

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN 75 mg/75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (ve formě klopidogrel-sulfátu) a 75 mg kyseliny acetylsalicylové (ASA).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,8 mg monohydrátu laktosy a 3 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Žlutě zbarvené, oválné, přibližně 14 mm dlouhé a 8 mm široké potahované tablety s vyraženým označením „I“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN je indikován k sekundární prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů, kteří již užívají klopidogrel i kyselinu acetylsalicylovou (ASA). Přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN 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 zavádění stentu) nebo 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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN se užívá v jedné denní dávce 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN, fixní kombinace, se užívá po zahájení léčby klopidogrelem a kyselinou acetylsalicylovou (ASA) podávanými samostatně a nahrazuje samostatně podávaný klopidogrel 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 podporují užívání přípravku po dobu až 12 měsíců, maximální přínos byl pozorován po 3 měsících (viz bod 5.1). Pokud je užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN ukončeno, může být pro pacienty prospěšné pokračovat v léčbě jedním protidestičkovým léčivým přípravkem.
- *U pacientů s akutním infarktem myokardu se ST elevací:*
 - U konzervativně léčených pacientů má být léčba přípravkem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN zahájena co nejdříve po nástupu příznaků a má pokračovat po dobu nejméně 4 týdnů. Přínos kombinované terapie klopidogrelem s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) nebyl po dobu delší, než čtyři týdny v této indikaci studován (viz bod 5.1). Pokud je užívání přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN ukončeno, může být pro pacienty prospěšné pokračovat v léčbě jedním protidestičkovým léčivým přípravkem.
 - Pokud je zvažována PCI, má být léčba přípravkem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN zahájena co nejdříve po nástupu příznaků a má pokračovat až 12 měsíců (viz bod 5.1).

V případě zapomenuté dávky:

- V průběhu doby kratší než 12 hodin po pravidelné plánované době: pacient má užít dávku okamžitě a další dávku užije již v pravidelnou plánovanou dobu.
- Po více než 12 hodinách: pacient má užít další dávku v pravidelnou plánovanou dobu a dávku nezdvoujnásobovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové (ASA) u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. V této populaci se klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

Klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovou (ASA) 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 klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovou (ASA) užívat se zvýšenou opatrností.

Porucha funkce jater

Klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovou (ASA) 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 klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovou (ASA) užívat se zvýšenou opatrností.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Vzhledem k přítomnosti obou složek léčivého přípravku je Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN 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 kyseliny acetylsalicylové 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 obsahující klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovou (ASA) používán 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN 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 klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovou (ASA). Pokud má pacient podstoupit plánovanou operaci, je třeba zhodnotit potřebu duální antiagregační léčby a zvážit použití samostatného protidestičkového přípravku. Pokud pacient musí dočasně ukončit protidestičkovou léčbu, je třeba klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovou (ASA) vysadit 7 dní před výkonem.

Klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) prodlužují dobu krvácivosti a mají tedy být podávány s opatrností pacientům s lézemi (zvláště gastrointestinálními a intraokulárními), kteří mají tendenci ke krvácení.

Pacienty je třeba také informovat, že pokud užívají klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovou (ASA), může 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 klopidogrelu závažné krvácení. Proto podávání kombinace ASA a klopidogrelu 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 klopidogrelu v doporučeném dávkování méně aktivního metabolitu a má menší vliv na funkci trombocytů. Jsou k dispozici testy pro zjištění pacientova genotypu CYP2C19.

Vzhledem k tomu, že klopidogrel 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 klopidogrelu. 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 klopidogrelu 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 klopidogrelem 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 klopidogrel, tiklopidin, prasugrel), 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 glukosa-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) kvůli riziku hemolýzy (viz bod 4.8).
- Pokud je alkohol požíván spolu s ASA, může zvýšit riziko poškození gastrointestinálního traktu. Pacienti mají být poučeni o rizicích poškození gastrointestinálního traktu a krvácení v případě současného užívání klopidogrelu a ASA s alkoholem, zejména v případě intenzivní 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 časně projevy přecitlivělosti, jako je horečka nebo lymfadenopatie, mohou být přítomny i bez zjevného výskytu vyrážky. Pokud jsou takové známky nebo symptomy přítomny, musí se léčba kyselinou acetylsalicylovou přerušit a pacient musí být okamžitě vyšetřen (viz bod 4.8).

Gastrointestinální (GI)

Klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) má být podáván s opatrností u pacientů s anamnézou peptického vředu nebo gastroduodenálního krvácení nebo méně významných symptomů v horní části GI traktu, neboť tyto symptomy mohou souviset s přítomností vředů, což může vést ke gastrickému krvácení. GI nežádoucí účinky zahrnují bolest 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 známky GI ulcerace a krvácení, dokonce, i když dřívější GI symptomy nejsou přítomny. Pacienty je třeba informovat o známkách a symptomech 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN obsahuje laktózu. 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 klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové (ASA) s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může mít za následek zvýšenou intenzitu krvácení (viz bod 4.4). Ačkoliv podávání klopidogrelu v dávce 75 mg/den pacientům dlouhodobě léčeným warfarinem nezměnilo

farmakokinetiku S-warfarinu ani INR (International Normalised Ratio), současné podávání klopidogrelu a warfarinu zvyšuje riziko krvácení z důvodu jejich nezávislých účinků na hemostázu.

Inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa

Klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) 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 klopidogrelu nevyžádalo úpravu dávky heparinu, ani nijak neovlivnilo účinek heparinu na koagulaci. Současné podávání heparinu nemělo žádný vliv na inhibici agregace trombocytů indukovanou klopidogrelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidogrelem a kyselinou acetylsalicylovou (ASA) 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 klopidogrelu, 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 klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové (ASA) 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 kyseliny acetylsalicylové inhibuje její účinek na agregaci trombocytů. 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 trombocytů, 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 trombocytů. 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 trombocytů o 15 % resp. o 11 %. Tyto výsledky naznačují, že klopidogrel 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 klopidogrelu.

Potencovaná antiretroviróvá 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 klopidogrelem. Při současném užívání klopidogrelu a ritonaviru může být průměrná inhibice trombocytů snížena. Současné užívání klopidogrelu spolu s ART potencovanými terapiemi se proto nedoporučuje.

Jiné léčivé přípravky

Byla provedena řada klinických studií současného podávání klopidogrelu a jiných léčivých přípravků za účelem zjištění potenciálních farmakodynamických a farmakokinetických interakcí. Žádné klinicky

významné farmakodynamické interakce nebyly pozorovány při současném podávání klopidogrelu s atenololem ani nifedipinem nebo atenololem a nifedipinem současně. Dále bylo zjištěno, že farmakodynamická aktivita klopidogrelu nebyla významně ovlivněna současným podáváním fenobarbitalu nebo estrogeneru.

Farmakokinetika digoxinu nebo teofylinu se při současném podávání s klopidogrelem neměnila. Antacida neovlivňují rozsah absorpce klopidogrelu.

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

Léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2C8: Bylo prokázáno, že klopidogrel zvyšuje expozici repaglinidu u zdravých dobrovolníků. *In vitro* studie prokázal, že zvýšená expozice repaglinidu je způsobena inhibicí CYP2C8 glukuronidovým metabolitem klopidogrelu. Vzhledem k riziku zvýšení plazmatických koncentrací má být klopidogrel s léčivými přípravky, která jsou primárně metabolizována CYP2C8 (např. repaglinid, paklitaxel), současně podáván se zvýšenou opatrností (viz bod 4.4).

Rosuvastatin: Bylo prokázáno, že klopidogrel 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, sulfapyrazon)

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

Methotrexát

Při současném podávání klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové (ASA) s methotrexátem v dávkách vyšších než 20 mg/týdně je nutná opatrnost z důvodu přítomnosti ASA, neboť ASA může inhibovat renální clearance methotrexátu, což může vést k toxicitě pro 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 očkovaní 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 zvýšit riziko poškození gastrointestinálního traktu. Pacienti mají být poučeni o rizicích poškození gastrointestinálního traktu a krvácení v případě současného užívání klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové (ASA) s alkoholem, zejména v případě intenzivní nebo chronické konzumace alkoholu (viz bod 4.4).

Jiné interakce s klopidogrelem a ASA

Do klinických studií kombinace klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové (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 vazodilatancí, antidiabetik (včetně inzulínu), antiepileptik a antagonistů GPIIb/IIIa bez průkazu klinicky závažných nežádoucích interakcí.

Kromě specifických lékových interakcí popsaných výše nebyly studie interakcí s klopidogrelem a kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a dalšími léčivými přípravky běžně podávanými pacientům s aterosklerotickými onemocněními prováděny.

Kombinovaná léčba s opioidovými agonisty, stejně jako s ostatními perorálními P2Y₁₂ inhibitory, potenciálně zpomaluje a snižuje absorpci klopidogrelu, 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 antikoagulantia.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o expozici klopidogrelem a kyselinou acetylsalicylovou (ASA) během těhotenství. Klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) se nemá užívat během prvních dvou trimestrů těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu klopidogrelem/ASA.

Vzhledem k přítomnosti ASA je přípravek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN 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 gastroschízy 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 délkou 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), má být dávka co nejmenší a délka léčby 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 oligohydroamniem;
- 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN je třeba přerušit kojení.

Fertilita

Pro klopidogrel a kyselinu acetylsalicylovou (ASA) nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility. Studie na zvířatech neprokázaly vliv klopidogrelu na fertilitu. Není známo, zda má dávka ASA v přípravku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) 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 cerebrálních krvácení nízký a v obou skupinách podobný.

Ve studii TARDIS měli pacienti s nedávnou ischemickou cévní mozkovou příhodou, kterým byla podávána intenzivní protidestičková 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 glukosa-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 klopido-grelem**

Poruchy imunitního systému				Anafylaktický šok*, sérová nemoc, anafylaktoidní reakce, zkřížená přecitlivělost na thienopyridiny (jako je tiklopidin, prasugrel) (viz bod 4.4) **, inzulinový 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, závrať		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

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, bolest 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 gastrointestinálního traktu (ezofagitida, ezofageální ulcerace, perforace, erozivní gastritida, erozivní duodenitida, gastroduodenální vřed/perforace)*; onemocnění dolní části gastrointestinálního traktu (vřed v tenkém (jejunum a ileum) a tlustém (kolon a rektum) střevu, kolitida a intestinální perforace)*, symptomy 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 mohou se vyskytnout při jakékoli dávce kyseliny acetylsalicylové 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*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Podlitiny	Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)		Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-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 tkáně				Muskuloskeletální krvácení (hemartros), artritida, artralgie, 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*
Vyšetření		Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet trombocytů		

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

** Údaje týkající se klopidogrelu 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Klopidogrel

Předávkování klopidogrelem může vést k prodloužení doby krvácení a následným krvácivým komplikacím. Pokud se objeví krvácení, má 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: závrať, 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 trombocytů. 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 trombocytů. Protože vazba je ireverzibilní, ovlivňuje trombocyty po celou délku jejich života (přibližně 7 – 10 dní) a k obnově normální agregáčnické funkce dochází se stejnou rychlostí, s jakou probíhá tvorba nových trombocytů. Agregace trombocytů, navozená agonisty jinými než je ADP, je rovněž inhibována zablokováním amplifikace aktivace trombocytů uvolněným ADP.

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

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 ustáleného stavu mezi 3. a 7. dnem podávání. Průměrná míra inhibice pozorovaná po dosažení ustáleného stavu činila při

denní dávce 75 mg 40 – 60 %. Agregace trombocytů a doba krvácivosti se obvykle postupně vracely k původním hodnotám během 5 dnů po ukončení terapie.

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

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen při současném podání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové inhibuje jeho účinek na agregaci trombocytů. Ve studii s jednorázovou dávkou 400 mg ibuprofenu podávanou 8 h před podáním nebo 30 min po podání 81 mg kyseliny acetylsalicylové s okamžitým uvolňováním byl pozorován snížený účinek ASA na tvorbu tromboxanu nebo agregaci trombocytů. 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) úmrtí, infarkt myokardu (IM) nebo cévní mozková příhoda] dosáhlo 582 (9,3 %) pacientů ve skupině léčené klopidogrelem plus ASA a u 719 (11,4 %) ve skupině léčené ASA. Snížení relativního rizika (RRR) bylo ve skupině léčené klopidogrelem 20 %, (95% CI 10 % - 28 %, p=0,00009) ve prospěch léčby klopidogrelem 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 klopidogrel plus ASA již nadále nezvyšoval, zatímco riziko krvácivých komplikací přetrvávalo (viz bod 4.4).

Užití klopidogrelu 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 úmrtí, IM, cévní mozková příhoda nebo refrakterní ischemie) byl zaznamenán u 1035 (16,5 %) pacientů ve skupině léčené klopidogrelem 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 klopidogrelem plus ASA. Tohoto prospěchu bylo dosaženo především statisticky významným snížením incidence IM [287 (4,6 %) ve skupině léčené klopidogrelem 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 klopidogrelem: 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 klopidogrelu 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 klopidogrelu 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 klopidogrel (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 prokázány 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 klopidogrelové 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 klopidogrelu (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 klopidogrelu ($n=933$) 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 klopidogrelem oproti 6,2 % s placebem, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; $p=0,008$). Pacienti užívající nárazovou dávku (LD) 300 mg klopidogrelu 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 klopidogrelem 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 klopidogrelem oproti 1,9 % s placebem, $p>0,99$). Zjištění této analýzy podporují časně použití nárazové dávky klopidogrelu u STEMI a strategii rutinní předléčby klopidogrelem 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 klopidogrel (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.

Klopidogrel 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 neohledně na věk, pohlaví, podání nebo nepodání fibrinolytik a byl patrný již po 24 hodinách.

Dlouhodobá léčba (12 měsíců) klopidogrelem 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 klopidogrelem po PCI. 2 116 pacientů bylo randomizováno tak, že dostávali buď nárazovou dávku 300 mg klopidogrelu ($n=1\ 053$) anebo placebo ($n=1\ 063$) 3 až 24 hodin před PCI. Všichni pacienti také dostávali 325 mg aspirinu. Poté všichni pacienti v obou skupinách dostávali klopidogrel v dávce 75 mg/den až do 28.dne. Od 29. dne po dobu 12 měsíců dostávali pacienti v klopidogrelové skupině klopidogrel 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 klopidogrelu 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 klopidogrelu oproti 6,7 % u placeba, $p=0,07$) nebo malého krvácení (5,3 % u klopidogrelu oproti 5,6 % u placeba, $p=0,84$). Hlavním zjištěním této studie je, že pokračování v léčbě klopidogrelem 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 klopidogrel 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 užívající kyselinu acetylsalicylovou a silnější blokátor P2Y₁₂ a bez nežádoucího účinku po dobu jednoho měsíce byli určeni k přechodu na léčbu fixní dávkou kyseliny acetylsalicylové 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 úmrtí, 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 trombocytů (PFT). Pouze pacienti užívající prasugrel pokračovali v léčbě 11,5 měsíce.

Deeskalovaní pacienti podstoupili testování reziduální vysoké reaktivity trombocytů (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 klopidogrelu (60 %). Všichni pacienti pokračovali v léčbě kyselinou acetylsalicylovou a byli sledováni po dobu jednoho roku.

Primární cíl (kombinovaný výskyt kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid MSN u všech podskupin pediatrické populace v léčbě koronární aterosklerózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klopidogrel:

Absorpce

Po jednorázových a opakovaných perorálních dávkách 75 mg denně je klopidogrel rychle absorbován. Průměrné hodnoty maximálních hladin nezměněného klopidogrelu 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 klopidogrelu močí se jeho absorpce odhaduje na alespoň 50 %.

Distribuce

Klopidogrel 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

Klopidogrel je ve velké míře metabolizován v játrech. *In vitro* a *in vivo* je klopidogrel metabolizován dvěma hlavními metabolickými cestami: jedna je zprostředkována esterázami a vede k hydrolyze na inaktivní derivát kyseliny karboxylové (85 % cirkulujících metabolitů), druhá je zprostředkována mnoha cytochromy P450. Klopidogrel je nejprve metabolizován na intermediární metabolit 2-oxoklopidogrel. Následkem přeměny intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vzniká aktivní metabolit, thiolový derivát klopidogrelu. 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 trombocytů.

C_{max} aktivního metabolitu po jednorázové úvodní dávce 300 mg klopidogrelu 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 klopidogrelu značeného ^{14}C 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 klopidogrelu 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-klopidogrelu. Farmakokinetika a protisrážlivý účinek aktivního metabolitu klopidogrelu se liší v závislosti na genotypu CYP2C19, jak bylo měřeno *ex vivo* stanovením agregace trombocytů.

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 ultrarychlými, rychlými a středně rychlými 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 rychlými metabolizátory. V dávkovacím režimu 300 mg/75 mg byly u pomalých metabolizátorů s průměrnou hodnotou IPA (5 μ M 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 klopidogrelem 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 trombocytů (5 μ M 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 klopidogrelem 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 cévní mozková příhoda) nebo trombózy stentu ve srovnání s rychlými metabolizátory.

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

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

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

Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopidogrelu není známa u těchto populací:

Porucha funkce ledvin

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidogrelu 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 z klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové (ASA) hydrolyzována na kyselinu salicylovou, 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. Kyselina salicylová je široce distribuována do všech tkání a tělních tekutin, včetně centrálního nervového systému, mateřského mléka a fetálních tkání.

Biotransformace a eliminace

ASA v klopidogrelu a kyselině acetylsalicylové (ASA) 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, fenyglukuronid a acylglukuronid a řada méně významných metabolitů. Kyselina salicylová v klopidogrelu a kyselině acetylsalicylové (ASA) má plazmatický poločas zhruba 2 hodiny. Metabolismus salicylátu je saturovatelný a celková tělesná clearance klesá při vysoké koncentraci v séru kvůli omezené schopnosti jater tvořit jak kyselinu salicylurovou, tak fenyglukuronid. Po toxických dávkách (10-20 g) se může plazmatický poločas zvýšit na více než 20 hodin. Při vysokých dávkách ASA má eliminace kyseliny salicylové kinetiku nultého řádu (tj. rychlost eliminace je konstantní ve vztahu k plazmatické koncentraci), se zjevným poločasem 6 nebo více hodin. Renální exkrece nezměněné léčivé 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 kyseliny salicylové, 75 % jako kyselina salicylurová, 10 % jako fenyglukuronid 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 potkaních 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 klopidogrelu byly u potkanů a pavíánů zaznamenány trávicí potíže/intolerabilita (gastritis, žaludeční eroze a/nebo zvracení).

Nebyl nalezen žádný důkaz kancerogenního účinku klopidogrelu 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).

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

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

Kyselina acetylsalicylová

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 tablety:

Mannitol

Mikrokrytalická celulóza

Makrogol

Hydrát koloidního oxidu křemičitého

Částečně substituovaná hyprolosa
Kukuřičný škrob
Hydrogenovaný ricinový olej
Žlutý oxid železitý (E172)
Kyselina stearová

Potah tablety:

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

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

OPA/Al/vysoušedlo PE-Al/PE blistry v krabičkách obsahující 14, 28, 30 a 84 potahovaných tablet.

OPA/Al/vysoušedlo PE-Al/PE jednodávkové blistry v krabičkách obsahujících 30x1, 50x1, 90x1 a 100x1 potahovaných tablet.

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

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

16/205/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 10. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 10. 2024