1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/100 mg filmom obalené tablety
Klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. LIEČIVÁ

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
50 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/942/006-012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/100 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/100 mg tablety
Klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA na fľašku****1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/100 mg filmom obalené tablety
Klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. LIEČIVÁ

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení fľašky spotrebujte do 30 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/942/013-014

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/100 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠKY****1. NÁZOV LIEKU**

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/100 mg filmom obalené tablety
Klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. LIEČIVÁ

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení fľašky spotrebujte do 30 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII****12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/14/942/013-014

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/75 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 lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

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

1. Čo je Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva a na čo sa používa

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 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 zhľukujú. Tomuto zhľukovaniu v niektorých druhoch krvných ciev (nazývajú sa artérie) bránia antiagregačné lieky, ktoré znižujú možnosť vytvorenia krvnej zrazeniny (tento proces sa volá ateroskleróza).

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 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/kyselina acetylsalicylová Teva 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 vám môže lekár zaviesť do upchatej alebo zúženej tepny tzv. stent na znovuoobnovenie účinného prietoku krvi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva

Neužívajte Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva

- 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, výtok z nosa (nádchu) a máte polypy (výrastky v nose).
- Ak trpíte ochoreniami, ktoré môžu byť spojené s akútnym krvácaním, napríklad žalúdočné vredy alebo krvácanie do mozgu.
- Ak trpíte závažným ochorením pečene.
- Ak trpíte závažným ochorením obličiek.
- Ak ste v posledných troch mesiacoch tehotenstva.

Upozornenia a opatrenia

Ak sa na vás vzťahuje niektorá z nasledujúcich situácií, musíte o tom informovať lekára predtým, ako začnete užívať Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva:

- 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 ste počas posledných siedmich dní mali nedokrvenie mozgu spôsobené upchatím artérie (ischemická mozgová príhoda).
- 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.

Počas užívania Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva:

- 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 ihneď informovať vášho lekára**, ak u vás vzniknú zdravotné ťažkosti (tiež známe ako trombotická trombocytopenická purpura alebo TTP), ktoré zahŕňajú horúčku, podliatiny pod kožou, ktoré môžu vyzeráť ako nezreteľné červené bodky s nevysvetliteľnou extrémnou únavou alebo bez nej, zmätenosť, žožltnutie pokožky alebo očí (žltacka) (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).
- Ak sa porežete alebo zraníte, zastavenie krvácania môže trvať trochu dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie, napríklad pri holení, vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak sa znepokojujete kvôli krvácaniu, musíte **okamžite kontaktovať vášho lekára** (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).
- Váš lekár vám môže nariadiť vyšetrenie krvi.

Deti a dospelí

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva nie je určený deťom ani 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/kyselina acetylsalicylová Teva

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

Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva a naopak.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate:

- perorálne (ústami užívané) antikoagulanciá, 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 iné injekčne podávané lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
- omeprazol, ezomeprazol alebo cimetidín, lieky na tráviace ťažkosti,
- metotrexát, liek používaný na liečbu silnej bolesti kĺbov (reumatoidná artritída) alebo ochorení kože (psoriáza),
- probenecid, benzbromarón alebo sulfinpyrazón, lieky používané na liečbu dny,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacín alebo chloramfenikol, lieky na liečbu bakteriálnych a plesňových infekcií,
- fluoxetín, fluvoxamín alebo moklobemid, lieky na liečbu depresie,
- karbamazepín alebo oxkarbazepín, lieky na liečbu určitých foriem epilepsie,
- tiklopidín, iný antiagregačný liek,

Pri užívaní Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva **musíte ukončiť** inú liečbu klopidogetrelom.

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.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva počas posledných troch mesiacov tehotenstva. Užívanie tohto lieku sa počas prvých šiestich mesiacov tehotenstva neodporúča.

Ak ste tehotná alebo máte podozrenie, že ste tehotná, musíte na to upozorniť svojho lekára alebo lekárnik. Ak otehotníte počas užívania Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva, **okamžite sa poraďte so svojím lekárom**, pretože počas tehotenstva sa užívanie Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva neodporúča.

Nesmiete užívať tento liek počas dojčenia.

Ak ste matka, ktorá dojčí 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/kyselina acetylsalicylová Teva by nemal ovplyvniť vašu schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), skontaktujte sa so svojím lekárom pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva

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 Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva denne, prehltnutá, zapitá pohárom vody, s jedlom alebo nalačno.

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

V závislosti od vášho zdravotného stavu vám lekár určí dĺžku liečby Clopidogrelom/kyselinou acetylsalicylovou Teva. Ak ste prekonali srdcový záchvat, vaša liečba má trvať najmenej štyri týždne. V akomkoľvek prípade, musíte ho užívať tak dlho, ako vám lekár predpíše.

Ak užijete viac Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva

Ak zabudnete užiť dávku Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva a spomeniete si počas nasledujúcich 12 hodín od zvyčajného času užívania, užite tabletu ihneď a nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase.

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

Ak prestanete užívať Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva

Neprerušujte liečbu, pokiaľ vám to lekár nepovedal. Pred prerušením sa skontaktujte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak vám lekár povedal, aby ste dočasne prerušili liečbu, opýtajte sa ho, kedy máte s liečbou znovu začať.

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 neprejavia u každého.

Okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom, ak sa u vás objavia:

- horúčka, príznaky infekcie alebo extrémnej únavy. Môžu byť dôsledkom zriedkavého zníženia počtu niektorých krviniek.
- príznaky pečenných problémov ako je zožltnutie kože a/alebo očí (žltáčka), 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 kožné problémy, ako napr. vyrážky a svrbenie, pľuzgiere na koži. Tieto môžu byť príznakom alergickej reakcie.

Najčastejším vedľajším účinkom, ktorý sa udáva v súvislosti s podávaním Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva je krvácanie. Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdka alebo čriev, ako modriny, podliatiny (nezvyčajné krvácanie alebo podliatiny pod kožou), krvácanie z nosa, krv v moči. Zriedkavo bolo zaznamenané tiež krvácanie do oka, vnútrolebečné krvácanie, krvácanie do pľúc alebo do kĺbov.

Ak pri užívaní Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva dlhšiu dobu krvácate

Ak sa porežete alebo inak poraníte, zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie, napríklad 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 postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- hnačka
- bolesti brucha
- poruchy trávenia alebo pálenie záhy

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- bolesť hlavy
- žalúdočné vredy
- vracanie
- pocit na vracanie (nauzea)
- zápcha
- nadmerná plynatosť v žalúdku alebo v črevách
- vyrážky
- svrbenie
- závrat
- pocit mravčenia a necitlivosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- pocit točenia hlavy (vertigo).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- žltáčka
- pálenie v žalúdku a/alebo pažeráku
- výrazná bolesť brucha spojená s bolesťou chrbta alebo bez nej
- horúčka
- ťažkosti s dýchaním, niekedy spojené s kašľom
- generalizované (celkové) alergické reakcie (napr. pocit celkového návalu horúčavy s náhlou nevoľnosťou až stratou vedomia)
- opuch v ústach
- pľuzgier na koži
- alergické prejavy na koži
- zápal sliznice ústnej dutiny (stomatitída)
- pokles krvného tlaku
- zmätenosť
- halucinácie
- bolesti kĺbov
- svalové bolesti
- poruchy chuti
- zápal malých ciev

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

- prasknutie vredu
- zvonenie v ušiach
- strata sluchu
- náhle život ohrozujúce alergické reakcie
- ochorenie obličiek
- nízka hladina cukru v krvi
- dna (stav bolestivých, opuchnutých kĺbov spôsobený kryštálmi kyseliny močovej)
- zhoršujúca sa alergia na potraviny

Váš lekár môže tiež zistiť zmeny v laboratórnych testoch vašej krvi alebo moču.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchováajte pri teplote do 25 °C. Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Po prvom otvorení fľašky spotrebujte do 30 dní.

Nepoužívajte tento liek, keď 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/kyselina acetylsalicylová Teva obsahuje

- Liečivo je klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová.
 - Každá tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (vo forme hydrogénsíranu) a 75 mg kyseliny acetylsalicylovej.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza 100cP, krospovidón (typ A), kyselina stearová, sodná soľ kroskarmelózy, hydrogenovaný rastlinný olej a natriumlaurylsulfát.
 - Obal tablety: hypromelóza, polydextróza, oxid titaničitý (E171), hlinitý lak chinolínovej žlti (E104), mastenec, maltodextrín, stredne nasýtené triacylglyceroly a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva a obsah balenia

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/75 mg filmom obalené tablety sú žlté, filmom obalené, kapsulovitého tvaru tablety. Tablety majú dĺžku 14,0 mm a šírku 6,8 mm.

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva sa dodáva v blistroch vo veľkostiach balenia obsahujúcich 14, 28 a 30 filmom obalených tabliet alebo vo fľaškách s veľkosťou balenia obsahujúcich 30 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobcovia:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecin
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Spojené kráľovstvo

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

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Nemecko

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Chorvátsko

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Táto písomná informácia pre používateľa 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>.

Písomná informácia pre používateľa

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 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 lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

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

1. Čo je Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva a na čo sa používa

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 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 zhľukujú. Tomuto zhľukovaniu v niektorých druhoch krvných ciev (nazývajú sa artérie) bránia antiagregačné lieky, ktoré znižujú možnosť vytvorenia krvnej zrazeniny (tento proces sa volá ateroskleróza).

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 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/kyselina acetylsalicylová Teva 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 vám môže lekár zaviesť do upchatej alebo zúženej tepny tzv. stent na znovuoobnovenie účinného prietoku krvi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva

Neužívajte Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva

- 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, výtok z nosa (náchu) a máte polypy (výrastky v nose).
- Ak trpíte ochoreniami, ktoré môžu byť spojené s akútnym krvácaním, napríklad žalúdočné vredy alebo krvácanie do mozgu.
- Ak trpíte závažným ochorením pečene.
- Ak trpíte závažným ochorením obličiek.
- Ak ste v posledných troch mesiacoch tehotenstva.

Upozornenia a opatrenia

Ak sa na vás vzťahuje niektorá z nasledujúcich situácií, musíte o tom informovať lekára predtým, ako začnete užívať Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva:

- 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 ste počas posledných siedmich dní mali nedokrvenie mozgu spôsobené upchatím artérie (ischemická mozgová príhoda).
- 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.

Počas užívania Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva:

- 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 ihneď informovať vášho lekára**, ak u vás vzniknú zdravotné ťažkosti (tiež známe ako trombotická trombocytopenická purpura alebo TTP), ktoré zahŕňajú horúčku, podliatiny pod kožou, ktoré môžu vyzeráť ako nezreteľné červené bodky s nevysvetliteľnou extrémnou únavou alebo bez nej, zmätenosť, žožltnutie pokožky alebo očí (žltáčka) (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).
- Ak sa porežete alebo zraníte, zastavenie krvácania môže trvať trochu dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie, napríklad pri holení, vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak sa znepokojujete kvôli krvácaniu, musíte **okamžite kontaktovať vášho lekára** (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).
- Váš lekár vám môže nariadiť vyšetrenie krvi.

Deti a dospelávajúci

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva nie je určený deťom ani dospelávajúcim do 18 rokov. Pri podávaní liekov obsahujúcich kyselinu acetylsalicylovú (ASA) deťom alebo dospelávajúcim 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/kyselina acetylsalicylová Teva

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

Niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať účinok Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva a naopak.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate:

- perorálne (ústami užívané) antikoagulanciá, 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 iné injekčne podávané lieky na zníženie zrážanlivosti krvi,
- omeprazol, ezomeprazol alebo cimetidín, lieky na tráviace ťažkosti,
- metotrexát, liek používaný na liečbu silnej bolesti kĺbov (reumatoidná artritída) alebo ochorení kože (psoriáza),
- probenecid, benzbromarón alebo sulfinpyrazón, lieky používané na liečbu dny,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacín alebo chloramfenikol, lieky na liečbu bakteriálnych a plesňových infekcií,
- fluoxetín, fluvoxamín alebo moklobemid, lieky na liečbu depresie,
- karbamazepín alebo oxkarbazepín, lieky na liečbu určitých foriem epilepsie,
- tiklopidín, iný antiagregačný liek,

Pri užívaní Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva **musíte ukončiť** inú liečbu klopidogetrelom.

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.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva v počas posledných troch mesiacov tehotenstva.

Užívanie tohto lieku sa počas prvých šiestich mesiacov tehotenstvanedporúča.

Ak ste tehotná alebo máte podozrenie, že ste tehotná, musíte na to upozorniť svojho lekára alebo lekárnika ešte pred užívaním Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva. Ak otehotníte počas užívania Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva, **okamžite sa poraďte so svojím lekárom**, pretože počas tehotenstva sa užívanie Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva nedporúča.

Nesmiete užívať tento liek počas dojčenia.

Ak ste matka, ktorá dojčí 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/kyselina acetylsalicylová Teva by nemal ovplyvniť vašu schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), skontaktujte sa so svojím lekárom pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva

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 Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva denne, prehltnutá, zapitá pohárom vody, s jedlom alebo nalačno.

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

V závislosti od vášho zdravotného stavu vám lekár určí dĺžku liečby Clopidogrelom/kyselinou acetylsalicylovou Teva. Ak ste prekonali srdcový záchvat, vaša liečba má trvať najmenej štyri týždne. V akomkoľvek prípade, musíte ho užívať tak dlho, ako vám lekár predpíše.

Ak užijete viac Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva

Ak zabudnete užiť dávku Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva a spomeniete si počas nasledujúcich 12 hodín od zvyčajného času užívania, užite tabletu ihneď a nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase.

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

Ak prestanete užívať Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva

Nepreerušujte liečbu, pokiaľ vám to lekár nepovedal. Pred prerušením sa skontaktujte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak vám lekár povedal, aby ste dočasne prerušili liečbu, opýtajte sa ho, kedy máte s liečbou znovu začať.

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 neprejavia u každého.

Okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom, ak sa u vás objavia:

- horúčka, príznaky infekcie alebo extrémnej únavy. Môžu byť dôsledkom zriedkavého zníženia počtu niektorých krviniek.
- príznaky 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 kožné problémy, ako napr. vyrážky a svrbenie, pľuzgiere na koži. Tieto môžu byť príznakom alergickej reakcie.

Najčastejším vedľajším účinkom, ktorý sa udáva v súvislosti s podávaním Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva je krvácanie. Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdka alebo čriev, ako modriny, podliatiny (nezvyčajné krvácanie alebo podliatiny pod kožou), krvácanie z nosa, krv v moči. Zriedkavo bolo zaznamenané tiež krvácanie do oka, vnútrolebečné krvácanie, krvácanie do pľúc alebo do kĺbov.

Ak pri užívaní Clopidogrelu/kyseliny acetylsalicylovej Teva dlhšiu dobu krvácate

Ak sa porežete alebo inak poraníte, zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne. Predĺžené krvácanie súvisí so spôsobom účinku tohto lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie, napríklad 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 postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- hnačka
- bolesti brucha
- poruchy trávenia alebo pálenie záhy

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- bolesť hlavy
- žalúdočné vredy
- vracanie
- pocit na vracanie (nauzea)
- zápcha
- nadmerná plynatosť v žalúdku alebo v črevách
- vyrážky
- svrbenie
- závrat
- pocit mravčenia a necitlivosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- pocit točenia hlavy (vertigo).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

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

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

- prasknutie vredu
- zvonenie v ušiach
- strata sluchu
- náhle život ohrozujúce alergické reakcie
- ochorenie obličiek
- nízka hladina cukru v krvi
- dna (stav bolestivých, opuchnutých kĺbov spôsobený kryštálmi kyseliny močovej)
- zhoršujúca sa alergia na potraviny

Váš lekár môže tiež zistiť zmeny v laboratórnych 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 pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Clopidogrel/kyselinu acetylsalicylovú Teva

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Po prvom otvorení fľašky spotrebujte do 30 dní.

Nepoužívajte tento liek, keď 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/kyselina acetylsalicylová Teva obsahuje

- Liečivo je klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová.
 - Každá tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (vo forme hydrogénsíranu) a 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza 100cP, krospovidón (typ A), kyselina stearová, sodná soľ kroskarmelózy, hydrogenovaný rastlinný olej a natriumlaurylsulfát.
 - Obal tablety: hypromelóza, polydextróza, oxid titaničitý (E171), mastenec, maltodextrín, stredne nasýtené triacylglyceroly, žltý oxid železitý (E172), karmín (E120), červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva a obsah balenia

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva 75 mg/100 mg filmom obalené tablety sú svetloružové až ružové, filmom obalené, kapsulovitého tvaru tablety. Tablety majú dĺžku 14,0 mm a šírku 6,8 mm.

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva balený v blistroch sa dodáva vo veľkostiach balenia obsahujúcich 10, 14, 28, 30, 50, 90 a 100 filmom obalených tabliet.

Clopidogrel/kyselina acetylsalicylová Teva balený vo fľaškách sa dodáva vo veľkostiach balenia obsahujúcich 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobcovia:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecín
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Spojené kráľovstvo

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

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Nemecko

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Chorvátsko

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Táto písomná informácia pre používateľa 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>.