

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Qydaxer Duo 75 mg/75 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (vo forme hydrogensulfátu) a 75 mg kyseliny acetylsalicylovej (*AcetylSalicylic Acid*, ASA).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,8 mg monohydrátu laktózy a 3 mg ricínového oleja, hydrogenovaného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Žlté, oválne, približne 14 mm dlhé a 8 mm široké filmom obalené tablety s vyrazeným "I" na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Qydaxer Duo je indikovaný na sekundárnu prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov, ktorí už užívajú klopidoogrel a kyselinu acetylsalicylovú (ASA). Qydaxer Duo je fixná kombinácia dávky liečiv pre pokračovanie liečby u pacientov:

- s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobených zavedeniu stentu po perkutánnej koronárnej intervencii (PKI)
- s akútnym infarktom myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) u pacientov podstupujúcich PKI (vrátane pacientov podstupujúcich zavedenie stentu) alebo u farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu.

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a starší pacienti

Qydaxer Duo sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg/75 mg.

Qydaxer Duo fixná kombinácia sa používa po začatí liečby klopidoogrelom a kyselinou acetylsalicylovou (ASA) podávanými samostatne a nahrádza jednotlivé produkty klopidoogrelu a ASA.

- *U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu* (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu): Optimálna dĺžka liečby nebola formálne stanovená. Údaje získané z klinického skúšania podporujú užívanie lieku po dobu až 12 mesiacov a maximálny prínos bol pozorovaný po troch mesiacoch užívania (pozri časť 5.1). Ak je liečba liekom Qydaxer Duo ukončená, pre pacientov môže byť prospešné pokračovať v liečbe jedným antiagregačným liekom.
- *U pacientov s akútnym infarktom myokardu s eleváciou ST segmentu:*
 - Pre farmakologicky liečených pacientov sa liečba liekom Qydaxer Duo má začať čo najskôr po nástupe príznakov a má pokračovať najmenej štyri týždne. Prínos liečby kombináciou klopidoogrelu s ASA dlhšie ako štyri týždne nebol za týchto klinických podmienok sledovaný (pozri časť 5.1). Ak je liečba liekom Qydaxer Duo ukončená, pre pacientov môže byť prospešné pokračovať v liečbe jedným antiagregačným liekom.
 - Ak sa plánuje PKI, liečba liekom Qydaxer Duo sa má začať čo najskôr po nástupe príznakov a má pokračovať až 12 mesiacov (pozri časť 5.1).

V prípade vynechania dávky:

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť klopidoogrelu a kyseliny acetylsalicylovej (ASA) u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) sa v tejto populácii neodporúčajú.

Porucha funkcie obličiek

Klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3). Skúsenosti s liečbou pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 4.4). Klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) sa preto musí používať u týchto pacientov s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

Klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Skúsenosti s liečbou pacientov so stredne závažným ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu, sú obmedzené (pozri časť 4.4). Klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) sa preto musí používať u týchto pacientov s opatrnosťou.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Liek sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Vzhľadom na prítomnosť oboch zložiek lieku je Qydaxer Duo kontraindikovaný v týchto prípadoch:

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

Okrem toho je jeho použitie kontraindikované kvôli obsahu ASA aj u pacientov:

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy krvi a hematologické poruchy

Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických reakcií sa má ihneď zvážiť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iné vhodné vyšetrenie vždy, keď sa v priebehu liečby vyskytnú klinické symptómy poukazujúce na krvácanie (pozri časť 4.8). Ako duálny antiagregačný liek má byť liek obsahujúci klopidoogrel a kyselinu acetylsalicylovú (ASA) podávaný s opatnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch a tiež u pacientov, ktorí sú liečení inými nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) vrátane Cox-2 inhibítorov, heparínom, inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), silnými induktormi CYP2C19, trombolitikami alebo inými liekmi spojenými s rizikom krvácania ako napr. pentoxifylín (pozri časť 4.5). Vzhľadom na zvýšené riziko krvácania sa trojitá antiagregačná liečba (klopidoogrel + ASA + dipyridamol) neodporúča na sekundárnu prevenciu cievnej mozgovej príhody u pacientov s akútnou nekardioembolickou ischemickou cievnu mozgovou príhodou alebo TIA (pozri časť 4.5 a časť 4.8). U pacientov sa majú pozorne sledovať akékoľvek prejavy krvácania, vrátane okultného krvácania a to najmä počas prvých týždňov liečby a/alebo po invazívnom kardiologickom alebo chirurgickom zákroku. Súbežné užívanie lieku Qydxer Duo a perorálnych antikoagulancií sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.5).

Pacienti musia informovať lekára a zubného lekára o užívaní klopidoogrelu a kyseliny acetylsalicylovej (ASA) pred každým plánovaným chirurgickým zákrokom a predtým, ako začnú užívať akýkoľvek nový liek. Ak je plánovaný chirurgický zákrok, musí sa posúdiť potreba duálnej antiagregačnej liečby a zvážiť použitie jedného antiagregačného lieku. Ak sa u pacientov musí dočasne ukončiť antiagregačná liečba, klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) sa majú vysadiť 7 dní pred operáciou.

Klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) predlžujú čas krvácania, preto sa musia podávať s opatnosťou u pacientov s léziami a s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnemu alebo intraokulárnemu).

Pacientov je potrebné tiež upozorniť, že zastavenie krvácania pri užívaní klopidoogrelu a kyseliny acetylsalicylovej (ASA) môže trvať dlhšie ako zvyčajne a že akékoľvek nezvyčajné krvácanie (miesto alebo trvanie) majú hlásiť svojmu lekárovi.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

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

Získaná hemofília

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

Nedávny tranzitórny ischemický atak alebo mozgová príhoda

U pacientov s nedávnym tranzitórnym ischemickým atakom (TIA) alebo mozgovou príhodou, u ktorých je vysoké riziko opakujúcich sa ischemických príhod, sa preukázalo, že kombinácia ASA a klopidoogrelu zvyšuje veľké („major“) krvácanie. Z tohto dôvodu sa musí táto kombinácia podávať s opatnosťou okrem tých klinických situácií, pri ktorých sa preukázal prínos kombinácie.

Cytochróm P450 2C19 (CYP2C19)

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

Keďže sa klopidoogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzýmu, by vyústilo do znížených hladín aktívneho metabolitu klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Ako preventívne opatrenie je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo stredne silno inhibujúcich CYP2C19 (pre zoznam inhibítorov CYP2C19 pozri časť 4.5, pozri tiež časť 5.2). Predpokladá sa, že použitie liečiv indukujúcich aktivitu CYP2C19 vedie k zvýšeniu hladín aktívneho metabolitu klopidoogrelu a môže zvýšiť riziko krvácania. Ako preventívne opatrenie je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno indukujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.5).

Substráty CYP2C8

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

Skrížená reaktivita medzi tienopyridínmi

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

Vzhľadom na prítomnosť ASA sa vyžaduje opatrnosť

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

Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

U pacientov, ktorí užívajú NSAID, ako je ASA, sa hlásila lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Niektoré z týchto udalostí boli fatálne alebo život ohrozujúce. DRESS sa typicky, no nie výhradne, prejavuje horúčkou, vyrážkou, lymfadenopatiou a/alebo opuchom tváre. Ďalšie klinické prejavy môžu zahŕňať hepatitídu, nefritídu, hematologické abnormality, myokarditídu alebo myozitídu. Symptómy DRESS sa môžu niekedy podobáť na akútnu vírusovú infekciu.

Často je prítomná eozinofília. Keďže je toto ochorenie premenlivé vo svojom prejave, môžu byť postihnuté aj iné orgánové systémy, ktoré tu nie sú uvedené. Je dôležité poznamenať, že včasné prejavy precitlivenosti, ako je horúčka alebo lymfadenopatia, môžu byť prítomné aj bez zjavnej vyrážky. Ak sú prítomné tieto prejavy alebo symptómy, liečba ASA sa musí ukončiť a stav pacienta sa musí okamžite vyhodnotiť (pozri časť 4.8).

Poruchy gastrointestinálneho (GI) traktu

Klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou peptického vredu alebo gastroduodenálneho krvácania alebo s menej významnými symptómami v hornej časti GI traktu, ktoré môžu byť spôsobené žalúdočnými vredmi a môže to viesť k žalúdočnému

krvácaniu. Môžu sa objaviť nežiaduce GI účinky, vrátane bolesti žalúdka, pálenia záhy, nauzey, vracania a GI krvácania. Časté sú tiež menej významné GI symptómy, ako je dyspepsia, a môžu sa objaviť kedykoľvek počas liečby. Lekári musia byť ostražití a sledovať prejavy tvorby GI vredov a krvácania, aj napriek neprítomnosti predchádzajúcich GI symptómov. Pacienti musia byť informovaní o prejavoch a symptómoch GI nežiaducich účinkov a o tom, ako postupovať, ak sa objavia. (Pozri časť 4.8).

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

Pomocné látky

Liek Qydaxer Duo obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje tiež ricínový olej, hydrogenovaný, ktorý môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky spojené s rizikom krvácania

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

Perorálne antikoagulancia

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

Inhibitory glykoproteínu IIb/IIIa

Klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) sa majú používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí súbežne dostávajú inhibitory glykoproteínu IIb/IIIa (pozri časť 4.4).

Heparín

V klinickej štúdii uskutočnenej u zdravých dobrovoľníkov nebola počas užívania klopidoogrelu potrebná úprava dávky heparínu a ani klopidoogrel neovplyvňoval účinok heparínu na koaguláciu. Súbežné podávanie heparínu s klopidoogrelom neovplyvnilo inhibíciu zrážania trombocytov indukovanú klopidoogrelom. Existuje možnosť farmakodynamickej interakcie medzi klopidoogrelom a kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a heparínom, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Pri ich súbežnom užívaní je preto potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Trombolytiká

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

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)

V klinickej štúdii uskutočnenej u zdravých dobrovoľníkov zvýšilo súbežné podávanie klopidoogrelu a naproxénu okultné gastrointestinálne krvácanie. Z tohto dôvodu súbežné podávanie s NSAID vrátane Cox-2 inhibitorov sa neodporúča (pozri časť 4.4).

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

Metamizol

Ak je metamizol užívaný súbežne s ASA, môže znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Preto sa má táto kombinácia podávať s opatnosťou u pacientov, ktorí užívajú na ochranu srdca nízke dávky ASA.

SSRI

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

Iné lieky podávané súbežne s klopidoogrelom

Induktory CYP2C19

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

Rifampicín silno indukuje CYP2C19, výsledkom čoho je zvýšená hladina aktívneho metabolitu klopidoogrelu a inhibícia trombocytov, čo môže najmä zosilniť riziko krvácania. Ako preventívne opatrenie sa má zabrániť súbežnému používaniu liečiv silno indukujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP2C19

Keďže sa klopidoogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzýmu, môže vyústiť do znížených hladín aktívneho metabolitu klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Ako preventívne opatrenie sa má zabrániť súbežnému používaniu liečiv silno alebo stredne silno inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Inhibítory protónovej pumpy (PPI)

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

Nekonzistentné údaje o klinických dôsledkoch tejto farmakokinetickej (FK)/farmakodynamickej (FD) interakcie vo vzťahu k závažným kardiovaskulárnym príhodám boli hlásené z observačných aj klinických štúdií. Ako preventívne opatrenie sa má zabrániť súbežnému užívaniu omeprazolu alebo ezomeprazolu (pozri časť 4.4).

Pri pantoprazole a lanzoprazole sa pozorovalo menej výrazné zníženie expozície metabolitu.

Plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu sa pri súbežnej liečbe pantoprazolom 80 mg jedenkrát denne znížili o 20 % (nasycovacia dávka) a o 14 % (udržiavacia dávka). Súviselo to so znížením priemernej inhibície agregácie trombocytov o 15 % a 11 %, v uvedenom poradí. Tieto výsledky naznačujú, že klopidoogrel sa môže podávať súbežne s pantoprazolom.

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

Zosilnená antiretrovírusová liečba (*Anti-Retroviral Therapy*, ART): HIV pacienti liečení zosilnenou antiretrovírusovou liečbou (ART) sú vystavení vysokému riziku vzniku cievnych príhod.

U HIV pacientov liečených ritonavírom alebo kobicistátom zosilnenou ART bola pozorovaná signifikantne znížená inhibícia krvných doštičiek. Hoci klinický význam týchto zistení je neistý, zaznamenali sa spontánne hlásenia u HIV infikovaných pacientov, liečených ritonavírom zosilnenou ART, u ktorých sa vyskytli príhody reoklúzie po odstránení obštrukcie alebo trpeli trombotickými príhodami počas nasycovacej dávkovacej schémy klopido­gre­lu. Pri súbežnom použití klopido­gre­lu a ritonaviru môže byť znížená priemerná inhibícia krvných doštičiek. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu klopido­gre­lu so zosilnenou ART.

Iné lieky

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

Súbežné podávanie fenobarbitalu alebo estrogénu významne neovplyvnilo farmakodynamické vlastnosti klopido­gre­lu.

Farmakokinetika digoxínu alebo teofylínu sa pri súbežnom podávaní s klopido­gre­lom nezmenila. Antacidá neovplyvňovali rozsah absorpcie klopido­gre­lu.

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

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

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

Iné lieky podávané súbežne s ASA

Pri užívaní ASA sa zaznamenali interakcie s nasledovnými liekmi:

Urikozuriká (benzbromarón, probenecid, sulfinpyrazón)

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

Metotrexát

Vzhľadom na prítomnosť ASA sa má metotrexát v dávkach vyšších ako 20 mg/týždenne užívať s klopido­gre­lom a kyselinou acetylsalicylovou (ASA) s opatrnosťou, pretože môže inhibovať renálny klírens metotrexátu, čo môže viesť k toxicite kostnej drene.

Tenofovir

Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxylfumarátu a nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) môže zvýšiť riziko renálneho zlyhania.

Kyselina valproová

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

Vakcína proti ovčím kiahňam

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

Acetazolamid

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

Nikorandil

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

Iné interakcie s ASA

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

Alkohol

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

Iné interakcie s klopidoogrelom a ASA

Viac ako 30 000 pacientov sa zúčastnilo klinických štúdií s klopidoogrelom plus ASA v udržiavacích dávkach nižších alebo rovných 325 mg a súbežne užívali rôzne lieky vrátane diuretík, betablokátorov, ACE inhibítorov, blokátorov kalciových kanálov, liečiv na zníženie hladiny cholesterolu, koronárnych vazodilatancií, antidiabetík (vrátane inzulínu), antiepileptík a antagonistov GPIIb/IIIa bez toho, aby sa objavili klinicky významné nežiaduce interakcie.

Okrem vyššie uvedených informácií o špecifických liekových interakciách neboli vykonané interakčné štúdie s klopidoogrelom a kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a niektorými liekmi bežne podávanými pacientom s aterosklerotickým ochorením.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o expozícii klopidoogrelu a kyseline acetylsalicylovej (ASA) počas gravidity. Klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) sa nemá užívať počas prvých dvoch trimestrov gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu klopidoogrelom/ASA.

Vzhľadom na prítomnosť ASA je Qydxer Duo kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity.

Klopidoogrel:

Keďže nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o expozícii klopidoogrelu počas gravidity, ako preventívne opatrenie sa neodporúča užívať klopidoogrel počas gravidity.

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

ASA:

Nízke dávky (do 100 mg/deň):

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

Dávky 100 - 500 mg/deň:

Neexistujú dostatočné klinické skúsenosti s použitím dávok od 100 mg/deň do 500 mg/deň. Preto nižšie uvedené odporúčania pre dávky 500 mg/deň a vyššie platia aj pre tento rozsah dávok.

Dávky 500 mg/deň a vyššie:

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo embryonálny/fetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko abortu a srdcových malformácií a gastroschíz po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % až na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou trvania liečby. U zvierat viedlo podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov k reprodukčnej toxicite (pozri časť 5.3). Do 24. týždňa amenorey (5. mesiac tehotenstva) sa kyselina acetylsalicylová nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Kyselinu acetylsalicylovú užíva žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo do 24. týždňa amenorey (5. mesiac tehotenstva), má byť dávka čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

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

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

Dojčenie

Nie je známe, či sa klopidogrel vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie klopidogrelu do materského mlieka. Je známe, že ASA sa vylučuje v limitovanom množstve do ľudského mlieka. Počas liečby liekom Qydaxer Duo sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitate pre klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovú (ASA). V štúdiách na zvieratách sa nepreukázalo, že by klopidogrel mal vplyv na fertilitu. Nie je známe, či množstvo ASA v lieku Qydaxer Duo ovplyvňuje fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) nemajú žiadny alebo majú zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje..

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Krvácanie je najčastejšou reakciou zaznamenanou v klinických štúdiách, ako aj po uvedení lieku na trh, kde bolo väčšinou hlásené počas prvého mesiaca liečby.

V CAPRIE bola celková incidencia akéhokoľvek krvácania u pacientov liečených klopidoogrelom alebo ASA 9,3 %. Výskyt závažných prípadov bol podobný pre klopidoogrel a ASA.

V CURE nedošlo pri liečbe klopidoogrelom plus ASA k nadmernému počtu veľkých („major“) krvácaní v priebehu 7 dní po vykonaní koronárneho bypassu u pacientov, ktorí ukončili liečbu viac ako päť dní pred chirurgickým zákrokom. U pacientov, ktorí pokračovali v liečbe v priebehu piatich dní pred vykonaním koronárneho bypassu, bol výskyt príhod 9,6 % pri kombinácii klopidoogrel a ASA a 6,3 % pri kombinácii placebo a ASA.

V CLARITY bolo celkovo zvýšené krvácanie v skupine liečenej klopidoogrelom a ASA vs. skupina liečená samotnou ASA. Výskyt veľkého („major“) krvácania bol podobný medzi skupinami. Toto bolo konzistentné vo všetkých podskupinách pacientov definovaných základnými charakteristikami, typom fibrinolytickej alebo heparínovej liečby.

V COMMIT bola celková miera necerebrálneho veľkého („major“) krvácania alebo cerebrálneho krvácania nízka a podobná v oboch skupinách.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli pri používaní klopidoogrelu samotného, ASA samotnej alebo klopidoogrelu v kombinácii s ASA buď počas klinických štúdií alebo zo spontánnych hlásení. Frekvencia je definovaná použitím nasledovných konvencií: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

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

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
				(G6PD)* (pozri časť 4.4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Kounisov syndróm (vazospastická alergická angína / alergický infarkt myokardu) v súvislosti s reakciou z precitlivenosti na kyselinu acetylsalicylovú* alebo klopidoogrel**
Poruchy imunitného systému				Anafylaktický šok*, sérová choroba, anafylaktoidné reakcie, skrížená hypersenzitivita medzi tienopyridínmi (ako je tiklopidín, prasugrel) (pozri časť 4.4)**, inzulínový autoimunitný syndróm, ktorý môže viesť k závažnej hypoglykémii, hlavne u pacientov s HLA DRA4 podtypom (ktorý sa frekventovanejšie vyskytuje u japonskej populácie)**, zhoršenie príznakov alergie na potraviny*
Poruchy metabolizmu a výživy				Hypoglykémia*, dna* (pozri časť 4.4)
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s fatálnym koncom, najmä u starších ľudí), bolesť hlavy, parestézia, závrat		Poruchy chute, ageúzia
Poruchy oka		Krvácanie oka (konjunktiválne, okulárne, sietnicové)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	Strata sluchu* alebo tinitus*

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
Poruchy ciev	Hematóm			Závažná hemorágia, hemorágia z operačných rán, vaskulitída (vrátane Henochovej-Schönleinovej purpury*), hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemorágia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída, nekardiogénny pľúcny edém pri dlhodobom užívaní a v súvislosti s hypersenzitívnou reakciou na kyselinu acetylsalicylovú*, eozinofilná pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia	Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obštipácia, flatulencia	Retroperitoneálne krvácanie	Gastrointestinálne a retroperitoneálne krvácanie s fatálnym koncom, pankreatitída, ochorenia hornej časti gastrointestinálneho traktu (ezofagitída, ulcerácia pažeráka, perforácia, erozívna gastritída, erozívna duodenitída, gastroduodenálny vred/perforácie*), ochorenia dolnej časti gastrointestinálneho traktu (vredy v tenkom [jejúnum a ileum] a hrubom [kolon a rektum] čreve, kolitída a črevné perforácie)*, symptómy ochorenia horného gastrointestinálneho traktu* ako napr. gastralgia (pozri časť 4.4), tieto GI reakcie súvisiace s ASA môžu alebo nemusia byť spojené s hemorágiou a môžu sa objaviť pri akejkoľvek dávke kyseliny

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
				acetylsalicylovej a u pacientov s varovnými príznakmi alebo bez nich, či s predchádzajúcimi závažnými príhodami postihujúcimi GI trakt*. Kolitída (vrátane ulceróznej a lymfocytickej kolitídy), stomatitída, akútna pankreatitída v súvislosti s reakciou z precitlivenosti na kyselinu acetylsalicylovú*
Poruchy pečene a žlčových ciest				Akútne zlyhanie pečene, poškodenie pečene, najmä hepatocelulárne*, hepatitída, zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov*, abnormálne hodnoty pečeňových testov, chronická hepatitída*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Modrina	Vyrážka, pruritus, krvácanie do kože (purpura)		Bulózna dermatitída (toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, erythema multiforme, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP)), angioedém, syndróm liekovej hypersenzitivity, lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4)*, erytematózná alebo exfoliatívna vyrážka, urtikária, ekzém, lichen planus, fixné erupcie*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Gynekomastia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy				Muskulo-skeletálne krvácanie (hemartróza),

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme
a spojivového tkaniva				artritída, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria		Zlyhanie obličiek*, akútne poškodenie obličiek (obzvlášť u pacientov s existujúcim poškodením obličiek, srdcovou dekompenzáciou, nefritickým syndrómom alebo súbežnou liečbou diuretikami)*, glomerulonefritída, zvýšenie kreatinínu v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Krvácanie v mieste vpichu			Horúčka, edém*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Predĺžený čas krvácania, znížený počet neutrofilov, znížený počet trombocytov		

* Údaje pre ASA získané z publikovaných informácií boli hlásené s frekvenciou „neznáme“.

** Údaje týkajúce sa klopidoogrelu s frekvenciou „neznáme“.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Klopidoogrel

Predávkovanie po podaní klopidoogrelu môže viesť k predĺženiu času krvácania a následne ku komplikáciám z krvácania. Ak sa vyskytne krvácanie, musí sa zvážiť adekvátna liečba.

Nie je známe žiadne antidotum voči farmakologickému účinku klopidoogrelu. Ak sa vyžaduje rýchla korekcia predĺženého času krvácania, transfúzia trombocytov môže zvrátiť účinok klopidoogrelu.

ASA

So stredne ťažkou intoxikáciou sú spojené tieto príznaky: závraty, bolesť hlavy, hučanie v ušiach, zmätenosť a gastrointestinálne príznaky (nevoľnosť, vracanie a bolesť žalúdka).

Pri závažnej forme predávkovania dochádza k ťažkej poruche acidobázickej rovnováhy. Počiatočná hyperventilácia vedie k respiračnej alkalóze. Tlmivý účinok na dýchacie centrum následne vedie k respiračnej acidóze. Metabolická acidóza tiež vzniká v dôsledku prítomnosti salicylátov. U detí, dojčiat a batoliat sa často pozoruje až neskoré štádium intoxikácie, kedy je už obvykle dosiahnuté štádium acidózy.

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

Predávkovanie fixnou kombináciou ASA/klopidogrel môže byť spojené so zvýšeným krvácaním a následnými krváčovými komplikáciami v dôsledku farmakologického účinku klopidogrelu a ASA.

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

V prípade požitia toxickej dávky je nevyhnutná hospitalizácia. Pri stredne závažnej intoxikácii je možné pokúsiť sa vyvolať zvracanie, ak tento postup zlyhá, je indikovaná gastrická laváž. Ďalej sa podáva aktívne uhlie (adsorbent) a síran sodný (laxatívum). Je indikovaná alkalizácia moču (250 mmol hydrogenuhličitanu sodného počas 3 hodín) s monitorovaním pH moču. Hemodialýza je preferovanou liečbou ťažkej intoxikácie. Liečba iných príznakov intoxikácie je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Klopidogrel je neaktívna forma liečiva, ktorého jeden z metabolitov je inhibítorom agregácie krvných doštičiek.

Aby vznikol aktívny metabolit inhibujúci agregáciu krvných doštičiek, musí sa klopidogrel metabolizovať enzýmami CYP450. Aktívny metabolit klopidogrelu selektívne inhibuje väzbu adenosín-difosfátu (ADP) na jeho P2Y₁₂ receptory na povrchu krvných doštičiek a následnú ADP sprostredkovanú aktiváciu GPIIb/IIIa komplexu, čím inhibuje agregáciu trombocytov. Keďže väzba je ireverzibilná, ovplyvňuje krvné doštičky po celú dobu ich života (približne 7-10 dní) a obnova normálnej funkcie krvných doštičiek nastáva rýchlosťou zodpovedajúcou tvorbe nových krvných doštičiek. Agregácia krvných doštičiek indukovaná inými agonistami ako ADP je tiež inhibovaná blokovaním amplifikácie aktivácie krvných doštičiek uvoľneným ADP.

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu doštičiek, keď sa podávajú súbežne.

V jednej štúdií, keď sa jednorazová dávka 400 mg ibuprofenu podala do 8 hodín pred alebo do 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg), došlo k zníženému účinku ASA na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu trombocytov.

Avšak limitácie týchto údajov a neistoty extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu naznačujú, že žiadne jednoznačné závery nie je možné urobiť pre pravidelné užívanie ibuprofenu, a žiadny klinicky významný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pri príležitostnom užívaní ibuprofenu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

V štúdii CURE bolo zahrnutých 12 562 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu), ktorí sa dostavili k lekárovi v priebehu 24 hodín od začiatku poslednej epizódy bolesti na hrudníku alebo symptómov svedčiacich pre ischémiu. Pacienti boli zaradení buď na základe zmien EKG spôsobených novou ischémiou alebo na základe minimálne dvojnásobného vzostupu hodnôt myokardiálnych enzýmov alebo troponínu I alebo T nad horný limit. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidoogrel (nasycovacia dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, N=6 259) plus ASA (75-325 mg jedenkrát denne) alebo ASA samotná (N=6 303), (75-325 mg jedenkrát denne) a iné štandardné liečby. Dĺžka liečby nepresahovala jeden rok. V CURE dostávalo 823 (6,6 %) pacientov sprievodnú liečbu antagonistami receptorov GPIIb/IIIa. Viac ako 90 % pacientov dostávalo heparíny a relatívna miera výskytu krvácania nebola pri podávaní klopidoogrelu plus ASA a ASA samotnej významne ovplyvnená sprievodnou liečbou heparínmi.

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako primárny koncový ukazovateľ [kardiovaskulárna (KV) smrť, infarkt myokardu (IM) alebo náhla cievna mozgová príhoda], bol 582 (9,3 %) v skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA a 719 (11,4 %) v skupine liečenej ASA. V skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA sa dosiahlo 20 % zníženie relatívneho rizika (*Relative Risk Reduction*, RRR) (95 % IS 10 % -28 %; $p = 0,00009$) [v prípade konzervatívnej liečby bolo zníženie relatívneho rizika 17 %; 29 % zníženie sa dosiahlo, keď pacienti podstúpili perkutánnu transluminálnu koronárnu angiografiu (*Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*, PTCA) s implantáciou stentu alebo bez neho a 10 %, keď sa podrobili aorto-koronárnemu premosteniu (*Coronary Artery Bypass Graft*, CABG)]. Relatívne riziko vzniku nových kardiovaskulárnych príhod (primárny koncový ukazovateľ) sa počas časového intervalu 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 mesiacov štúdie znížilo o 22 % (IS: 8,6; 33,4), 32 % (IS: 12,8; 46,4), 4 % (IS: -26,9; 26,7), 6 % (IS: 33,5; 34,3) a 14 % (IS: -31,6; 44,2), v uvedenom poradí. Prínos pozorovaný v skupine užívajúcej klopidoogrel plus ASA sa po 3 mesiacoch trvania liečby ďalej nezvyšoval, zatiaľ čo riziko hemorágie pretrvávalo (pozri časť 4.4).

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

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako združený primárny koncový ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia), bol v skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA 1 035 (16,5 %) a v skupine liečenej ASA 1 187 (18,8 %). V skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA sa znížilo relatívne riziko o 14 % (95 % IS 6 % -21 %, $p = 0,0005$). Tento prínos bol dosiahnutý hlavne vďaka štatisticky významnej redukcii výskytu IM [287 (4,6 %) v skupine liečenej klopidoogrelom plus ASA a 363 (5,8 %) v skupine liečenej ASA]. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na výskyt opakovanej hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris.

Výsledky získané v populáciách s rôznymi charakteristikami (napríklad s nestabilnou angínou pectoris alebo non-Q infarktom myokardu, pacienti s nízkym až vysokým rizikom, s diabetom, s potrebou revaskularizácie, rozdielnym vekom, pohlavím atď.) boli zhodné s výsledkami primárnej analýzy. Najmä údaje z post-hoc analýzy 2 172 pacientov (17 % z celkového počtu v štúdii CURE), ktorí sa podrobili zavedeniu stentu (Stent-CURE), ukázali, že klopidoogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2 % RRR v prospech klopidoogrelu pre združený primárny koncový ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9 % RRR pre druhý združený primárny

koncový ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia). Okrem toho bezpečnostný profil klopidoogrelu v tejto podskupine pacientov neukázal žiadne zvláštne riziko. Preto sú výsledky z tejto podskupiny v súlade s celkovými výsledkami štúdie.

Bezpečnosť a účinnosť klopidoogrelu bola sledovaná u pacientov s akútnym IM s eleváciou ST segmentu v 2 randomizovaných, placebo kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách CLARITY, prospektívna analýza podskupiny CLARITY (CLARITY PCI), a COMMIT.

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

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

Analýza podskupiny **CLARITY PCI** zahŕňala 1 863 pacientov so STEMI podstupujúcich PKI. Pacienti, ktorí dostávali nasycovaciu dávku (*loading dose*, LD) klopidoogrelu 300 mg (n=933), mali významné zníženie výskytu kardiovaskulárnej smrti, IM alebo cievnej mozgovej príhody po PKI v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (n=930) (3,6 % predliečení klopidoogrelom oproti 6,2 % s placebom, OR: 0,54; 95 % IS: 0,35-0,85; $p=0,008$). Pacienti, ktorí dostávali LD klopidoogrelu 300 mg, mali počas 30 dní po PKI významné zníženie výskytu kardiovaskulárnych úmrtí, IM alebo cievnej mozgovej príhody v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali placebo (7,5 % predliečení klopidoogrelom oproti 12,0 % s placebom, OR: 0,59; 95 % IS: 0,43-0,81; $p=0,001$).

Tento zložený koncový ukazovateľ pri hodnotení celkovej populácie štúdie CLARITY však nebol štatisticky významný ako sekundárny koncový ukazovateľ. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel vo výskyte veľkého („*major*“) alebo menšieho krvácania medzi oboma liečbami (2,0 % predliečení klopidoogrelom oproti 1,9 % s placebom, $p > 0,99$). Zistenia tejto analýzy podporujú skoré použitie nasycovacej dávky klopidoogrelu pri STEMI a stratégiu rutínnej tzv. predliečby klopidoogrelom u pacientov podstupujúcich PKI.

2x2 faktoriálny dizajn štúdie COMMIT zahŕňal 45 852 pacientov, ktorí sa dostavili k lekárovi do 24 hodín od začiatku príznakov suspektného IM s abnormálnym nálezom na EKG (t.j. ST elevácia, ST depresia alebo blokáda ľavého Tawarového ramienka). Pacienti užívali klopidoogrel (75 mg/deň, n=22 961) plus ASA (162 mg/deň) alebo ASA samotnú (162 mg/deň) (n=22 891) počas 28 dní alebo do prepustenia z nemocnice. Primárne cieľové ukazovatele boli smrť z akejkoľvek príčiny a prvý výskyt reinfarktu, náhla cievna mozgová príhoda alebo smrť. Populácia zahŕňala 27,8 % žien, 58,4 % pacientov ≥ 60 rokov (26 % ≥ 70 rokov) a 54,5 % pacientov, ktorí dostávali fibrinolytiká.

Klopidoogrel plus ASA signifikantne redukoval relatívne riziko výskytu smrti z akejkoľvek príčiny o 7 % ($p = 0,029$) a relatívne riziko kombinovaného výskytu buď reinfarktu, náhlej cievnej mozgovej príhody alebo smrti o 9 % ($p = 0,002$), čo predstavuje absolútne zníženie rizika o 0,5 % a 0,9 %, v uvedenom poradí. Tento prínos bol konzistentný bez ohľadu na vek, pohlavie, podávanie fibrinolytík alebo bez nich a bol pozorovaný už do 24 hodín.

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

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

Toto randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie sa vykonalo v Spojených štátoch a v Kanade na hodnotenie prínosu dlhodobej (12-mesačnej) liečby klopidoogrelom po PKI. 2 116 pacientov bolo randomizovaných na podávanie LD 300 mg klopidoogrelu (n=1 053) alebo placebo (n=1 063) 3 až 24 hodín pred PKI. Všetci pacienti dostali aj 325 mg kyseliny acetylsalicylovej. Potom v oboch skupinách všetci pacienti dostávali klopidoogrel v dávke 75 mg/deň do 28. dňa. Od 29. dňa do 12. mesiacov dostávali pacienti v skupine s klopidoogrelom dávku 75 mg/deň klopidoogrelu a v kontrolnej skupine dostávali placebo. Obe skupiny dostávali ASA počas celej štúdie

(81 až 325 mg/deň). Po 1 roku sa po klopidoogrele pozorovalo významné zníženie kombinovaného rizika úmrtia, IM alebo cievnej mozgovej príhody (26,9 % relatívne zníženie, 95 % IS: 3,9 % – 44,4 %; p=0,02; absolútne zníženie 3 %) v porovnaní s placebom. Po 1 roku sa nepozorovalo žiadne významné zvýšenie miery výskytu veľkého („major“) krvácania (8,8 % pre klopidoogrel oproti 6,7 % pre placebo, p=0,07) alebo menšieho krvácania (5,3 % pre klopidoogrel oproti 5,6 % pre placebo, p=0,84). Hlavným zistením tejto štúdie je, že pokračovanie liečby klopidoogrelom a ASA minimálne 1 rok vedie k štatisticky a klinicky významnému zníženiu veľkých trombotických udalostí.

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

Toto prospektívne, otvorené, randomizované klinické skúšanie sa vykonalo v Kórei s cieľom vyhodnotiť, či 6-mesačná duálna antiagregačná liečba (*Dual AntiPlatelet Therapy*, DAPT) bude neinferiorna k 12-mesačnej DAPT po implantácii stentov uvoľňujúcich liečivo. Štúdia zahŕňala 1 443 pacientov podstupujúcich implantáciu, ktorí boli randomizovaní na 6-mesačnú DAPT (ASA 100–200 mg/deň plus klopidoogrel 75 mg/deň počas 6 mesiacov a potom samotná ASA až do 12 mesiacov) alebo 12-mesačnú DAPT (ASA 100–200 mg/deň plus klopidoogrel 75 mg/deň počas 12 mesiacov). Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel vo výskyte zlyhania cieľových ciev (kompozit srdcovej smrti, IM alebo revaskularizácie cieľovej cievy), čo bol primárny koncový ukazovateľ medzi 6-mesačnou a 12-mesačnou skupinou DAPT (HR: 1,14; 95 % IS: 0,70 1,86 p=0,60). Štúdia tiež nepreukázala žiadny významný rozdiel v bezpečnostnom koncovom ukazovateli (kompozit smrti, IM, cievnej mozgovej príhody, trombózy stentu alebo veľkého krvácania podľa TIMI) medzi 6- a 12-mesačnou skupinou DAPT (HR: 1,15; 95 % IS: 0,64-2,06; p=0,64). Hlavným zistením tejto štúdie bolo, že 6-mesačná DAPT nebola inferiorna k 12-mesačnej DAPT v riziku zlyhania cieľovej cievy.

Deeskalácia P2Y₁₂ inhibičných látok pri AKS (akútny koronárny syndróm)

Prechod zo silnejšieho inhibítora receptora P2Y₁₂ na klopidoogrel v spojení s kyselinou acetylsalicylovou po akútnej fáze AKS bol vyhodnotený v dvoch randomizovaných štúdiách sponzorovaných skúšajúcimi (*Investigator-Sponsored Studies*, ISS) - TOPIC a TROPICAL-ACS – s klinickými výsledkami.

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

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

Táto randomizovaná, otvorená štúdia zahŕňala pacientov s AKS vyžadujúcich PKI. Pacienti užívajúci kyselinu acetylsalicylovú a silnejší P2Y₁₂ blokátor a bez nežiaducich účinkov po jednom mesiaci mali po jednom mesiaci zmenenú liečbu na fixnú dávku kyseliny acetylsalicylovej a klopidoogrelu (deeskalovaná DAPT) alebo pokračovali v ich doterajšej liečbe (nezmenená DAPT).

Celkovo bolo analyzovaných 645 zo 646 pacientov so STEMI alebo NSTEMI alebo nestabilnou angínou pectoris (deeskalovaná DAPT (n=322), nezmenená DAPT (n=323)). Po roku bola vykonaná

nadväzujúca štúdia u 316 pacientov (98,1%) v deeskalovanej DAPT skupine a u 318 pacientov (98,5%) v nezmenenej DAPT skupine. Medián sledovania pre obe skupiny bol 359 dní. Charakteristiky študovanej kohorty boli podobné u oboch skupín.

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

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

Táto randomizovaná, otvorená štúdia zahŕňala 2 610 biomarker pozitívnych pacientov s AKS po úspešnej PKI. Pacienti boli náhodne rozdelení k podávaniu buď prasugrelu 5 alebo 10 mg/deň (Dni 0-14) ($n = 1306$) alebo prasugrelu 5 alebo 10 mg/deň (Dni 0-7) a následne boli deeskalovaní na klopidoogrel 75 mg/deň (Dni 8-14) ($n = 1304$) v kombinácii s ASA (< 100 mg/deň). Na 14. deň bola testovaná funkcia trombocytov (*Platelet Function Testing* (PFT)). Pacienti užívajúci iba prasugrel pokračovali v užívaní prasugrelu po dobu 11,5 mesiaca.

Deeskalovaní pacienti podstúpili test vysokej doštičkovej reaktivity (*High Platelet Reactivity* (HPR)). Ak bol HPR ≥ 46 jednotiek, pacienti boli eskalovaní späť na prasugrel 5 alebo 10 mg/deň po dobu 11,5 mesiaca. Ak bol HPR < 46 jednotiek, pacienti pokračovali v liečbe klopidoogrelom 75 mg/deň po dobu 11,5 mesiaca. V ramene s riadenou deeskaláciou boli preto pacienti, ktorí užívali buď prasugrel (40%) alebo klopidoogrel (60%). Všetci pacienti pokračovali s užívaním kyseliny acetylsalicylovej a boli pozorovaní po dobu jedného roka.

Primárny cieľový ukazovateľ (kombinovaný výskyt KV smrti, IM, cievnej mozgovej príhody a BARC krvácanie stupňa ≥ 2 po 12 mesiacoch) preukázal neinferioritu. Deväťdesiatpäť pacientov (7%) v skupine s riadenou deeskaláciou a 118 pacientov (9%) v kontrolnej skupine (p neinferiority = 0,0004) mali príhodu. Riadená deeskalácia nespôsobila nárast kombinovaného rizika ischemických príhod (2,5% v deeskalovanej skupine oproti 3,2% v kontrolnej skupine, p neinferiority = 0,0115), ani v prípade kľúčového sekundárneho cieľového ukazovateľa BARC krvácania ≥ 2 (5% v deeskalovanej skupine oproti 6% v kontrolnej skupine ($p = 0,23$)). Kumulatívny výskyt všetkých príhod krvácania (BARC trieda 1 až 5) bol 9% (114 príhod) v riadenej deeskalovanej skupine oproti 11% (137 príhod) v kontrolnej skupine ($p = 0,14$).

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klopidoogrel:

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

Farmakogenetika

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

Alela CYP2C19*1 je zodpovedná za plne funkčný metabolizmus, zatiaľ čo alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za nefunkčný metabolizmus. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú zodpovedné za väčšinu aliel so zníženou funkciou v beloške (85 %) a ázijskej (99 %) populácii pomalých metabolizérov. K ďalším alelám, ktoré sa spájajú so zníženým alebo žiadnym metabolizmom, patria k menej častým a zahŕňajú CYP2C19*4, *5, *6, *7 a *8. Pacient so statusom pomalého metabolizéra bude mať dve alely so stratou funkcie, ako je definované vyššie. Publikované frekvencie pre genotypy pomalých CYP2C19 metabolizérov sú približne 2 % u belochov, 4 % u černochoch a 14 % u Číňanov. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

V skríženej („*crossover*“) klinickej štúdii sa hodnotila farmakokinetická a antiagregačná odpoveď u 40 zdravých dobrovoľníkov, rozdelených do 4 skupín po 10 dobrovoľníkov podľa CYP2C19 metabolizmu (ultraráchly, rýchly, stredne rýchly a pomalý), ktorým sa podával klopidogrel 300 mg ako úvodná dávka, následne 75 mg/deň, a 600 mg ako úvodná dávka, následne 150 mg/deň počas 5 dní (rovnovážny stav). Žiadne významné rozdiely neboli zaznamenané v expozícii aktívnemu metabolitu a priemernej inhibícii agregácie trombocytov (*Inhibition of Platelet Aggregation* - IPA) medzi ultraráchlymi, rýchlymi a stredne rýchlymi metabolizérmi. Expozícia aktívnemu metabolitu klopidogrelu sa znížila o 63 – 71 % u pomalých metabolizérov v porovnaní s rýchlymi. Po dávkovacom režime 300 mg/75 mg sa u pomalých metabolizérov znížila antiagregačná odpoveď s priemernou hodnotou IPA (5 μM ADP) 24 % (24 hodín) a 37 % (piaty deň) v porovnaní s IPA 39 % (24 hodín) a 58 % (piaty deň) u rýchlych metabolizérov a 37 % (24 hodín) a 60 % (piaty deň) u stredne rýchlych metabolizérov. Pri dávkovacom režime 600 mg/150 mg bola u pomalých metabolizérov expozícia aktívnemu metabolitu vyššia ako pri dávkovacom režime 300 mg/75 mg. Okrem toho hodnoty IPA boli 32 % (24 hodín) a 61 % (piaty deň), čo bolo vyššie ako u pomalých metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg, a boli podobné ako u ostatných skupín

CYP2C19 metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg. Vhodný dávkovací režim pre túto populáciu pacientov nebol stanovený v klinických štúdiách.

V súlade s vyššie uvedenými výsledkami bolo v metaanalýze zahrňujúcej 6 štúdií s 335 pacientmi liečenými klopidoogrelom v rovnovážnom stave preukázané, že expozícia aktívnemu metabolitu sa znížila o 28 % u stredne rýchlych metabolizérov a o 72 % u pomalých metabolizérov, zatiaľ čo sa inhibícia agregácie trombocytov (5 μ M ADP) znížila s rozdielom v IPA o 5,9 % a 21,4 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s rýchlymi metabolizérmi.

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

V TRITON-TIMI 38 a v troch kohortných štúdiách (Collet, Sibbing, Giusti) bol zvýšený výskyt kardiovaskulárnych príhod (kardiovaskulárna smrť, infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda) alebo trombózy stentu v kombinovanej skupine stredne rýchlych a pomalých metabolizérov v porovnaní so skupinou rýchlych metabolizérov.

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

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

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

Osobitné skupiny populácie

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Rasa

Prevalencia CYP2C19 aliel, ktorá vyúsťuje do stredne rýchleho a pomalého CYP2C19 metabolizmu sa líši podľa rasy/etnickej príslušnosti (pozri Farmakogenetika). Z literatúry je dostupné obmedzené množstvo údajov o ázijskej populácii na vyhodnotenie klinických dôsledkov genotypizácie tohto CYP na klinické príhody.

Kyselina acetylsalicylová (ASA):

Absorpcia

Po absorpcii sa ASA v klopidoarele a kyseline acetylsalicylovej (ASA) hydrolyzuje na kyselinu salicylovú, ktorej maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje 1 hodinu po podaní, pričom tieto plazmatické hladiny ASA sú v podstate 1,5 – 3 hodiny od podania dávky nezistiteľné.

Distribúcia

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

Biotransformácia a eliminácia

ASA v klopidoarele a kyseline acetylsalicylovej (ASA) sa v plazme prudko hydrolyzuje na kyselinu salicylovú s polčasom eliminácie 0,3 až 0,4 hodín pri dávkach 75 až 100 mg ASA. Kyselina salicylová sa primárne konjuguje v pečeni na formu kyseliny salicylmočovej, fenolické glukuronidy, acylglukuronid a veľa druhotných metabolitov. Plazmatický polčas kyseliny salicylovej v klopidoarele a kyseline acetylsalicylovej (ASA) je približne 2 hodiny. Metabolizmus salicylátu je saturateľný a celkový telesný klírens klesá so vzrastajúcimi sérovými koncentraciami kvôli obmedzenej schopnosti pečene tvoriť aj kyselinu salicylmočovú aj fenolické glukuronidy. Po toxických dávkach (10-20 g) môže plazmatický polčas vzrásť až na viac ako 20 hodín. Pri vysokých dávkach ASA má eliminácia kyseliny salicylovej kinetiku nultého rádu (t.j. rýchlosť eliminácie je konštantná vo vzťahu k plazmatickej koncentrácii), so zdanlivým polčasom 6 hodín a viac. Vylučovanie nezmeneného liečiva obličkami závisí od pH moču. Keď pH moču stúpne nad 6,5, renálny klírens voľného salicylátu sa zvyšuje z < 5 % na > 80 %. Zistilo sa, že po terapeutických dávkach sa približne 10 % vylučuje močom vo forme kyseliny salicylovej, 75 % vo forme kyseliny salicylmočovej, 10 % ako fenolické glukuronidy a 5 % ako acylglukuronidy kyseliny salicylovej.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Klopidoarel

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

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

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

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

Zistilo sa, že klopidoarel nemá účinok na plodnosť samčiek a samiciek potkanov a nemá teratogénny potenciál ani u potkanov ani u králikov. Pri podávaní dojčiacim potkanom spôsobil klopidoarel nevýrazné spomalenie vývoja potomstva. Špecifické farmakokinetické štúdie uskutočnené s rádioaktívne označeným klopidoarelom preukázali, že liečivo a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka. V dôsledku toho nie je možné vylúčiť priamy účinok (mierna toxicita), ako aj nepriamy účinok (nízka chuťnosť).

Kyselina acetylsalicylová

Štúdie s jednorazovou dávkou preukázali, že perorálna toxicita ASA je nízka. Štúdie s opakovanými dávkami preukázali, že hladiny do 200 mg/kg/deň sú veľmi dobre tolerované u potkanov.

Pravdepodobne kvôli vysokej citlivosti psov na ulcerogénne účinky NSAID sú psy na tieto dávky citlivejšie. V súvislosti s ASA nebola zistená genotoxicita alebo klastogenita. Aj keď s ASA neboli vykonané žiadne formálne štúdie karcinogenity, ukázalo sa, že ASA neurýchľuje tumor.

Údaje o reprodukčnej toxicite preukázali teratogenitu u niekoľkých laboratórnych zvierat.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

manitol
celulóza, mikrokryštalická
makrogol
koloidný, hydratovaný oxid kremičitý
hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná
kukuričný škrob
ricínový olej, hydrogenovaný
žltý oxid železitý (E 172)
kyselina stearová

Obal tablety:

hypromelóza 2910 (E 464)
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E 171)
triacetín
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/vysúšadlo PE - Al/PE blistre v škatulkách obsahujúcich 14, 28, 30 alebo 84 filmom obalených tabliet.

OPA/Al/vysúšadlo PE - Al/PE blistre s jednotlivými dávkami v škatulkách obsahujúcich 30x1, 50x1, 90x1 alebo 100x1 filmom obalenú tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park
Paola PLA 3000
Malta

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0078/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. apríl 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026