

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 48 mg laktózy.

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

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

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

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

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris je indikovaný na sekundárnu prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov, ktorí už užívali klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovú (ASA). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris je fixná kombinácia dávky liečiv pre pokračovanie liečby u pacientov:

- s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobených zavedeniu stentu po perkutánnom koronárnom zákroku (*percutaneous coronary intervention*, PCI);
- s akútnym infarktom myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) u pacientov podstupujúcich PCI (vrátane pacientov podstupujúcich zavedenie stentu) alebo u farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombolytickú/fibrinolytickú liečbu.

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a starší pacienti

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

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

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris fixná kombinácia sa používa pre pokračovanie oddelenej liečby klopidogetrelom a kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a nahrádza individuálne produkty klopidogetrelu a ASA.

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

V prípade vynechania dávky:

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

Pediatrická populácia

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Skúsenosti s liečbou pacientov so stredne ťažkým ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu, sú obmedzené (pozri časť 4.4). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris je kontraindikovaný v týchto prípadoch:

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

Navyše je jeho použitie kontraindikované kvôli obsahu ASA u pacientov:

- Precitlivených na nesteroidné protizápalové lieky (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) a so syndrómom astmy, rinitídou a nosovými polypmi. U pacientov s už existujúcou mastocytózou, u ktorých môže použitie kyseliny acetylsalicylovej vyvolať závažné hypersenzitívne reakcie (vrátane obehového šoku so začervenaním, hypotenziou, tachykardiou a vracaním).
- So závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).
- S dávkami > 100 mg/deň počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy krvi a hematologické poruchy

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

Pacienti musia informovať lekára a zubára o užívaní lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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 zväziť použitie jedného antiagregačného lieku. Ak sa u pacientov musí dočasne zastaviť antiagregačná liečba, musí sa podávanie lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 7 dní pred zákrokom prerušiť.

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

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

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) bola po užívaní klopidogrelu hlásená veľmi zriedkavo, niekedy po krátkodobom užívaní. Charakterizuje ju trombocytopénia a mikroangiopatická hemolytická anémia sprevádzaná buď neurologickými príznakmi, renálnou dysfunkciou alebo

horúčkou. TTP je stav, ktorý je potenciálne smrteľný a vyžaduje si okamžitú liečbu vrátane plazmaferézy.

Získaná hemofília

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

Nedávny tranzitórny ischemický záchvat alebo mozgová príhoda

U pacientov s nedávnym tranzitórnym ischemickým atakom alebo mozgovou príhodou, u ktorých je vysoké riziko opakujúcich sa ischemických príhod, preukázala kombinácia ASA a 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 sú pomalí CYP2C19 metabolizéri, 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 súbežnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pre zoznam inhibítorov CYP2C19 pozri časť 4.5, pozri tiež časť 5.2).

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

Substráty CYP2C8

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

Skrížená reaktivita medzi tienopyridínmi

U pacientov sa musí zhodnotiť anamnéza hypersenzitivity na tienopyridíny (ako napr. 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 prejavy hypersenzitivity.

Vzhl'adom na prítomnosť ASA sa vyžaduje opatrnosť

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

Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi

U pacientov, ktorí užívajú NSAID, ako je ASA, sa hlásila lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Niektoré z týchto udalostí boli fatálne alebo život ohrozujúce. DRESS sa typicky, no nie výhradne, prejavuje horúčkou, vyrážkou, lymfadenopatiou a/alebo opuchom tváre. Ďalšie klinické prejavy môžu zahŕňať hepatitídu, nefritídu, hematologické abnormality, myokarditídu alebo myozitídu. Príznaky DRESS sa môžu niekedy podobáť na akútnu vírusovú infekciu. Často je prítomná eozinofília. Keďže je toto ochorenie premenlivé v jeho prejavoch, môžu byť postihnuté aj iné orgánové systémy, ktoré tu nie sú uvedené. Je dôležité poznamenať, že včasné prejavy precitlivenosti, ako je horúčka alebo lymfadenopatia, môžu byť prítomné aj bez zjavnej vyrážky. Ak sú prítomné takéto prejavy alebo príznaky, liečba ASA sa musí ukončiť a stav pacienta sa musí okamžite vyhodnotiť (pozri časť 4.8).

Poruchy gastrointestinálneho(GI) traktu

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

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

Pomocné látky

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

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky spojené s rizikom krvácania

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

Perorálne antikoagulanciá

Súbežné podávanie lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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 (International Normalised Ratio, INR) u pacientov užívajúcich dlhodobo warfarín, 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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. Súbežné podávanie heparínu s klopidoogrelom neovplyvňuje inhibíciu zrážania trombocytov indukovanú klopidoogrelom. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi liekom Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris a heparínom, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súbežnom užívaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Trombolytiká

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

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)

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

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

Metamizol

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

SSRI

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

Iné lieky podávané súbežne s klopidoogrelom

Induktory CYP2C19

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

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

Inhibítory CYP2C19

Keďže sa 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 súbežnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Inhibítory protónovej pumpy (PPI)

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

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

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

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

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

U HIV-infikovaných pacientov liečených s ritonavírom alebo kobicistátom zosilnenou ART bola pozorovaná signifikantne znížená in­hi­bi­cia trombo­cy­to­v. Hoci je klinický význam týchto zistení neistý, zaznamenali sa spontánne hlásenia HIV infikovaných pacientov, liečených ritonavírom zosilnenou ART, u ktorých sa vyskytli reoklúzne príhody po deobštrukcii alebo trpeli trombotickými príhodami počas nasycovanej dávkovacej schémy klopido­gre­lom. Pri súbežnom použití klopido­gre­lu a ritonaviru môže byť znížená priemerná in­hi­bi­cia krvných doštičiek. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu klopido­gre­lu so zosilnenou ART.

Iné lieky

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

Súbežné podávanie fenobarbitalu alebo estrogénu farmakodynamické vlastnosti klopido­gre­lu významne neovplyvnilo.

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

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

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

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

Iné lieky podávané súbežne s ASA

Pri užívaní ASA sa zaznamenali interakcie s nasledovnými liekmi:

Urikozuriká (benzbromarón, probenecid, sulfinpyrazón)

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

Metotrexát

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

Tenofovir

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

Kyselina valproová

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

Vakcína proti ovčím kiahňam

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

Acetazolamid

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

Nikorandil

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

Iné interakcie s ASA

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

Alkohol

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

Iné interakcie s klopidoogrelom a ASA

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

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

Tak ako pri iných perorálnych inhibítoroch P2Y₁₂, súbežné podávanie opioidných agonistov môže oddialiť a znížiť absorpciu klopido­gre­lu, pravdepodobne z dôvodu spomaleného vyprázdňovania žalúdka. Klinický význam nie je známy. Je potrebné zvážiť použitie parenterálneho antiagregačného lieku u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom vyžadujúcich súbežné podávanie morfinu alebo iných opioidných agonistov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Klopido­gre­l:

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

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

ASA:

Nízke dávky (do 100 mg/deň vrátane):

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

Dávka nad 100 mg/deň a do 500 mg/deň:

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

Dávka 500 mg/deň a vyššia:

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo embryonálny/fetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko abortu a srdcových malformácií a gastroschíz po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % až na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou trvania liečby. U zvierat viedlo podávanie inhibítorov prostaglandínov k reprodukčnej toxicite (pozri časť 5.3).

Od 20. týždňa gravidity môže užívanie kyseliny acetylsalicylovej spôsobiť oligohydramnión v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Táto situácia sa môže vyskytnúť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto sa počas prvého a druhého trimestra nemá kyselina acetylsalicylová podávať, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné. V prípade, že sa kyselina acetylsalicylová podáva žene s plánovanou graviditou alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a liečba čo najkratšia. Po expozícii kyselinou acetylsalicylovou počas niekoľkých dní od 20. týždňa gravidity sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*, podávanie kyseliny acetylsalicylovej sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra môžu všetky inhibitory syntézy prostaglandínov vystaviť plod:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie);

matku a plod na konci gravidity:

- možnému predĺženiu doby krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach;
- inhibícii kontrakcií maternice vedúcich k oneskorenému alebo dlhodobému pôrodu.

Preto je podávanie kyseliny acetylsalicylovej v dávkach vyšších ako 100 mg/deň počas tretieho trimestra gravidity kontraindikované (pozri časť 4.3). Dávky do 100 mg/deň vrátane sa môžu používať len pod príslym dohľadom pôrodníka.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť pri užívaní klopido­grelu bola sledovaná u viac ako 42 000 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, vrátane vyše 30 000 pacientov liečených klopido­grelom plus ASA a vyše 9 000 pacientov liečených počas 1 roka alebo dlhšie. Klinicky významné nežiaduce reakcie pozorované v štyroch významnejších štúdiách, štúdia CAPRIE (štúdia porovnávajúca samotný klopido­grel a ASA) a štúdie CURE, CLARITY a COMMIT (štúdie porovnávajúce klopido­grel plus ASA a samotnú ASA) sú uvedené ďalej. V CAPRIE bola celková tolerancia klopido­grelu 75 mg/deň podobná s ASA 325 mg/deň, a to bez ohľadu na vek, pohlavie a rasu. Nežiaduce reakcie boli získané okrem klinických štúdií aj zo 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 v priebehu piatich dní pred vykonaním koronárneho bypassu, pri kombinácii klopido­grel a ASA sa počet prípadov závažného krvácania vyskytol v 9,6 % a pri ASA v kombinácii s placebom v 6,3 %.

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

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

V štúdií TARDIS mali pacienti s nedávnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou, ktorí dostávali intenzívnu antiagregačnú liečbu tromi liekmi (ASA + klopido­gre­l + dipyridamol), väčšie krvácanie a krvácanie s väčšou závažnosťou v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali samotný klopido­gre­l alebo kombináciu ASA a dipyridamol (upravený všeobecný pomer šancí (*odds ratio*, OR) 2,54, 95 % CI 2,05 – 3,16, $p < 0,0001$).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

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

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

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Kounisov syndróm (vazospastická alergická angína/alergický infarkt myokardu) v súvislosti s reakciou z precitlivenosti na kyselinu acetylsalicylovú* alebo klopido­gre­l**
Poruchy imunitného systému				Anafylaktický šok*, sérová choroba, anafylaktoidné reakcie, skrížená hypersenzitivita medzi tienopyridínmi (napr. tiklopidín, prasugrel) (pozri časť 4.4)**, inzulínový autoimunitný syndróm, ktorý môže viesť až k závažnej hypoglykémii, hlavne u pacientov s HLA DRA4 podtypom (ktorý sa frekventovanejšie vyskytuje u japonskej populácie)**, zhoršenie príznakov alergie na potraviny*
Poruchy metabolizmu a výživy				Hypoglykémia*, dna* (pozri časť 4.4)
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s fatálnym koncom, najmä u starších ľudí), bolesť hlavy, parestézia, závrat		Poruchy chute, ageúzia

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
Poruchy oka		Krvácanie oka (konjunktiválne, okulárne, sietnicové)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	Strata sluchu* alebo tinnitus*
Poruchy ciev	Haematóm			Závažná hemorágia, hemorágia z pooperačných rán, vaskulitída (vrátane HenochovejSchönle inovej purpury*), hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemorágia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída, nekardiogénny pľúcny edém pri dlhodobom užívaní a v súvislosti s hypersenzitívnou reakciou na kyselinu acetylsalicylovú*, eozinofilná pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia	Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obštipácia, flatulencia	Retroperitoneálne krvácanie	Gastrointestinálne a retroperitoneálne krvácanie s fatálnym koncom, pankreatitída, ochorenia hornej časti gastrointestinálneho traktu (ezofagitída, ezofageálna ulcerácia, perforácia, erozívna gastritída, erozívna duodenitída, gastroduodenálny vred/perforácie*), ochorenia dolnej časti gastrointestinálneho traktu (vredy v tenkom [jejunum a ileum] a hrubom [kolón a rektum] čreve, kolitída

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
				a črevné perforácie)*, príznaky ochorenia horného gastrointestinálneho traktu* ako napr. gastralgia (pozri časť 4.4), tieto GI reakcie súvisiace s ASA môžu alebo nemusia byť spojené s hemorágiou a môžu sa objaviť pri akejkoľvek dávke kyseliny acetylsalicylovej a u pacientov s varovnými príznakmi alebo bez nich, či s predchádzajúcimi závažnými príhodami postihujúcimi GI trakt*. Kolitída (vrátane ulceróznej a lymfocytickej kolitídy), stomatitída, akútna pankreatitída v súvislosti s reakciou z precitlivenosti na kyselinu acetylsalicylovú*
Poruchy pečene a žlčových ciest				Akútne zlyhanie pečene, poškodenie pečene, najmä hepatocelulárne*, hepatitída, zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov*, abnormálne hodnoty pečeňových testov, chronická hepatitída*

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Modrina	Vyrážka, pruritus, krvácanie kože (purpura)		Bulózna dermatitída (toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov Johnsonov syndróm, erythema multiforme, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP)), angioedém, syndróm liekovej hypersenzitivity, lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4)*, erytematózná alebo exfoliatívna vyrážka, urtikária, ekzém, lichen planus, fixné erupcie*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Gynekomastia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Muskulo-skeletálne krvácanie (hemartróza), artritída, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria		Zlyhanie obličiek*, akútne poškodenie obličiek (obzvlášť u pacientov s existujúcim poškodením obličiek, srdcovou dekompenzáciou, nefritickým syndrómom alebo súbežnou liečbou diuretikami)*, glomerulonefritída, zvýšenie kreatinínu v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Krvácanie v mieste vpichu			Horúčka, opuch*

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Predĺžený čas krvácania, pokles počtu neutrofilov, pokles počtu trombocytov		

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Klopidoogrel

Predávkovanie po podaní klopidoogrelu môže viesť k predĺženiu času krvácania a následne ku komplikáciám z krvácania. Ak sa vyskytnú krvácania, 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

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

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

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

Predávkovanie kombináciou fixnej dávky ASA/klopidoogrel môže byť spojené so zvýšeným krvácaním a ďalšími krváčovými komplikáciami v dôsledku farmakologického účinku klopidoogrelu a ASA.

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

Mechanizmus účinku

Klopidoogrel je neaktívna forma, ktorej jeden z 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 ADP sprostredkovanú aktiváciu GPIIb/IIIa komplexu, čím inhibuje agregáciu trombocytov. Kvôli ireverzibilnej väzbe sú nechránené krvné doštičky po celú dobu svojho prežívania (približne 7-10 dní) inaktivované a normalizácia doštičkových funkcií je viazaná na rýchlosť obnovy populácie trombocytov. Agregácia krvných doštičiek indukovaná inými agonistami ako ADP je tiež inhibovaná 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 tretím až siedmym dňom. Priemerná hodnota inhibície pozorovaná pri dávke 75 mg na deň sa po dosiahnutí rovnovážneho stavu pohybovala medzi 40-60 %. Agregácia trombocytov a čas krvácania zvyčajne postupne klesali na východiskové hodnoty v priebehu 5 dní od prerušenia liečby.

Kyselina acetylsalicylová inhibuje zrážanie doštičiek ireverzibilnou inhibíciou prostaglandínovej cyklooxygenázy, a tak inhibuje syntézu tromboxánu A₂, induktora zrážania doštičiek a vazokonstrikcie. Tento účinok trvá počas života krvnej doštičky.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť 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 plus ASA s ASA samotnou, obidva druhy liečby boli podávané v kombinácii s ďalšou štandardnou liečbou.

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

receptorov GPIIb/IIIa. Viac ako 90 % pacientov dostávalo heparíny a relatívny podiel krvácania nebol pri podávaní klopidoogrelu plus ASA a ASA samotnej významne ovplyvnený sprievodnou liečbou heparínmi.

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako primárne sledovaný ukazovateľ [kardiovaskulárna (KV) smrť, infarkt myokardu (IM), alebo náhla cievna mozgová príhoda] bol 582 (9,3 %) v skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA a 719 (11,4 %) v skupine liečenej ASA. V skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA sa dosiahlo 20 % zníženie relatívneho rizika (RRR) (95 % CI z 10 % -28 %; $p = 0,00009$), [v prípade konzervatívnej liečby bolo zníženie relatívneho rizika 17 %; 29 % zníženie sa dosiahlo, keď pacienti podstúpili perkutánnu transluminálnu koronárnu angioplastiku (PTCA) s implantáciou stentu alebo bez neho a 10 %, keď sa podrobili aorto-koronárnemu premosteniu (coronary artery bypass graft, CABG)]. Relatívne riziko vzniku nových kardiovaskulárnych príhod (primárny ukazovateľ) sa počas 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12-mesačných intervalov štúdie znížilo o 22 % (CI: 8,6; 33,4), 32 % (CI: 12,8; 46,4), 4 % (CI: -26,9; 26,7), 6 % (CI: 33,5; 34,3) a 14 % (CI: -31,6; 44,2). Prínos pozorovaný v skupine užívajúcej 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 ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia), bol v skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA 1 035 (16,5 %) a v skupine liečenej ASA 1 187 (18,8 %) a v skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA sa znížilo relatívne riziko o 14 % (95 % CI z 6 % -21 %, $p = 0,0005$). Tento prínos bol dosiahnutý hlavne vďaka štatisticky významnej redukcii výskytu IM [287 (4,6 %) v skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA a 363 (5,8 %) v skupine liečenej ASA]. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na výskyt opakovanej hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris.

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

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

Pätnásť percent (15,0 %) pacientov v skupine s klopidoogrelom plus ASA a 21,7 % v skupine liečenej s ASA samotnou dosiahlo primárny cieľový ukazovateľ, čo predstavuje 6,7 % redukciu absolútneho rizika a 36 % redukciu relatívneho rizika v prospech klopidoogrelu (95 % CI: 24, 47 %; $p < 0,001$), hlavne týkajúcej sa 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.

Analýza podskupiny **CLARITY PCI** zahŕňala 1 863 pacientov so STEMI podstupujúcich PCI. Pacienti, ktorí dostávali nasycovaciu dávku (*loading dose*, LD) klopidoogrelu 300 mg ($n = 933$), mali významné zníženie výskytu kardiovaskulárnej smrti, IM alebo cievnej mozgovej príhody po PCI v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo ($n = 930$) (3,6 % s klopidoogrelom pred liečbou oproti 6,2 % s placebom, OR: 0,54; 95 % CI: 0,35 – 0,85; $p = 0,008$). Pacienti, ktorí dostávali LD klopidoogrelu 300 mg, mali počas 30 dní po PCI významné zníženie výskytu kardiovaskulárnych úmrtí, IM alebo cievnej mozgovej príhody v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (7,5 % s klopidoogrelom pred liečbou oproti 12,0 % s placebom, OR: 0,59; 95 % CI: 0,43 – 0,81; $p = 0,001$). Tento zložený koncový ukazovateľ pri hodnotení celkovej populácie štúdie CLARITY však nebol štatisticky významný ako sekundárny koncový ukazovateľ. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel vo výskyte veľkého alebo menšieho krvácania medzi oboma liečbami (2,0 % s klopidoogrelom pred liečbou oproti 1,9 % s placebom, $p > 0,99$). Nálezy tejto analýzy podporujú skoré použitie nasycovacej dávky klopidoogrelu pri STEMI a stratégiu rutínnej liečby klopidoogrelom u pacientov pred podstúpením PCI.

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

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

Dlhodobá liečba (12 mesiacov) klopidoogrelom plus ASA u pacientov so STEMI po PCI

CREDO (*Clopidoogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation, klopidoogrel na zníženie nežiaducich udalostí počas pozorovania*)

Toto randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie sa vykonalo v Spojených štátoch a v Kanade na hodnotenie prínosu dlhodobej liečby (12-mesačnej) klopidoogrelom po PCI. 2 116 pacientov bolo randomizovaných na podávanie LD 300 mg klopidoogrelu ($n = 1 053$) alebo placebo ($n = 1 063$) 3 až 24 hodín pred PCI. Všetci pacienti dostali aj 325 mg Aspirínu. Potom v oboch skupinách všetci pacienti dostávali klopidoogrel v dávke 75 mg/deň do 28. dňa. Od 29. dňa do 12 mesiacov dostávali pacienti v skupine s klopidoogrelom dávku 75 mg/deň klopidoogrelu a v kontrolnej skupine dostávali placebo. Obe skupiny dostávali ASA počas celej štúdie (81 až 325 mg/deň). Po 1 roku sa po klopidoogrele pozorovalo významné zníženie kombinovaného rizika úmrtia, IM alebo cievnej mozgovej príhody (26,9 % relatívne zníženie, 95 % CI: 3,9 % – 44,4 %; $p = 0,02$; absolútne zníženie 3 %) v porovnaní s placebom. Po 1 roku sa nepozorovalo žiadne významné zvýšenie miery závažného krvácania (8,8 % po klopidoogrele oproti 6,7 % po placebe, $p = 0,07$) alebo menšieho krvácania (5,3 % po klopidoogrele oproti 5,6 % po placebe, $p = 0,84$). Hlavným nálezom tejto štúdie je, že pokračovanie liečby klopidoogrelom a ASA minimálne 1 rok vedie k štatisticky a klinicky významnému zníženiu veľkých trombotických udalostí.

EXCELLENT (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting, účinnosť Xience/Promus verus Cypher na zníženie neskorých strát po stentovaní*)

Toto prospektívne, otvorené, randomizované klinické skúšanie sa vykonalo v Kórei na hodnotenie, či 6-mesačná duálna antiagregačná liečba (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) bude noninferiorna oproti 12-mesačnej DAPT po implantácii stentov uvoľňujúcich liečivo. Štúdia zahŕňala 1 443 pacientov podstupujúcich implantáciu, ktorí boli randomizovaní na 6-mesačnú DAPT (ASA 100 – 200 mg/deň plus klopidoogrel 75 mg/deň počas 6 mesiacov a potom samotná ASA až do 12 mesiacov) alebo 12-mesačnú DAPT (ASA 100 – 200 mg/deň plus klopidoogrel 75 mg/deň počas 12 mesiacov).

Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel vo výskyte zlyhania cieľových ciev (kompozit srdcovej smrti, IM alebo revaskularizácie cieľovej cievy), čo bol primárny koncový ukazovateľ medzi 6-mesačnými a 12-mesačnými skupinami DAPT (HR: 1,14; 95 % CI: 0,70 – 1,86; $p = 0,60$). Štúdia tiež nepreukázala žiadny významný rozdiel v bezpečnostnom koncovom ukazovateli (kompozit smrti, IM, cievnej mozgovej príhody, trombózy stentu alebo veľkého krvácania TIMI) medzi 6-mesačnou a 12-mesačnou skupinou DAPT (HR: 1,15; 95 % CI: 0,64 – 2,06; $p = 0,64$). Hlavným nálezom tejto štúdie bolo, že 6-mesačná DAPT bola noninferiorna oproti 12-mesačnej DAPT v riziku zlyhania cieľovej cievy.

Deeskalácia P2Y₁₂ inhibičných látok pri ACS (akútny koronárny syndróm)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Primárny ukazovateľ (kombinovaný výskyt CV smrti, MI, mŕtvica a BARC krvácanie stupňa ≥ 2 po 12 mesiacoch) preukázal neinferioritu. Deväťdesiatpäť pacientov (7 %) v usmernennej deeskalovanej skupine a 118 pacientov (9 %) v kontrolnej skupine (p neinferiority= 0,0004) mali príhodu.

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klopidoogrel:

Absorpcia

Klopidoogrel sa po jednorazovej a opakovanej dennej perorálnej dávke 75 mg rýchlo absorbuje. Priemerné vrcholové hladiny nezmeneného klopidoogrelu 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 klopidoogrelu v moči sa absorpcia odhaduje na viac ako 50 %.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Klopidoogrel sa extenzívne metabolizuje v pečeni. *In vitro* a *in vivo* sa klopidoogrel 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. Klopidoogrel sa najprv metabolizuje na prechodný metabolit 2-oxo-klopidoogrel. Následný metabolizmus prechodného metabolitu 2-oxo-klopidoogrelu vyúsťuje do vzniku aktívneho metabolitu, tiolového derivátu klopidoogrelu. Aktívny metabolit je tvorený prevažne pomocou CYP2C19, s účasťou niekoľkých ďalších enzýmov CYP, vrátane CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Aktívny tiolový metabolit, ktorý bol izolovaný *in vitro*, sa rýchlo a ireverzibilne viaže na receptory krvných doštičiek a tak inhibuje agregáciu trombocytov.

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

Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky klopidoogrelu značeného ^{14}C bolo u ľudí približne 50 % klopidoogrelu vylúčeného močom a približne 46 % stolicou počas 120 hodín po podaní dávky. Po jednorazovej perorálnej 75 mg dávke je polčas klopidoogrelu 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 metabolizmus, kým alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za nefunkčný metabolizmus. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za väčšinu zredukovanej funkcie aliel u kaukazskej rasy (85 %) a ázijskej rasy (99 %). K ďalším alelám, ktoré sa spájajú so zníženým alebo žiadnym metabolizmom patria menej časté CYP2C19*4, *5, *6, *7 a *8. Pacienti so statusom pomalých metabolizérov budú mať dve alely zodpovedné za nefunkčný metabolizmus, ako je definované vyššie. Publikované frekvencie pre genotypy pomalých CYP2C19 metabolizérov sú približne 2 % pre kaukazskú rasu, 4 % pre čiernu rasu a 14 % pre žltú rasu. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

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

V súlade s vyššie uvedenými výsledkami, v metaanalýze zahrňujúcej 6 štúdií s 335 pacientmi liečenými klopidoogrelom v ustálenom stave, sa preukázalo, že expozícia aktívnemu metabolitu sa znížila o 28 % u intermediálnych metabolizérov a o 72 % u pomalých metabolizérov, zatiaľ čo sa inhibícia krvného zrážania (5 μ M ADP) znížila s rozdielmi v IPA 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=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), a ACTIVE-A (n=601), ako aj počet publikovaných kohortných štúdií.

V TRITON-TIMI 38 a v 3 kohortných štúdiách (Collet, Sibbing, Giusti) bol zvýšený výskyt kardiovaskulárnych príhod (smrť, infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda) alebo trombózy stentu

u kombinovanej skupiny intermediálnych a pomalých metabolizérov v porovnaní so skupinou extenzívnych metabolizérov.

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

V CURE, CLARITY, ACTIVE-A a jednej kohortnej štúdii (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 klopidoogrelu.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Rasa

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

Kyselina acetylsalicylová (ASA):

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia a eliminácia

ASA v lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sa v plazme prudko hydrolyzuje na kyselinu salicylovú s polčasom eliminácie 0,3 až 0,4 hod pri dávkach 75 až 100 mg ASA. Kyselina salicylová sa primárne konjuguje v pečeni na formu kyseliny salicylmočovej, fenolické glukuronidy, acylglukuronid a veľa druhorádých metabolitov. Plazmatický polčas kyseliny salicylovej v lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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 obidvoch zložiek, klinicky významné farmakokinetické interakcie sú nepravdepodobné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Klopidogrel

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

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

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

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

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

Kyselina acetylsalicylová

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
laktóza
sodná soľ kroskarmelózy
hydroxypropylcelulóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
mastenec
ricínový olej hydrogenovaný
predželatínovaný škrob
kyselina stearová
žltý oxid železitý (E172)

Obal tablety

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

hypromelóza
triacetín
mastenec
polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
glycerol monokaprylokaprát (E422)
laurylsíran sodný

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

hypromelóza
triacetín
mastenec
polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)
oxid titaničitý (E171)
červená Allura AC (E129)
glycerol monokaprylokaprát (E422)
laurylsíran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistre: 2 roky
Fľaše: 15 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Viatriis 75 mg/75 mg filmom obalených tabliet

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

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

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

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

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

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Viatriis 75 mg/100 mg filmom obalených tabliet

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

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

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

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

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. januára 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. marca 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

Plán riadenia rizík (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Blistre

28 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

Blistre s jednotlivými dávkami

28 × 1 filmom obalená tableta

30 × 1 filmom obalená tableta

Fľaše

100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatriis 75 mg/75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN

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

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1395/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg tablety

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Blistre

28 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

Blistre s jednotlivými dávkami

28 × 1 filmom obalená tableta

30 × 1 filmom obalená tableta

Fľaše

100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatriis 75 mg/100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK NA FLEAŠI****1. NÁZOV LIEKU**

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1395/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg tablety

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris a na čo sa používa

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

Neužívajte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

- ak máte závažné ochorenie obličiek
- ak ste v posledných troch mesiacoch tehotenstva, nesmiete užívať dávky vyššie ako 100 mg/deň (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“)

Upozornenia a opatrenia

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

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

Počas užívania lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris:

- Oznámte vášmu lekárovi
 - Plánovaný chirurgický zákrok (aj zubný).
 - Ak máte akékoľvek žalúdočné alebo brušné bolesti alebo krvácanie do žalúdka alebo čriev (červená alebo čierna stolica).
- Taktiež musíte kontaktovať vášho lekára ihneď ako sa u vás vyvinie zdravotný stav, známy ako trombotická trombocytopenická purpura alebo TTP, ktorý zahŕňa horúčku, modriny pod kožou, ktoré môžu vyzeráť ako červené bodky s nevysvetliteľnou extrémnou únavou alebo bez nej, zmätenosť, zožltnutie pokožky alebo očí (žltáčka) (pozri časť 4).
- Ak sa porežete alebo zraníte, zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne. Súvisí to s mechanizmom účinku vášho lieku, pretože predchádza tvorbe krvných zrazenín. Ľahké porezanie alebo poranenie, napr. pri holení, vás zvyčajne nemusí znepokojovať. Napriek tomu, ak sa znepokojujete kvôli krvácaniu, musíte okamžite kontaktovať svojho lekára (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- Váš lekár vám môže nariadiť vyšetrenie krvi.
- Ak sa u vás objavia príznaky alebo prejavy liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu zahŕňať príznaky podobné chrípke a vyrážku s horúčkou, zväčšené lymfatické uzliny a zvýšený počet typu bielych krviniek (eozinofília), okamžite to musíte povedať lekárovi. Ďalšie neobvyklé výsledky krvných testov môžu zahŕňať (no neobmedzujú sa iba na) zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Deti a dospelávajúci

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris nie je určený deťom a 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/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate:

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

Pri užívaní lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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.

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

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

Ak pokračujete alebo začínate liečbu s liekom Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris počas tehotenstva podľa pokynov lekára, užívajte liek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris tak, ako vám odporučil váš lekár a neužívajte vyššiu ako odporúčanú dávku.

Tehotenstvo – posledný trimester

Ak ste v posledných 3 mesiacoch tehotenstva, neužívajte vyššiu dávku lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris ako 100 mg na deň, pretože by to mohlo poškodiť vaše nenarodené dieťa alebo spôsobiť problémy pri pôrode. Môže to u vášho nenarodeného dieťaťa spôsobiť problémy s obličkami a srdcom. Môže to u vás a u vášho dieťaťa ovplyvniť sklon ku krvácaniu a spôsobiť neskorší alebo dlhší pôrod, ako sa očakávalo.

Ak užívate liek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris pri nízkych dávkach (do 100 mg na deň vrátane), potrebujete prísny dohľad pôrodníka podľa odporúčania vášho lekára.

Tehotenstvo – prvý a druhý trimester

Liek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris nesmiete užívať počas prvých 6 mesiacov tehotenstva, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné a ak to neodporučil váš lekár. Ak potrebujete liečbu počas tohto obdobia alebo kým sa snažíte otehotnieť, má sa použiť čo najnižšia dávka počas čo najkratšieho obdobia. V prípade užívania počas niekoľkých dní od 20. týždňa tehotenstva môže Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris spôsobiť u vášho nenarodeného dieťaťa problémy s obličkami, čo môže viesť k nízkej hladine plodovej vody obklopujúcej dieťa (oligohydramnión) alebo k zúženiu cievy (*ductus arteriosus*) v srdci dieťaťa. Ak potrebujete liečbu trvajúcu dlhšie ako niekoľko dní, váš lekár môže odporučiť ďalšie sledovanie.

Tento liek nesmiete užívať počas dojčenia.

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris obsahuje laktózu

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris obsahuje sodík

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg filmom obalené tablety obsahuje červeň Allura AC

Červeň Allura AC môže vyvolať alergické reakcie.

3. Ako užívať Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

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

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

Ak užijete viac lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

Ak prestanete užívať Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom, ak pociťte:

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris je krvácanie. Krvácanie sa môže objaviť ako krvácanie do žalúdka alebo čriev, ako modriny, podliatiny (nezvyčajné krvácanie alebo podliatiny pod kožou), krvácanie z nosa, krv v moči. V malom počte prípadov bolo hlásené tiež krvácanie do oka, vnútrolebečné krvácanie (najmä u starších ľudí), krvácanie do pľúc alebo do kĺbov.

Ak pri užívaní lieku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris dlhšiu dobu krvácate

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

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

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

Hnačky, bolesti brucha, poruchy trávenia alebo pálenie záhy.

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

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

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

Pocit točenia hlavy, zväčšenie prsných žliaz u mužov.

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

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

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

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

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné znaky poškodenia.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris obsahuje

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

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

Ďalšie zložky sú:

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

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

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

Ďalšie zložky sú:

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

Ako vyzerá Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris a obsah balenia

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

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írsko

Výrobca

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

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

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 4766 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: + 30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: +386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: + 357 22863100

Sverige

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatri SIA

Tel: + 371 676 055 80

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

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