

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DuoPlavin 75 mg/75 mg potahované tablety
DuoPlavin 75 mg/100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

DuoPlavin 75 mg/75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (ve formě hydrogensulfátu) a 75 mg kyseliny acetylsalicylové (ASA).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7 mg laktosy a 3,3 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

DuoPlavin 75 mg/100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (ve formě hydrogensulfátu) a 100 mg kyseliny acetylsalicylové (ASA).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 8 mg laktosy a 3,3 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

DuoPlavin 75 mg/75 mg potahované tablety

Žluté, oválné, mírně bikonvexní tablety s vyraženým kódem „C75“ na jedné straně a „A75“ na druhé straně.

DuoPlavin 75 mg/100 mg potahované tablety

Narůžovělé, oválné, mírně bikonvexní tablety s vyraženým kódem „C75“ na jedné straně a „A100“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek DuoPlavin je indikován k sekundární prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů, kteří již užívají klopidoogrel i kyselinu acetylsalicylovou (ASA). Přípravek DuoPlavin je kombinovaný léčivý přípravek s fixní dávkou pro pokračovací léčbu:

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

Pro další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a starší pacienti

DuoPlavin 75 mg/75 mg potahované tablety

Přípravek DuoPlavin se užívá v jedné denní dávce 75 mg/75 mg.

DuoPlavin 75 mg/100 mg potahované tablety

Přípravek DuoPlavin se užívá v jedné denní dávce 75 mg/100 mg.

Přípravek DuoPlavin, fixní kombinace, se užívá po zahájení léčby klopidoogrelem a ASA podávanými samostatně a nahrazuje samostatně podávaný klopidoogrel a samostatně podávané ASA přípravky.

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

V případě zapomenuté dávky:

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku DuoPlavin u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. V této populaci se přípravek DuoPlavin nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

Přípravek DuoPlavin nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4). Tito pacienti mají přípravek DuoPlavin užívat se zvýšenou opatrností.

Porucha funkce jater

Přípravek DuoPlavin nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů se středně závažným onemocněním jater, kteří mohou mít sklon ke krvácení, jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4). Tito pacienti mají přípravek DuoPlavin užívat se zvýšenou opatrností.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek může být užit s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Vzhledem k přítomnosti obou složek přípravku je přípravek DuoPlavin kontraindikován v případě:

- Hypersenzitivity na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažné poruchy funkce jater.

- Aktivního patologického krvácení, jako je krvácení při peptickém vředu nebo intrakraniální hemoragie.

Navíc, vzhledem k přítomnosti ASA, je přípravek rovněž kontraindikován:

- Při přecitlivělosti na nesteroidní antirevmatika (NSAID) a při syndromu astmatu, rinitidy a nosních polypů. U pacientů s preexistující mastocytózou, neboť podání acetylsalicylové kyseliny může vyvolat závažné hypersenzitivní reakce (včetně oběhového šoku se zrudnutím, hypotenzí, tachykardií a zvracením).
- Při závažné poruše funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min).
- Ve třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krvácení a hematologické poruchy

Vzhledem k riziku krvácení a hematologických nežádoucích účinků má být v případě, že se objeví během léčby podezření na krvácení, neodkladně zváženo vyšetření krevního obrazu a/nebo jiné vhodné vyšetření (viz bod 4.8). Jako duální antiagregans má být přípravek DuoPlavin užíván s opatrností u pacientů s možným rizikem zvýšeného krvácení po traumatu, operaci nebo v důsledku jiných patologických stavů a u pacientů užívajících jiná NSAID včetně inhibitorů COX-2, heparinu, inhibitorů glykoproteinových receptorů IIb/IIIa, selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), silných induktorů CYP2C19, trombolitik nebo dalších léčivých přípravků spojených s rizikem krvácení, např. pentoxifylinu (viz bod 4.5). Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení se trojitá antiagregační terapie (klopidogrel + ASA + dipyridamol) pro sekundární prevenci cévní mozkové příhody nedoporučuje u pacientů s akutní nekardioembolickou ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo TIA (viz bod 4.5 a 4.8).

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

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

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

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

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

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

Získaná hemofilie

Po užití klopidogrelu byla hlášena získaná hemofilie. V případech, kdy je potvrzen ojedinělý výskyt prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) s krvácením nebo bez něj, je zapotřebí vzít v úvahu možnost získané hemofilie. Pacienty s potvrzenou diagnózou získané hemofilie má léčit specializovaný lékař a podávání klopidogrelu je nutné ukončit.

Recentní tranzitorní ischemická ataka nebo cévní mozková příhoda

Bylo prokázáno, že u pacientů s recentní tranzitorní ischemickou atakou nebo cévní mozkovou příhodou, kteří mají vysoké riziko rekurentní ischemické příhody, zvyšuje kombinace ASA a klopidoogrelu závažné krvácení. Proto podávání kombinace ASA a klopidoogrelu má být prováděno s opatrností mimo klinické situace, kde byl přínos kombinované léčby ověřen.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

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

Substráty CYP2C8

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

Zkřížená reaktivita mezi thienopyridiny

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

Opatrnost vyžadovaná kvůli ASA

- U pacientů s anamnézou astmatu nebo alergických onemocnění, protože tito pacienti mohou mít zvýšené riziko hypersenzitivních reakcí.
- U pacientů s dnou, protože nízké dávky ASA zvyšují koncentraci urátu.
- U dětí mladších 18 let, kde je možná souvislost mezi ASA a Reyeovým syndromem. Reyeův syndrom je velmi vzácné onemocnění, které může být fatální.
- Tento léčivý přípravek musí být podáván pod bedlivým lékařským dohledem u pacientů s deficitem glukoso-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) kvůli riziku hemolýzy (viz bod 4.8).
- Pokud je alkohol požíván spolu s ASA, může alkohol zvýšit riziko poškození gastrointestinálního traktu. Pacienti mají být obeznámeni o rizicích poškození gastrointestinálního traktu a krvácení v případě současného užívání klopidoogrelu a ASA s alkoholem, zejména v případě těžké nebo chronické konzumace alkoholu (viz bod 4.5).

Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

U pacientů užívajících NSAID, jako je kyselina acetylsalicylová (ASA), byly hlášeny lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Některé z těchto případů byly fatální nebo život ohrožující. Příznaky DRESS se typicky, nikoliv však výlučně, projevují jako horečka, vyrážka, lymfadenopatie a/nebo otok obličeje. Další klinické projevy mohou zahrnovat hepatitidu, nefritidu, hematologické abnormality, myokarditidu nebo myozitidu. Někdy příznaky DRESS mohou připomínat akutní virovou infekci. Často je přítomna eozinofilie. Vzhledem k tomu, že tato porucha je ve svém projevu proměnlivá, může postihovat i jiné orgánové systémy, než které jsou zde uvedeny. Je třeba uvést, že časné projevy přecitlivělosti, jako je horečka nebo lymfadenopatie, mohou být přítomny i bez zjevného výskytu vyrážky. Pokud jsou takové známky nebo příznaky přítomny, musí se léčba kyselinou acetylsalicylovou přerušit a pacient musí být okamžitě vyšetřen (viz bod 4.8).

Gastrointestinální (GI)

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

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

Pomocné látky

Přípravek DuoPlavin obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje také hydrogenovaný ricinový olej, který může vyvolat žaludeční nevolnost a průjem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky spojené s rizikem krvácení

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

Perorální antikoagulancia

Současné podávání přípravku DuoPlavin s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může mít za následek zvýšenou intenzitu krvácení (viz bod 4.4). Ačkoliv podávání klopidoogrelu v dávce 75 mg/den pacientům dlouhodobě léčeným warfarinem nezměnilo farmakokinetiku S-warfarinu ani INR (International Normalised Ratio), současné podávání klopidoogrelu a warfarinu zvyšuje riziko krvácení z důvodu jejich nezávislých účinků na hemostázu.

Inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa

Přípravek DuoPlavin má být užíván s opatrností u pacientů, kteří současně užívají inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa (viz bod 4.4).

Heparin

V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících si současné podání klopidoogrelu nevyžádalo úpravu dávky heparinu, ani nijak neovlivnilo účinek heparinu na koagulaci. Současné podávání heparinu nemělo žádný vliv na inhibici agregace destiček indukovanou klopidoogrem. Je možná farmakodynamická interakce mezi přípravkem DuoPlavin a heparinem, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Trombolytika

Bezpečnost současného podávání klopidoogrelu, fibrin specifických nebo fibrin nespecifických trombolytických látek a heparinů byla posuzována u pacientů s akutním infarktem myokardu. Incidence klinicky významného krvácení byla podobná jako při podávání trombolytických látek a heparinu současně s ASA (viz bod 4.8). Bezpečnost současného podávání přípravku DuoPlavin s jinými trombolytiky nebyla formálně stanovena a má být postupováno s opatrností (viz bod 4.4).

NSAID

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

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

Metamizol

Metamizol může snížit účinek ASA na agregaci destiček, pokud je užíván souběžně. Proto má být tato kombinace užívána s opatrností u pacientů užívajících nízké dávky ASA za účelem kardioprotekce.

SSRI

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

Jiné kombinace s klopido­gre­lem

Induktory CYP2C19

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

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

Inhibitory CYP2C19

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

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

Inhibitory protonové pumpy (PPI)

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

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

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

Při současném podávání pantoprazolu v dávce 80 mg jednou denně byly plazmatické koncentrace aktivního metabolitu sníženy o 20 % (úvodní dávka) a o 14 % (udržovací dávka). To bylo spojeno se

snížením průměrné hodnoty inhibice agregace destiček o 15 % resp. o 11 %. Tyto výsledky naznačují, že klopidoogrel může být s pantoprazolem podáván.

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

Potencovaná antiretrovirová terapie (ART)

Pacienti s HIV, léčení pomocí potencovaných antiretrovirových terapií (ART), mají vyšší riziko cévních příhod. U HIV pozitivních pacientů léčených ritonavirem nebo kobicistatem – potencovanými ART byla zjištěna významně snížená inhibice trombocytů. Ačkoliv není klinický význam těchto nálezů průkazný, existují spontánní hlášení u HIV pozitivních pacientů léčených ritonavirem-potencovanou ART, u nichž došlo k reokluzi po rekanalizaci nebo prodělali trombotické příhody během zavádění léčby klopidoogrelem. Při současném užívání klopidoogrelu a ritonaviru může být průměrná inhibice trombocytů snížena. Současnému užívání klopidoogrelu spolu s ART potencovanými terapiemi je proto třeba zabránit.

Jiné léčivé přípravky

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

Farmakokinetika digoxinu nebo teofylinu se při současném podávání s klopidoogrelem neměnila. Antacida neovlivňují rozsah absorpce klopidoogrelu.

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

Léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2C8

Bylo prokázáno, že klopidoogrel zvyšuje expozici repaglinidu u zdravých dobrovolníků. *In vitro* studie prokázala, že zvýšená expozice repaglinidu je způsobena inhibicí CYP2C8 glukuronidovým metabolitem klopidoogrelu. Vzhledem k riziku zvýšení plazmatických koncentrací má být klopidoogrel s léčivy, která jsou primárně metabolizována CYP2C8 (např. repaglinid, paklitaxel), současně podáván se zvýšenou opatrností (viz bod 4.4).

Rosuvastatin

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

Další souběžná léčba s ASA

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

Urikosurika (benzbromaron, probenecid, sulfinpyrazon)

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

Metotrexát

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

Tenofovir

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

Kyselina valproová

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

Varicelová vakcína

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

Acetazolamid

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

Nikorandil

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

Jiné interakce s ASA

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

Alkohol

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

Jiné interakce s klopidoogrem a ASA

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

Kromě specifických lékových interakcí popsaných výše nebyly studie interakcí přípravku DuoPlavin a dalších léčivých přípravků běžně podávaných pacientům s aterosklerotickými onemocněními prováděny.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o expozici přípravkem DuoPlavin během těhotenství. Přípravek DuoPlavin by neměl být užíván během prvních dvou trimestrů těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu klopidoogrem/ASA.

Vzhledem k přítomnosti ASA je přípravek DuoPlavin kontraindikován během třetího trimestru těhotenství.

Klopidogrel:

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

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

ASA:

Nízké dávky (do 100 mg/den)

V klinických studiích se dávky do 100 mg/den, pro omezené použití v porodnictví a při speciálním sledování, jeví jako bezpečné.

Dávky 100–500 mg/den

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

Dávky 500 mg/den a vyšší:

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo vývoj embrya/plodu.

Údaje z epidemiologických studií ukazují zvýšené riziko potratu a kardiálních malformací a gastroschisis po užití inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšeno z méně než 1 % až na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a dobou terapie. Užití inhibitorů syntézy prostaglandinů u zvířat ukázalo zvýšenou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Až do 24. týdne amenorey (5. měsíc těhotenství) může být kyselina acetylsalicylová podávána pouze, pokud je to nezbytně nutné. Pokud je kyselina acetylsalicylová užívána ženou, která se snaží otěhotnět nebo v období do 24. týdne amenorey (do 5. měsíce těhotenství), měla by být dávka co nejmenší a doba užívání co nejkratší.

Od začátku šestého měsíce těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů:

- vystavit plod:
 - kardiopulmonární toxicitě (s předčasným uzávěrem ductus arteriosus a plicní hypertenzí);
 - renální dysfunkci, která může vyústit v selhání ledvin s oligohydroamnionem;
- vystavit matku a novorozence na konci těhotenství:
 - možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, ke kterému může dojít dokonce i při velmi nízkých dávkách;
 - inhibici kontrakcí dělohy s výsledným zpožděním nebo prodloužením porodu.

Kojení

Není známo, zda je klopidogrel vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopidogrelu do mateřského mléka. Je známo, že ASA je v omezeném množství vylučována do mateřského mléka. Během léčby přípravkem DuoPlavin je třeba přerušit kojení.

Fertilita

Pro přípravek DuoPlavin nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly vliv klopidogrelu na fertilitu. Není známo, zda má dávka ASA v přípravku DuoPlavin vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek DuoPlavin nemá žádný nebo má nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klopidogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti na více než 42 000 pacientech, kteří se zúčastnili klinických hodnocení, včetně více než 30 000 pacientů léčených klopidogrelem v kombinaci s ASA

a více než 9 000 pacientů, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku a déle. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve čtyřech hlavních studiích, ve studii CAPRIE (studie srovnávající klopido­gre­l v monoterapii oproti ASA) a CURE, CLARITY a COMMIT (studie srovnávající klopido­gre­l v kombinaci s ASA oproti monoterapii ASA) jsou uvedeny níže. Klopido­gre­l 75 mg/den ve studii CAPRIE byl obdobný ASA 325 mg/den, bez ohledu na věk, pohlaví a rasu. Mimo zkušeností z klinických hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny spontánně.

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

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

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

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

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

Ve studii TARDIS měli pacienti s nedávnou ischemickou cévní mozkovou příhodou, kterým byla podávána intenzivní protideštičková léčba třemi léčivými přípravky (ASA+klopido­gre­l+dipyridamol), větší krvácení a krvácení s větší závažností ve srovnání buď se samotným klopido­gre­lem nebo s kombinací ASA a dipyridamolu (upravený obvyklý poměr šancí [OR] 2,54, 95% CI 2,05-3,16, $p < 0,0001$).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, leukopenie, eozinofilie	Neutropenie včetně závažné neutropenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (viz bod 4.4), selhání kostní dřeně*, aplastická anemie, pancytopenie, bicytopenie*, agranulocytóza, těžká trombocytopenie, získaná hemofilie A, granulocytopenie, anemie, hemolytická anemie u pacientů s deficitem glukoso-6-fosfát dehydrogenázy * (G6PD) (viz bod 4.4)
Srdeční poruchy				Kounisův syndrom (vasospastická alergická angina / alergický infarkt myokardu) v kontextu hypersenzitivní reakce způsobené kyselinou acetylsalicylovou* nebo klopidoogrel**

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
Poruchy imunitního systému				Anafylaktický šok*, sérová nemoc, anafylaktoidní reakce, zkřížená přecitlivělost na thienopyridiny (jako je tiklopidin, prasugrel) (viz bod 4.4) **, inzulínový autoimunitní syndrom, který může vést k těžké hypoglykemii, zejména u pacientů s podtypem HLA DRA4 (častější u japonské populace)**, zhoršení alergických symptomů při potravinové alergii*
Poruchy metabolismu a výživy				Hypoglykemie*, dna* (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy				Halucinace, zmatenost
Poruchy nervového systému		Intrakraniální krvácení (včetně některých fatálních případů, obzvláště u starších osob), bolest hlavy, parestezie, závratě		Poruchy chuti, ageuzie
Poruchy oka		Oční krvácení (do spojivky, oka, retiny)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	Ztráta sluchu* nebo tinnitus*
Cévní poruchy	Hematomy			Závažné krvácení a krvácení z operačních ran, vaskulitida (včetně Henoch- Schoenleinovy purpury*), hypotenze

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

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
				mohou se vyskytnout při jakékoli dávce acetylsalicylové kyseliny a u pacientů s varovnými příznaky nebo bez nich, či s anamnézou závažných příhod postihujících GI trakt*. Kolitida (včetně ulcerózní nebo lymfocytární kolitidy), stomatitida, akutní pankreatitida v kontextu hypersenzitivní reakce způsobené kyselinou acetylsalicylovou*
Poruchy jater a žlučových cest				Akutní jaterní selhání, poškození jater, především hepatocelulární*, hepatitida, zvýšení hodnot jaterních enzymů*, abnormální výsledky jaterních testů, chronická hepatitida*

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Podlitiny	Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)		Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)), angioedém, syndrom lékem indukované přecitlivělosti, vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4)*, erythematózní nebo exfoliativní vyrážka, kopřivka, ekzém, lichen planus, fixní výsev*
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Muskuloskeletální krvácení (hemartros), artralgie, artritida, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie		Selhání ledvin*, akutní porucha funkce ledvin (zejména u pacientů s existující poruchou funkce ledvin, srdeční dekompenzací, nefritickým syndromem nebo současnou léčbou diuretiky)*, glomerulonefritida, zvýšení hladiny kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení v místě vpichu			Horečka, edém*

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

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

** Údaje týkající se klopidoogrelu s frekvencí „není známo“.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Klopidogrel

Předávkování klopidogrelem může vést k prodloužení doby krvácení a následným krvácivým komplikacím. Pokud se objeví krvácení, měla by být zvážena vhodná terapie.

Nebylo nalezeno žádné antidotum farmakologické aktivity klopidogrelu. Pokud je nutná urychlená úprava prodloužené doby krvácivosti, lze k potlačení účinku klopidogrelu použít transfuzi trombocytů.

ASA

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

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Klopidogrel je proléčivo, jedním z jeho metabolitů je inhibitor agregace trombocytů. Klopidogrel musí být metabolizován enzymy CYP450, aby se vytvořil aktivní metabolit, který inhibuje agregaci destiček. Aktivní metabolit klopidogrelu selektivně inhibuje vazbu adenosindifosfátu (ADP) na jeho destičkový receptor P2Y₁₂ a následně ADP-zprostředkovanou aktivaci glykoproteinového komplexu GPIIb/IIIa, čímž je inhibována agregace destiček. Protože vazba je ireverzibilní, ovlivňuje destičky po celou délku jejich života (přibližně 7 – 10 dní) a k obnově normální agregační funkce dochází se stejnou rychlostí, s jakou probíhá tvorba nových destiček. Agregace destiček, navozená agonisty jinými než je ADP, je rovněž inhibována zablokováním amplifikace aktivace destiček uvolněným ADP.

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

Farmakodynamické účinky

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

Kyselina acetylsalicylová brání agregaci krevních destiček ireverzibilní inhibicí prostaglandinové cyklooxygenázy, a tudíž inhibuje tvorbu tromboxanu A₂, který navozuje agregaci destiček a vazokonstrikci. Tento účinek trvá po celou dobu života krevní destičky.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Do studie CURE bylo zahrnuto 12 562 pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu), kteří se dostavili k lékaři do 24 hodin od počátku poslední epizody bolesti na hrudi nebo obtíží, které odpovídaly ischemii. Pacienti museli mít buď EKG změny odpovídající nové ischemii, nebo zvýšené hodnoty srdečních enzymů nebo troponinu I nebo troponinu T minimálně na dvojnásobek horní hranice normy. Nemocní byli randomizováni do skupiny klopidogrelové (úvodní dávka 300 mg následována dávkou 75 mg/den, N=6259) plus ASA (75-325 mg jednou denně) nebo ASA v monoterapii (N=6 303) (75-325 mg jednou denně) a další standardní léčba. Pacienti byli léčeni po dobu až 1 roku. Celkem 823 pacientů ve studii CURE (6,6 %) bylo léčeno současně blokátory receptorů GPIIb/IIIa. Více než 90 % pacientů bylo léčeno současně i heparinem a relativní riziko krvácení ve skupině pacientů léčených klopidogrelem plus ASA a ASA v monoterapii nebylo významně ovlivněno současnou léčbou heparinem.

Primární cílový parametr [kardiovaskulární (CV) smrt, infarkt myokardu (IM) nebo cévní mozková příhoda] dosáhlo 582 (9,3 %) pacientů ve skupině léčené klopido-grelem plus ASA a u 719 (11,4 %) ve skupině léčené ASA. Snížení relativního rizika (RRR) bylo ve skupině léčené klopido-grelem 20 %, (95% CI 10 % - 28 %, $p=0,00009$) ve prospěch léčby klopido-grelem plus ASA [17% snížení relativního rizika při konzervativní léčbě, 29%, když pacienti podstoupili perkutánní transluminární koronární angioplastiku (PTCA) s implantací nebo bez implantace stentu a 10%, když podstoupili aortokoronární bypass (CABG)]. V následujících časových intervalech 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 měsíců bylo snížení relativního rizika vzniku nové kardiovaskulární příhody (primární cílový parametr) následující: 22% (CI 8,6; 33,4), 32% (CI: 12,8; 46,4), 4% (CI: -26,9; 26,7), 6% (CI: -33,5; 34,3) a 14% (CI: -31,6; 44,2). Po více než třech měsících léčby se prospěch z kombinované léčby klopido-grelem plus ASA již nadále nezvyšoval, zatímco riziko krvácivých komplikací přetrvávalo (viz bod 4.4).

Užití klopido-grelu v CURE bylo spojeno s nižší potřebou podání trombolytické terapie (RRR=43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) a inhibitorů GPIIb/IIIa (RRR=18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %).

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

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

U pacientů s akutním infarktem myokardu s ST elevací byla bezpečnost a účinnost klopido-grelu ověřena ve 2 randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích, CLARITY a prospektivní podskupinové analýze studie CLARITY (CLARITY PCI) a COMMIT.

Studie CLARITY zahrnovala 3 491 pacientů, kteří se dostavili k lékaři do 12 hodin od počátku akutního infarktu myokardu s ST elevací, u kterých byla plánována trombolytická léčba. Pacientům byl podáván klopido-grel (nárazová dávka 300 mg a následně 75 mg/den, $n = 1 752$) plus ASA nebo ASA v monoterapii ($n = 1 739$) (nárazová dávka 150-325 mg, následované 75 až 162 mg/den), fibrinolytikum a ve vhodných případech heparin. Pacienti byli sledováni 30 dní. Primárním cílovým parametrem sledování byl výskyt uzavřené infarktové tepny prokázaný koronarografií, provedenou před propuštěním nemocného, nebo úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu před provedením koronarografie. Pro ty pacienty, kterým nebyla provedena koronarografie, bylo primárním cílovým parametrem sledování úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu do 8. dne nebo do propuštění z nemocnice. V celkové populaci pacientů bylo 19,7 % žen, 29,2 % pacientů bylo ve věku 65 a více let. Celkem 99,7 % pacientů bylo léčeno fibrinolytiky (68,7 % fibrin specifickými fibrinolytiky, 31,1 % fibrin nespecifickými fibrinolytiky), 89,5 % heparinem, 78,7 % betablokátory, 54,7 % ACE inhibitory a 63 % statiny.

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

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

Podskupinová analýza CLARITY PCI zahrnovala 1 863 STEMI pacientů podstupujících PCI. Pacienti užívající nárazovou dávku (LD) 300 mg klopidoogrelu ($n=933$) měli po provedeném PCI významný pokles incidence kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo CMP ve srovnání s pacienty užívajícími placebo ($n=930$) (3,6 % s předlěčením klopidoogrem oproti 6,2 % s placebem, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; $p=0,008$). Pacienti užívající nárazovou dávku (LD) 300 mg klopidoogrelu měli v průběhu 30 dní po provedeném PCI významný pokles incidence kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo CMP ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (7,5 % s předlěčením klopidoogrem oproti 12,0 % s placebem, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81; $p=0,001$). Nicméně tento kompozitní cílový parametr nebyl při hodnocení v celkové populaci studie CLARITY tak statisticky významný jako sekundární cílový parametr. U obou typů léčby nebyl pozorován žádný významný rozdíl v míře velkého nebo malého krvácení (2,0 % s předlěčením klopidoogrem oproti 1,9 % s placebem, $p>0,99$). Zjištění této analýzy podporují časně použití nárazové dávky klopidoogrelu u STEMI a strategii rutinní předlěčby klopidoogrem u pacientů podstupujících PCI.

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

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

Dlouhodobá léčba (12 měsíců) klopidoogrem plus ASA u STEMI pacientů po PCI

Studie CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Tato randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena v USA a Kanadě s cílem zhodnotit přínos dlouhodobé (12 měsíční) léčby klopidoogrem po PCI. 2 116 pacientů bylo randomizováno tak, že dostávali buď nárazovou dávku 300 mg klopidoogrelu ($n=1\,053$) anebo placebo ($n=1\,063$) 3 až 24 hodin před PCI. Všichni pacienti také dostávali 325 mg ASA. Poté všichni pacienti v obou skupinách dostávali klopidoogrel v dávce 75 mg/den až do 28.dne. Od 29. dne po dobu 12 měsíců dostávali pacienti v klopidoogrelové skupině klopidoogrel v dávce 75 mg/den a v kontrolní skupině placebo. Obě skupiny dostávaly v průběhu studie ASA (81 až 325 mg/den). Po 1 roce bylo u klopidoogrelu pozorováno významné snížení kombinovaného rizika úmrtí, IM nebo cévní mozkové příhody (26,9 % relativní snížení, 95% CI: 3,9 %-44,4 %; $p=0,02$; absolutní snížení 3 %) ve srovnání s placebem. Po jednom roce nebylo pozorováno žádné významné zvýšení četnosti velkého krvácení (8,8 % u klopidoogrelu oproti 6,7 % u placeba, $p=0,07$) nebo malého krvácení (5,3 % u klopidoogrelu oproti 5,6 % u placeba, $p=0,84$). Hlavním zjištěním této studie je, že pokračování v léčbě klopidoogrem a ASA po dobu alespoň 1 roku vede ke statisticky a klinicky významnému snížení velkých trombotických příhod.

Studie EXCELLENT (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Tato prospektivní, otevřená, randomizovaná studie byla provedena v Koreji s cílem vyhodnotit, zda by 6měsíční duální antiagregační léčba (DAPT) byla noninferiorní k 12měsíční DAPT po implantaci lékových stentů. Tato studie zahrnovala 1 443 pacientů podstupujících implantaci randomizovaných tak, že dostávali buď 6 měsíců DAPT (ASA 100–200 mg/den plus klopidoogrel 75 mg/den po dobu 6 měsíců a poté samotnou ASA až 12 měsíců) anebo 12 měsíců DAPT (ASA 100–200 mg/den plus

klopidogrel 75 mg/den po dobu 12 měsíců). Nebyl pozorován žádný významný rozdíl v incidenci selhání cílové cévy (zahrnující srdeční úmrtí, IM nebo revaskularizaci cílové cévy) což byl primární cílový parametr mezi 6měsíční a 12měsíční DAPT skupinou (HR: 1,14; 95% CI: 0,70-1,86; p=0,60). Tato studie také neprokázala žádný významný rozdíl v bezpečnostním cílovém parametru (složeném z úmrtí, IM, cévní mozkové příhody, trombózy stentu nebo velkého krvácení dle TIMI) mezi 6měsíční a 12měsíční DAPT skupinou (HR: 1,15; 95% CI: 0,64-2,06; p=0,64). Hlavním zjištěním této studie bylo, že 6měsíční DAPT nebyl horší než 12měsíční DAPT v riziku selhání cílové cévy.

Deeskalace inhibitorů P2Y₁₂ u AKS

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

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

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

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

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

Primární výstup zahrnující kardiovaskulární smrt, cévní mozkové příhody, urgentní revaskularizace a BARC (Bleeding Academic Research Consortium) krvácení ≥ 2 za jeden rok po AKS se vyskytl u 43 pacientů (13,4 %) v deeskalované DAPT skupině a u 85 pacientů (26,3 %) v nezměněné DAPT skupině (p<0,01). Tento statisticky významný rozdíl byl především způsoben menším výskytem krvácivých příhod, bez rozdílu zjištěného v ischemických cílových parametrech (p = 0,36), zatímco BARC ≥ 2 krvácení se vyskytlo méně často v deeskalované DAPT skupině (4,0 %) ve srovnání s 14,9 % v nezměněné DAPT skupině (p<0,01). Krvácivé příhody definované všechny jako BARC se vyskytly u 30 pacientů (9,3 %) v deeskalované DAPT skupině a u 76 pacientů (23,5 %) v nezměněné DAPT skupině (p<0,01).

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

Tato randomizovaná otevřená studie zahrnovala 2610 pacientů s AKS s pozitivním biomarkerem po úspěšném PCI. Pacienti byli randomizováni, aby užívali buď prasugrel 5 nebo 10 mg/den (dny 0-14) (n=1306) nebo prasugrel 5 nebo 10 mg/den (dny 0-7), a pak byli deeskalováni na klopidogrel 75 mg/den (dny 8-14) (n=1304) v kombinaci s ASA (<100 mg/den). Ve dni 14 byl proveden test funkce krevních destiček (PFT). Pouze pacienti užívalí prasugrel pokračovali v léčbě 11,5 měsíce.

Deeskalovaní pacienti podstoupili testování reziduální vysoké reaktivity krevních destiček (HPR - high platelet reactivity). Pokud byla HPR ≥ 46 jednotek, pacienti byli převedeni zpět na prasugrel 5 nebo 10 mg/den po dobu 11,5 měsíce; pokud byla HPR < 46 jednotek, pacienti pokračovali v užívání klopidogrelu 75 mg/den po dobu 11,5 měsíce. Proto rameno řízené deeskalace zahrnovalo pacienty

buď na prasugrelu (40 %) nebo klopidoogrelu (60 %). Všichni pacienti pokračovali v léčbě ASA a byli sledováni po dobu jednoho roku.

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem DuoPlavin u všech podskupin pediatrické populace v léčbě koronární aterosklerózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klopidoogrel:

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

Klopidoogrel je ve velké míře metabolizován v játrech. *In vitro* a *in vivo* je klopidoogrel metabolizován dvěma hlavními metabolickými cestami: jedna je zprostředkována esterázami a vede k hydrolýze na inaktivní derivát kyseliny karboxylové (85 % cirkulujících metabolitů), druhá je zprostředkována mnoha cytochromy P450. Klopidoogrel je nejprve metabolizován na intermediární metabolit 2-oxo-klopidoogrel. Následkem přeměny intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidoogrelu vzniká aktivní metabolit, thiolový derivát klopidoogrelu. Aktivní metabolit je vytvářen převážně CYP2C19 za pomoci několika dalších izoenzymů CYP, včetně CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Aktivní thiolový metabolit, který byl izolován *in vitro*, se rychle a ireverzibilně váže na destičkové receptory, čímž inhibuje agregaci destiček.

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

Eliminace

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

Farmakogenetika

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

Alela CYP2C19*1 je spojena s plně funkčním metabolismem, zatímco alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 jsou spojeny s nefunkčním metabolismem. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 tvoří

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

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

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

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

V TRITON-TIMI 38 a 3 kohortních studiích (Collet, Sibbig, Giusti) byl u kombinované skupiny pacientů se statutem buď středně rychlých nebo pomalých metabolizátorů vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod (úmrť, infarkt myokardu a mozková příhoda) nebo trombózy stentu ve srovnání s rychlymi metabolizátory.

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

V CURE, CLARITY, ACTIVE-A a v jedné kohortní studii (Trenk) nebyl zjištěn zvýšený výskyt příhod na základě metabolického statutu.

Žádná z těchto analýz nebyla dostatečná pro zjištění odlišností výsledků u pomalých metabolizátorů.

Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopido-grelu není známa u těchto populací:

Porucha funkce ledvin

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopido-grelu u jedinců se závažnou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 5 -15 ml/min) byla míra inhibice ADP-indukované agregace trombocytů nižší (25 %) než u zdravých jedinců, nicméně prodloužení doby krvácivosti bylo podobné jako u

zdravých dobrovolníků užívajících 75 mg klopido­gre­lu denně. Klinická snášenlivost přípravku byla dobrá u všech pacientů.

Porucha funkce jater

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

Rasa

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

Acetylsalicylová kyselina (ASA):

Absorpce

Po absorpci je ASA v přípravku DuoPlavin hydrolyzována na salicylovou kyselinu, jejíž vrcholová plazmatická koncentrace nastává během 1 hodiny po požití; plazmatické hladiny ASA jsou v podstatě nedetekovatelné 1,5 až 3 hodiny po požití.

Distribuce

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

Biotransformace a eliminace

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Klopido­gre­l

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

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

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

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

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

Acetylsalicylová kyselina

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro

Mannitol (E421)
Makrogol 6000
Mikrokrystalická celulóza
Částečně substituovaná hypromelosa
Kukuřičný škrob
Hydrogenovaný ricinový olej
Kyselina stearová
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

DuoPlavin 75 mg/75 mg potahované tablety

Potah

Monohydrát laktosy
Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Triacetin (E1518)
Žlutý oxid železitý (E172)

DuoPlavin 75 mg/100 mg potahované tablety

Potah

Monohydrát laktosy
Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Triacetin (E1518)
Červený oxid železitý (E172)

Leštidlo

Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

DuoPlavin 75 mg/75 mg potahované tablety

Hliníkové blistry v papírových krabičkách obsahující 14, 28, 30 a 84 potahovaných tablet.

DuoPlavin 75 mg/100 mg potahované tablety

Hliníkové blistry v papírových krabičkách obsahující 14, 28 a 84 potahovaných tablet.

Hliníkové jednodávkové blistry v papírových krabičkách obsahující 30x1, 50x1, 90x1 a 100x1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

DuoPlavin 75 mg/75 mg potahované tablety

EU/1/10/619/001 – Krabičky se 14 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech

EU/1/10/619/002 – Krabičky s 28 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech

EU/1/10/619/003 – Krabičky s 30x1 potahovanou tabletou v hliníkových blistrech

EU/1/10/619/004 – Krabičky s 50x1 potahovanou tabletou v hliníkových blistrech

EU/1/10/619/005 – Krabičky s 84 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech

EU/1/10/619/006 – Krabičky s 90x1 potahovanou tabletou v hliníkových blistrech

EU/1/10/619/007 – Krabičky se 100x1 potahovanou tabletou v hliníkových blistrech

EU/1/10/619/015 – Krabičky se 30 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech

DuoPlavin 75 mg/100 mg potahované tablety

EU/1/10/619/008 – Krabičky se 14 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech

EU/1/10/619/009 – Krabičky s 28 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech

EU/1/10/619/010 – Krabičky s 30x1 potahovanou tabletou v hliníkových blistrech
EU/1/10/619/011 – Krabičky s 50x1 potahovanou tabletou v hliníkových blistrech
EU/1/10/619/012 – Krabičky s 84 potahovanými tabletami v hliníkových blistrech
EU/1/10/619/013 – Krabičky s 90x1 potahovanou tabletou v hliníkových blistrech
EU/1/10/619/014 – Krabičky se 100x1 potahovanou tabletou v hliníkových blistrech

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. března 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 19 listopadu 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**PAPÍROVÁ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

DuoPlavin 75 mg/75 mg potahované tablety
klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (ve formě hydrogensulfátu) a 75 mg kyseliny acetylsalicylové.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: laktosu a hydrogenovaný ricinový olej.
Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30x1 potahovaná tableta
50x1 potahovaná tableta
84 potahovaných tablet
90x1 potahovaná tableta
100x1 potahovaná tableta
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Pro likvidaci přípravku viz místní nařízení.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/619/001 14 potahovaných tablet
EU/1/10/619/002 28 potahovaných tablet
EU/1/10/619/003 30x1 potahovaná tableta
EU/1/10/619/004 50x1 potahovaná tableta
EU/1/10/619/005 84 potahovaných tablet
EU/1/10/619/006 90x1 potahovaná tableta
EU/1/10/619/007 100x1 potahovaná tableta
EU/1/10/619/015 30 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže:

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

DuoPlavin 75 mg/75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR / 14, 28 a 84 tablet

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DuoPlavin 75 mg/75 mg tablety
klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR / 30, 30x1, 50x1, 90x1 nebo 100x1 tableta

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DuoPlavin 75 mg/75 mg tablety
klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**PAPÍROVÁ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

DuoPlavin 75 mg/100 mg potahované tablety
klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (ve formě hydrogensulfátu) a 100 mg kyseliny acetylsalicylové.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: laktosu a hydrogenovaný ricinový olej.
Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30x1 potahovaná tableta
50x1 potahovaná tableta
84 potahovaných tablet
90x1 potahovaná tableta
100x1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Pro likvidaci přípravku viz místní nařízení.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/619/008 14 potahovaných tablet
EU/1/10/619/009 28 potahovaných tablet
EU/1/10/619/010 30x1 potahovaná tableta
EU/1/10/619/011 50x1 potahovaná tableta
EU/1/10/619/012 84 potahovaných tablet
EU/1/10/619/013 90x1 potahovaná tableta
EU/1/10/619/014 100x1 potahovaná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže:

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

DuoPlavin 75 mg/100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR / 14, 28 a 84 tablet****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

DuoPlavin 75 mg/100 mg tablety
klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR / 30x1, 50x1, 90x1 nebo 100x1 tableta

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DuoPlavin 75 mg/100 mg tablety
klopidogrel/kyselina acetylsalicylová

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

DuoPlavin 75 mg/75 mg potahované tablety DuoPlavin 75 mg/100 mg potahované tablety klopido­grel/kyselina acetylsalicylová

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek DuoPlavin a k čemu se užívá

Přípravek DuoPlavin obsahuje klopido­grel a kyselinu acetylsalicylovou (ASA) a patří do skupiny léků zvaných protideštičková léčiva. Krevní destičky jsou velmi malá tělíska v krvi, která se při srážení krve shlukují. Protideštičkové léky brání v některých typech krevních cév (zvaných tepny) tomuto shlukování a snižují tak možnost vzniku krevní sraženiny (procesu, který se nazývá atherotrombóza).

Dospělí pacienti užívají přípravek DuoPlavin k prevenci vzniku krevních sraženin tvořících se ve zkrutnatělých tepnách, což může vést k atherotrombotickým příhodám (jako např. cévní mozková příhoda, srdeční infarkt nebo úmrtí).

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DuoPlavin užívat

Neužívejte přípravek DuoPlavin

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

- pokud jste ve třetím trimestru těhotenství.

Upozornění a opatření

Pokud se Vás týká některá z níže uvedených situací, oznamte to svému lékaři předtím, než začnete užívat přípravek DuoPlavin:

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

Pokud užíváte přípravek DuoPlavin:

- Měl(a) byste informovat svého lékaře:
 - v případě plánované operace (včetně zubního zákroku).
 - pokud se u Vás objeví jakékoli bolesti žaludku nebo břicha nebo krvácení do žaludku nebo střev (červená nebo černá stolice).
- Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás objeví změny zdravotního stavu, tzv. trombotická trombocytopenická purpura, neboli TTP, která se projevuje horečkou a podkožními podlitinami, jež mohou vypadat jako červené drobné tečky, současně s příznaky, jako je nevysvětlitelná výrazná únava, zmatenost, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka), nebo i bez těchto příznaků (viz bod 4).
- Pokud se říznete nebo jinak zraníte, může zástava krvácení trvat déle. To souvisí s mechanismem účinku tohoto léku, který zabraňuje tvorbě krevních sraženin. V případě lehkého poranění, jako třeba říznutí, poranění při holení, se obvykle není třeba obávat. Přesto, pokud jste svým krvácením znepokojeni, měli byste ihned kontaktovat svého lékaře (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- Váš lékař může provést krevní testy.
- Ihned kontaktujte svého lékaře, pokud se u Vás rozvinou příznaky nebo známky lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou zahrnovat příznaky podobné chřipce a vyrážku s horečkou, zvětšené lymfatické uzliny a zvýšený počet určitého typu bílých krvinek (eozinofilie). Jiné abnormální výsledky krevních testů mohou zahrnovat (ale nejsou omezeny na) zvýšené hladiny jaterních enzymů (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek DuoPlavin

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé další léčivé přípravky mohou ovlivnit užívání přípravku DuoPlavin a naopak.

Zvláště byste měli svého lékaře upozornit, pokud užíváte:

- léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení, např.:
 - perorální antikoagulancia, léčivé přípravky používané ke snížení krevní srážlivosti,
 - ASA nebo jiné nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky obvykle používané k léčbě bolestivých a/nebo zánětlivých stavů svalů nebo kloubů,
 - heparin, nebo jakýkoliv další injekčně podávaný léčivý přípravek používaný ke snížení krevní srážlivosti,
 - tiklopidin nebo další protidestičkové léky,
 - selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (včetně fluoxetinu či fluvoxaminu, ale i dalších těchto látek), léčivé přípravky obvykle užívané k léčbě deprese,
 - rifampicin (užívaný k léčbě závažných infekcí),
- omeprazol nebo esomeprazol, léčivé přípravky používané k léčbě žaludečních obtíží,
- metotrexát, léčivý přípravek užívaný k léčbě závažných onemocnění kloubů (revmatoidní artritida) nebo kůže (psoriáza),
- acetazolamid, léčivý přípravek k léčbě glaukomu (zvýšený nitrooční tlak), epilepsie nebo na zvýšení průtoku moči,
- probenecid, benzbromaron nebo sulfinpyrazon, léčivé přípravky pro léčbu dny,
- flukonazol nebo vorikonazol, léčivé přípravky pro léčbu bakteriálních nebo plísňových infekcí,
- efavirenz nebo jiné antiretrovirové přípravky (užívané k léčbě HIV infekce),
- kyselina valproová, valproát nebo karbamazepin, léčivé přípravky užívané k léčbě určitých forem epilepsie,
- varicelovou vakcínu, k prevenci planých neštovic nebo pásového oparu, v průběhu 6 týdnů před užíváním přípravku DuoPlavin a v případě aktivní infekce planými neštovicemi nebo pásovým oparem (viz bod 2 „Děti a dospívající“),
- moklobemid užívaný k léčbě deprese,
- repaglinid, léčivý přípravek k léčbě diabetu,
- paklitaxel, léčivý přípravek k léčbě nádorových onemocnění,
- nikorandil, léčivý přípravek k léčbě bolesti na hrudi srdečního původu,
- opioidy: pokud jste léčen(a) klopido-grelem, informujte o tom svého lékaře dříve, než Vám předepíše jakékoli opioidy (užívané k léčbě silné bolesti),
- rosuvastatin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu).

Pokud užíváte přípravek DuoPlavin, měl(a) byste přestat užívat jiný klopido-grel.

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

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek DuoPlavin ve třetím trimestru těhotenství.

Je vhodnější neužívat tento léčivý přípravek během prvního a druhého trimestru těhotenství.

Pokud jste těhotná nebo máte podezření, že můžete být těhotná, měla byste o tom, než začnete přípravek DuoPlavin užívat, říci svému lékaři nebo lékárníkovi. Pokud otěhotníte během užívání přípravku DuoPlavin, ihned o tom informujte svého lékaře, neboť se užívání klopido-grelu během těhotenství nedoporučuje.

Pokud užíváte tento léčivý přípravek, neměla byste kojit.

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

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek DuoPlavin by neměl ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Přípravek DuoPlavin obsahuje laktosu

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

Přípravek DuoPlavin obsahuje hydrogenovaný ricinový olej

Může působit žaludeční problémy nebo průjem.

3. Jak se přípravek DuoPlavin užívá

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

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku DuoPlavin denně, polknout a zapít sklenicí vody, s jídlem nebo bez jídla.

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

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

Jestliže jste užil(a) více přípravku DuoPlavin, než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek DuoPlavin užít

V případě, že zapomenete užít jednu dávku přípravku DuoPlavin a uvědomíte si to do 12 hodin od doby, kdy jste měl(a) přípravek užít, užijte opomenutou tabletu ihned a další tabletu užijte v obvyklou dobu.

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

U balení se 14, 28 a 84 tabletami si můžete den, kdy jste si naposledy vzal(a) tabletu přípravku DuoPlavin, zkontrolovat podle kalendáře vytištěného na blistru.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek DuoPlavin

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví:

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

- to být příznaky alergické reakce.
- závažná reakce postihující kůži, krev a vnitřní orgány (DRESS) (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

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

Pokud se Vám prodlouží doba krvácení při užívání přípravku DuoPlavin

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

Ostatní nežádoucí účinky jsou:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

Průjem, bolesti břicha, poruchy trávení nebo pálení žáhy.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

Bolest hlavy, žaludeční vřed, zvracení, nevolnost, zácpa, žaludeční nebo střevní plynatost, vyrážky, svědění, závratě, pocit brnění a necitlivosti.

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

Závratě, zvětšené prsní žlázy u mužů.

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

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

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

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

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek DuoPlavin uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek DuoPlavin obsahuje

DuoPlavin 75 mg/75 mg potahované tablety

Léčivými látkami jsou klopido­gre­l a kyselina acetylsalicylová (ASA). Jedna tableta obsahuje 75 mg klopido­gre­lu (ve formě hydrogensulfátu) a 75 mg kyseliny acetylsalicylové.

Pomocnými látkami jsou:

- Jád­ro tablety: mannitol (E421), makro­gol 6000, mikrokrystalická celulo­sa, částečně substituovaná hyprolo­sa, kukuřičný škrob, hydroge­no­vaný ricinový olej (viz bod 2 „Přípravek DuoPlavin obsahuje hydroge­no­vaný ricinový olej“), kyselina stearová a koloidní bezvodý oxid křemičitý.
- Potah tablety: monohydrát laktosy (viz bod 2 „Přípravek DuoPlavin obsahuje laktosu“), hypromelosa (E464), oxid titaničitý (E171), triacetin (E1518), žlutý oxid železitý (E172).
- Leštidlo: karnaubský vosk.

DuoPlavin 75 mg/100 mg potahované tablety

Léčivými látkami jsou klopido­gre­l a kyselina acetylsalicylová (ASA). Jedna tableta obsahuje 75 mg klopido­gre­lu (ve formě hydrogensulfátu) a 100 mg kyseliny acetylsalicylové.

Pomocnými látkami jsou:

- Jád­ro tablety: mannitol (E421), makro­gol 6000, mikrokrystalická celulo­sa, částečně substituovaná hyprolo­sa, kukuřičný škrob, hydroge­no­vaný ricinový olej (viz bod 2 „Přípravek DuoPlavin obsahuje hydroge­no­vaný ricinový olej“), kyselina stearová a koloidní bezvodý oxid křemičitý.
- Potah tablety: monohydrát laktosy (viz bod 2 „Přípravek DuoPlavin obsahuje laktosu“), hypromelosa (E464), oxid titaničitý (E171), triacetin (E1518), červený oxid železitý (E172).
- Leštidlo: karnaubský vosk.

Jak přípravek DuoPlavin vypadá a co obsahuje toto balení

DuoPlavin 75 mg/75 mg potahované tablety

Potahované tablety přípravku DuoPlavin 75 mg/75 mg jsou oválné, mírně bikonvexní, žluté, na jedné straně mají vyrytý kód „C75“ a na druhé straně číslo „A75“. Přípravek DuoPlavin je dodáván v papírových krabičkách obsahujících:

- 14, 28, 30 a 84 tablet v celohliníkových blistrech
- 30x1, 50x1, 90x1 a 100x1 tabletu v celohliníkových jednodávkových blistrech.

DuoPlavin 75 mg/100 mg potahované tablety

Potahované tablety přípravku DuoPlavin 75 mg/100 mg jsou oválné, mírně bikonvexní, světle růžové, na jedné straně mají vyrytý kód „C75“ a na druhé straně číslo „A100“. Přípravek DuoPlavin je dodáván v papírových krabičkách obsahujících:

- 14, 28 a 84 tablet v celohliníkových blistrech
- 30x1, 50x1, 90x1 a 100x1 tabletu v celohliníkových jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

Výrobce:

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francie

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.U.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <měsíc RRRR>.

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