

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Medreg 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (ve formě sulfátu).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 67,525 mg laktózy a 7,5 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety (průměr cca 8,7 mm), hladké z obou stran.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sekundární prevence aterotrombotických příhod

Klopidogrel je indikován u:

- Dospělých pacientů po infarktu myokardu (proběhlém před pár dny až méně než před 35 dny), po ischemické cévní mozkové příhodě (proběhlé před 7 dny až méně než před 6 měsíci) nebo s prokázaným onemocněním periferních tepen.
- Dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem:
 - Akutní koronární syndrom bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu), včetně pacientů, kteří po perkutánní koronární intervenci podstupují implantaci stentu, v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (ASA).
 - Akutní infarkt myokardu s ST elevací v kombinaci s ASA u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (včetně pacientů podstupujících zavádění stentu) nebo u konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou/fibrinolytickou léčbu.

U pacientů se středně až vysoce rizikovou tranzitorní ischemickou atakou (TIA) nebo s lehkou ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP)

Klopidogrel v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikován u:

- Dospělých pacientů se středně až vysoce rizikovou TIA (ABCD2¹ skóre ≥ 4) nebo s lehkou ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) (NIHSS² ≤ 3) během 24 hodin buď od TIA nebo iCMP.

Prevence aterotrombotických a tromboembolických příhod u fibrilace síní

U dospělých pacientů s fibrilací síní, kteří mají alespoň jeden rizikový faktor pro cévní příhody, nemohou být léčeni antagonisty vitamínu K (VKA), a mají nízké riziko krvácení, je k prevenci aterotrombotických a tromboembolických příhod včetně cévní mozkové příhody indikováno podávání klopidogrelu v kombinaci s ASA.

Pro další informace viz bod 5.1.

¹Věk, Krevní tlak, Klinické příznaky, Trvání, a diagnóza Diabetes mellitus

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a starší pacienti

Klopidogrel se užívá v jedné denní dávce 75 mg.

U pacientů s akutním koronárním syndromem:

- akutní koronární syndrom bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu): léčba klopidogrelem má být zahájena jednou nárazovou dávkou 300 mg nebo 600 mg. Nárazová dávka 600 mg může být zvážena u pacientů ve věku <75 let při zamýšlené perkutánní koronární intervenci (viz bod 4.4). Léčba klopidogrelem má pokračovat dávkou 75 mg jednou denně (s acetylsalicylovou kyselinou (ASA) 75–325 mg denně). Vzhledem k tomu, že vyšší dávky ASA byly spojeny s vyšším rizikem krvácení, nedoporučuje se podávat kyselinu acetylsalicylovou v dávkách vyšších než 100 mg. Optimální délka léčby nebyla formálně stanovena. Data z klinických studií hovoří pro trvání léčby do 12 měsíců, maximální účinek byl pozorován 3 měsíce po zahájení léčby (viz bod 5.1).
 - akutní infarkt myokardu s ST elevací:
 - U konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou/fibrinolytickou léčbu má být klopidogrel podáván v dávce 75 mg jedenkrát denně s počáteční nárazovou dávkou 300 mg v kombinaci s ASA a s trombolitiky a nebo bez nich. U konzervativně léčených pacientů starších 75 let má být léčba klopidogrelem zahájena bez podání nárazové dávky. Kombinovaná terapie má být zahájena co nejdříve po nástupu příznaků a má pokračovat po dobu nejméně 4 týdnů. Přínos kombinované terapie klopidogrelem s ASA nebyl pro dobu delší než čtyři týdny v tomto nastavení studován (viz bod 5.1).
 - Pokud je zvažována perkutánní koronární intervence (PCI):
 - Podávání klopidogrelu má být zahájeno nárazovou dávkou 600 mg u pacientů podstupujících primární PCI a u pacientů podstupujících PCI déle než 24 hodin od fibrinolytické léčby. U pacientů ≥ 75 let má být nárazová dávka 600 mg podávána s opatrností (viz bod 4.4).
 - Nárazová dávka 300 mg klopidogrelu má být podána u pacientů podstupujících PCI během 24 hodin od podstoupení fibrinolytické léčby.
- Léčba klopidogrelem má pokračovat v dávce 75 mg jednou denně v kombinaci s ASA v dávce 75 mg-100 mg denně. Kombinovaná léčba má být zahájena co nejdříve od počátečního výskytu příznaků a má pokračovat po dobu až 12 měsíců (viz bod 5.1).

Dospělí pacienti se středně až vysoce rizikovou TIA nebo s lehkou iCMP:

Dospělým pacientům se střední až vysoce rizikovou TIA (ABCD2 skóre ≥ 4) nebo lehkou iCMP (NIHSS ≤ 3) má být podána nárazová dávka 300 mg klopidogrelu a následně jednou denně 75 mg klopidogrelu a ASA (75–100 mg jednou denně). Léčba klopidogrelem a ASA má být zahájena během 24 hodin od příhody a má pokračovat po dobu 21 dní s následnou jednorázovou protideštičkovou terapií.

U pacientů s fibrilací síní má být klopidogrel podáván v jednorázové denní dávce 75 mg. V kombinaci s klopidogrelem se má zahájit podávání ASA (75–100 mg za den) a v podávání této kombinace se má pokračovat i nadále (viz bod 5.1).

V případech zapomenuté dávky:

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Akutní koronární syndrom bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu):

- U pacientů ve věku <75 let při zamýšlené perkutánní koronární intervenci může být zvážena nárazová dávka 600 mg (viz bod 4.4).

Akutní infarkt myokardu s ST elevací:

- U konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou/fibrinolytickou léčbu: u pacientů starších 75 let má být léčba klopidogrelem zahájena bez podání nárazové dávky.

U pacientů podstupujících primární PCI a u pacientů podstupujících PCI déle než 24 hodin od fibrinolytické léčby:

- U pacientů ve věku ≥ 75 let má být nárazová dávka 600 mg podávána s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Klopidogrel nemá být používán u dětí z důvodu obav ohledně účinnosti (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, kteří mohou mít sklon ke krvácení, jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek může být užit s jídlem nebo nalačno.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Těžká porucha funkce jater
- Aktivní patologické krvácení jako je krvácení při peptickém vředu nebo intrakraniální hemoragie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krvácení a hematologické poruchy

Vzhledem k riziku krvácení a hematologických nežádoucích účinků má v případě, že se objeví během léčby klinické příznaky krvácení, být neodkladně zváženo vyšetření krevního obrazu a/nebo jiné vhodné vyšetření (viz bod 4.8). Stejně jako u ostatních antiagregancií má klopidogrel být užíván s opatrností u pacientů s možným rizikem zvýšeného krvácení po traumatu, operaci nebo v důsledku jiných patologických stavů, a v případě současného podání klopidogrelu a ASA, heparinu, inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa, nesteroidních antiflogistik (NSAID) včetně COX-2 inhibitorů, selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), silných induktorů CYP2C19 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 klopidogrelu s perorálními antikoagulanty se nedoporučuje, neboť může zvýšit intenzitu krvácení (viz bod 4.5).

Pokud má pacient podstoupit plánovanou operaci a antiagregační účinek není dočasně žádoucí, je třeba klopidogrel vysadit 7 dní před výkonem. Pacienti mají před plánováním jakékoli operace nebo další farmakoterapie upozornit lékaře a zubní lékaře, že užívají klopidogrel. Klopidogrel prodlužuje dobu krvácení, proto má být pacientům s tendencí ke krvácení (zvláště gastrointestinálnímu a intraokulárnímu) podáván s opatrností.

Pacienty je třeba informovat, že pokud užívají klopidogrel (samotný nebo v kombinaci s ASA), může zástava krvácení trvat déle než obvykle, a že mají o každém nezvyklém krvácení (místě výskytu nebo délce) informovat svého lékaře.

Podávání nárazové dávky 600 mg klopidogrelu se nedoporučuje u pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevace segmentu ST a u pacientů ve věku ≥ 75 let kvůli zvýšenému riziku krvácení v této populaci.

Z důvodu omezených klinických dat u pacientů ve věku ≥ 75 let se STEMI PCI (*ST-segment Elevation Myocardial Infarction PCI*) a zvýšeného rizika krvácení má být podání nárazové dávky 600 mg klopidogrelu zváženo pouze poté, co lékař u pacienta individuálně posoudí riziko krvácení.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

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

Získaná hemofilie

Po užití klopidogrelu byla hlášena získaná hemofilie. V případech, kdy je potvrzen ojedinělý výskyt prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT, *activated Partial Thromboplastin Time*) 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.

Nedávná cévní mozková příhoda

- Zahájení terapie

- U pacientů s akutní lehkou iCMP nebo se středně až vysoce rizikovou TIA má být nejpozději do 24 hodin od příhody zahájena duální protidestičková léčba (klopidogrel a ASA).
 - Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se poměru přínosů a rizik krátkodobé duální protidestičkové terapie u akutní lehké iCMP nebo u pacientů se středně až vysoce rizikovou TIA s anamnézou (netraumatického) intrakraniálního krvácení.
 - U pacientů s jinou než lehkou iCMP má být monoterapie klopidogrelem zahájena až po prvních 7 dnech od příhody.
- *Pacienti s jinou než lehkou iCMP (NIHSS >4)*
Vzhledem k nedostatku údajů se použití duální protidestičkové léčby nedoporučuje (viz bod 4.1).
- *Nedávná lehká iCMP nebo středně až vysoce riziková TIA u pacientů, u nichž je indikována nebo plánována intervence*
Nejsou k dispozici žádné údaje, které by podporovaly použití duální protidestičkové terapie u pacientů, u kterých je indikována léčba karotickou endarterektomií nebo intravaskulární trombektomií nebo u pacientů s plánovanou trombolýzou nebo antikoagulační terapií. V těchto situacích se nedoporučuje duální protidestičková terapie.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: U pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2C19, se při podávání doporučených dávek klopidogrelu tvoří menší množství aktivního metabolitu a podávání klopidogrelu má tak menší vliv na funkci krevních destiček. Testy pro zjištění pacientova genotypu CYP2C19 jsou k dispozici.

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 středně 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.

Porucha funkce ledvin

Terapeutická zkušenost s klopidogrelem je u pacientů s poruchou funkce ledvin omezená. Proto je při podávání klopidogrelu těmto pacientům nutná zvláštní opatrnost (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Terapeutická zkušenost s klopidogrelem u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, kteří mají dispozici ke krvácení, je omezená. Proto je při podávání klopidogrelu těmto pacientům nutná zvláštní opatrnost (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Clopidogrel Medreg obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Clopidogrel Medreg obsahuje hydrogenovaný ricinový olej, který může způsobit podráždění žaludku 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 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 má být užíván s opatrností u pacientů, kteří současně užívají inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa (viz bod 4.4).

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

ASA neovlivňuje klopidogrelem zprostředkovanou inhibici ADP-indukované agregace trombocytů, ale klopidogrel zesiluje účinek ASA na kolagenem indukovanou agregaci trombocytů. Nicméně

současné podání 500 mg ASA 2x denně po dobu jednoho dne dále významně neprodlužuje zvýšenou dobu krvácení navozenou klopidogrelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidogrelem a kyselinou acetylsalicylovou vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4). Nicméně klopidogrel byl podáván společně s ASA po dobu až jednoho roku (viz bod 5.1).

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 destiček indukovanou klopidogrelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidogrelem 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).

NSAID

V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících zvýšilo současné podávání klopidogrelu a naproxenu ztráty krve okultním gastrointestinálním krvácením. Vzhledem k nedostatku studií týkajících se interakcí s jinými NSAID není v současnosti známo, zda dochází ke zvýšení rizika gastrointestinálního krvácení u všech léků této skupiny. Proto je nutno k podávání kombinace NSAID včetně COX-2 inhibitorů a klopidogrelu přistupovat s opatrností (viz bod 4.4).

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.

Další kombinovaná léčba:

Induktory CYP2C19

Vzhledem k tomu, že klopidogrel je metabolizován na aktivní metabolit částečně pomocí 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 potencovat riziko krvácení. Z preventivních důvodů je třeba se vyhnout souběžnému podávání 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, proton pump inhibitors)

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 % (nárazová dávka) a o 40 % (udržovací dávka). Pokles byl spojen s 39% (nárazová dávka) a 21% (udržovací dávka) snížením inhibice agregace destiček. Očekává se, že podobné interakce vzniknou i při podávání esomeprazolu s klopidogrelem.

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

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

Při současném podávání pantoprazolu v dávce 80 mg jednou denně byly plazmatické koncentrace aktivního metabolitu sníženy o 20 % (nárazová dávka) a o 14 % (udržovací dávka). To bylo spojeno se snížením střední hodnoty inhibice agregace destiček o 15 %, resp. o 11 %. Tyto výsledky značí, 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 antiagregačním působením klopidogrelu.

Potencovaná antiretrovirová terapie (ART, anti-retroviral therapy)

Pacienti s HIV, léčení pomocí potencovaných antiretrovirových terapií (ART), mají vyšší riziko cévních příhod.

U HIV pozitivních pacientů léčených ritonavirem nebo kobicistatem-potencovanou 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 deobstrukci nebo kteří prodělali trombotické příhody během zavádění léčby klopidogrelem. Při současném užívání klopidogrelu a ritonaviru může být průměrná inhibice trombocytů snížena. Proto je současnému užívání klopidogrelu spolu s ART potencovanými terapiemi třeba zabránit.

Další 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 neovlivnila 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 prokázaly, že zvýšená expozice repaglinidu je způsobena inhibicí CYP2C8 glukuronidovým metabolitem klopidogrelu. Vzhledem k riziku zvýšení plazmatických koncentrací má být klopidogrel s léčivem, která jsou primárně metabolizována CYP2C8 (např. repaglinid, paklitaxel), podáván se zvýšenou opatrností (viz bod 4.4).

Kromě výše popsaných specifických lékových interakcí nebyly studie interakcí klopidogrelu a dalších léčivých přípravků běžně podávaných pacientům s aterotrombotickými onemocněními prováděny. Nicméně, pacientům účastnícím se klinických studií s klopidogrelem bylo současně podáváno množství léčivých přípravků včetně diuretik, beta-blokátorů, inhibitorů ACE, blokátorů vápníkových kanálů, hypolipidemik, koronárních vazodilatačních látek, antidiabetik (včetně inzulínu), antiepileptik a inhibitorů GPIIb/IIIa bez výskytu klinicky významných nežádoucích interakcí.

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 antikoagulancia.

Rosuvastatin

Bylo prokázáno, že klopidogrel podaný v dávce 300 mg zvyšuje u pacientů expozici rosuvastatinu 2krát (AUC) a 1,3krát (C_{max}) a klopidogrel podaný opakovaně v dávce 75 mg zvyšuje u pacientů expozici rosuvastatinu 1,4krát (AUC) bez vlivu na C_{max} .

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

Není známo, zda je klopidogrel vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopidogrelu do mateřského mléka. Z preventivních důvodů se během kojení nemá v léčbě přípravkem Clopidogrel Medreg pokračovat.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebylo prokázáno, že by klopidogrel ovlivňoval fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klopidogrel nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klopidogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti na více než 44 000 pacientech, kteří se zúčastnili klinických hodnocení, včetně více než 12 000 pacientů, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku a déle. Celkově byl klopidogrel 75 mg/den ve studii CAPRIE srovnatelný s ASA 325 mg/den, bez ohledu na věk, pohlaví a rasu. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve studiích CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT a ACTIVE-A jsou uvedeny níže. 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 ASA.

Ve studii CURE nedošlo při užívání klopidogrelu + ASA k žádnému zvýšení incidence významných krvácení během 7 dnů po operaci koronárního bypassu u pacientů, jimž bylo přerušeno podávání klopidogrelu více než 5 dní před operací. U pacientů, kterým byl během 5 dnů před operací bypassu klopidogrel podáván, byla frekvence výskytu krvácivých příhod 9,6 % u klopidogrelu v kombinaci ASA a 6,3 % u placebo + ASA.

Ve studii CLARITY došlo k celkovému zvýšení incidence krvácení ve skupině léčené klopidogrelem + ASA oproti skupině léčené placebem + ASA. Incidence závažného/velkého 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 významných mimocerebrálních krvácení a počet krvácení do mozku nízký a v obou skupinách podobný.

Ve studii ACTIVE-A byl výskyt velkého krvácení vyšší ve skupině léčené klopidogrelem + ASA než ve skupině s placebem + ASA (6,7 % vs. 4,3 %). V obou skupinách měly případy velkého krvácení převážně extrakraniální původ krvácení (5,3 % ve skupině s klopidogrelem + ASA; 3,5 % ve skupině s placebem + ASA), především šlo o krvácení z gastrointestinálního traktu (3,5 % oproti 1,8 %).

V případě intrakraniálního krvácení byl větší výskyt zaznamenán ve skupině léčené klopidogrelem + ASA ve srovnání se skupinou, jíž bylo podáváno placebo + ASA (1,4 % oproti 0,8 %). Žádný statisticky významný rozdíl mezi skupinami nebyl zaznamenán ve výskytu fatálního krvácení (1,1 % ve skupině klopidogrel + ASA a 0,7 % ve skupině placebo + ASA) a hemoragické mozkové příhody (0,8 % oproti 0,6 %).

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, jsou uvedeny v tabulce níže. Jejich frekvence je definována za použití následující konvence: 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 rámci orgánové třídy jsou účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	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), aplastická anemie, pancytopenie, agranulocytóza, těžká trombocytopenie, získaná hemofilie A, granulocytopenie, anemie	
Poruchy imunitního systému				Sérová nemoc, anafylaktoidní reakce	Zkřížená přecitlivělost na thienopyridiny (jako je tiklopidin, prasugrel) (viz bod 4.4), inzulinový autoimunitní syndrom, který může vést k těžké hypoglykémii, zejména u pacientů s podtypem

					HLA DRA4 (častější u japonské populace)
Psychiatrické poruchy				Halucinace, zmatenost	
Poruchy nervového systému		Intrakraniální krvácení (včetně některých fatálních případů), bolest hlavy, parestezie, závratě		Poruchy chuti, ageuzie	
Poruchy oka		Oční krvácení (do spojivky, oka, retinální)			
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo		
Srdeční poruchy					Kounisův syndrom (vazospastická alergická angina/alergický infarkt myokardu) jako hypersenzitivní reakce na klopidogrel
Cévní poruchy	Hematomy			Závažné krvácení a krvácení z operačních ran, vaskulitida, hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe			Krvácení do dýchacího traktu (hemoptýza, plicní krvácení), bronchospasmus, intersticiální pneumonie, eozinofilní pneumonie	
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální krvácení, průjem, bolesti břicha a dyspepsie	Žaludeční a duodenální vřed, gastritida, zvracení, nevolnost, zácpa, flatulence	Retroperitoneální krvácení	Gastrointestinální a retroperitoneální krvácení s fatálními následky, pankreatitida, kolitida (včetně ulcerózní nebo lymfocytární kolitidy), stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest				Akutní jaterní selhání, hepatitida, abnormální výsledky jaterních testů	

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, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythematózní nebo exfoliativní vyrážka, kopřivka, ekzém, lichen planus	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Muskuloskeletální krvácení (hemartros), artritida, artralgie, myalgie	
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie		Glomerulonefritida, zvýšení hladiny kreatininu v krvi	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení v místě vpichu			Horečka	
Vyšetření		Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet destiček			

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

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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antikoagulancia, antitrombotika, antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC04

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost klopidogrelu byla vyhodnocena v 7 dvojitě zaslepených studiích, ve kterých bylo zahrnuto přes 100 000 pacientů: studie CAPRIE, porovnávající klopidogrel a ASA, a CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT a ACTIVE-A, studie porovnávající klopidogrel a placebo, přičemž oba léčivé přípravky byly podávány v kombinaci s ASA a jinou standardní terapií.

Nedávný infarkt myokardu (IM), nedávná cévní mozková příhoda nebo prokázané onemocnění periferních tepen

Do studie CAPRIE bylo zahrnuto 19 185 pacientů s atherotrombózou projevující se nedávným infarktem myokardu (< 35 dní), nedávnou cévní mozkovou příhodou (mezi 7 dny a 6 měsíci) nebo prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících buď klopidogrel v dávce 75 mg denně nebo ASA v dávce 325 mg denně a byli sledováni po dobu 1 až 3 let. V podskupině po prodělaném infarktu myokardu většina pacientů užívala po dobu prvních několika dnů po infarktu ASA.

Klopidogrel signifikantně snížil incidenci nových ischemických příhod (kombinovaný cílový parametr zahrnoval infarkt myokardu, ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo vaskulární smrt) ve srovnání s ASA. V analýze „*intention to treat*“ bylo 939 příhod pozorováno ve skupině klopidogrelu a 1 020 příhod ve skupině ASA (snížení relativního rizika (RRR) dosáhlo 8,7 %, [95% interval spolehlivosti IS: 0,2–16,4]; p = 0,045), což odpovídá 10 pacientům navíc na každých 1 000 léčených po dobu 2 let [IS: 0–20], u kterých se zabránilo vzniku nové ischemické příhody. Analýza celkové úmrtnosti, jako druhého cílového parametru, nevykázala žádný významný rozdíl mezi klopidogrelem (5,8 %) a ASA (6,0 %).

V analýze podskupin podle kvalifikace onemocnění (infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda a ICHDK) se ukázalo, že největší přínos (dosahující statistické významnosti, $p = 0,003$) je u pacientů zahrnutých do studie pro ICHDK (zvláště pak u těch, kteří měli zároveň v anamnéze infarkt myokardu) (RRR = 23,7 %; IS: 8,9–36,2) a slabší přínos (ne významně odlišný od ASA) pak u pacientů po cévní mozkové příhodě (RRR = 7,3 %; IS: -5,7–18,7 [$p = 0,258$]). U pacientů, kteří byli do studie zahrnuti výhradně pro nedávný infarkt myokardu, byl klopidogrel numericky méně účinný, ale statisticky shodný s ASA (RRR = -4,0 %; IS: -22,5–11,7 [$p = 0,639$]). Dále se při analýze podskupin podle věku ukázalo, že přínos klopidogrelu u pacientů starších 75 let byl menší než u pacientů ve věku ≤ 75 let.

Vzhledem k tomu, že studie CAPRIE nebyla cílena na hodnocení účinnosti individuálních podskupin, není jasné, zda rozdíly v hodnotách snížení relativního rizika, které se objevily u jednotlivých kvalifikujících onemocnění, skutečně existují nebo zda jsou výsledkem náhody.

Akutní koronární syndrom

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 T minimálně na dvojnásobek horní hranice normy. Nemocní byli randomizováni do klopidogrelové (nárazová dávka 300 mg následována dávkou 75 mg/den, $N=6\ 259$) nebo placebové ($N=6\ 303$) skupiny. V obou skupinách byla současně podávána ASA (75–325 mg jednou denně) a další standardní léčba. Pacienti byli léčeni po dobu až 1 roku. 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 a skupině pacientů léčených placebem nebylo významně ovlivněno současnou léčbou heparinem.

Primární cílový parametr [kardiovaskulární (CV) smrt, infarkt myokardu (IM) nebo cévní mozková příhoda] byl zaznamenán u 582 (9,3 %) pacientů ve skupině léčené klopidogrelem a u 719 (11,4 %) ve skupině léčené placebem. Snížení relativního rizika (RRR) bylo ve skupině léčené klopidogrelem 20 %, (95% IS 10–28%, $p=0,00009$) ve prospěch léčby klopidogrelem (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% (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). Po více než třech měsících léčby se prospěch z kombinované léčby klopidogrel + 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 %; IS: 24,3 %, 57,5 %) a inhibitorů GPIIb/IIIa (RRR=18,2 %; IS: 6,5 %, 28,3 %).

Druhý primární cílový parametr sledování (kardiovaskulární smrt, IM, cévní mozková příhoda nebo refrakterní ischemie) byl zaznamenán u 1 035 (16,5 %) pacientů ve skupině léčené klopidogrelem a 1 187 (18,8 %) pacientů ve skupině léčené placebem, což představuje 14% snížení relativního rizika (95% IS 6–21%, $p=0,0005$) ve skupině s klopidogrelem. Tohoto prospěchu bylo dosaženo především statisticky významným snížením incidence IM [287 (4,6 %) ve skupině léčené klopidogrelem a 363 (5,8 %) ve skupině léčené placebem]. Nebyl pozorován účinek na počet rehospitalizací pro nestabilní anginu pectoris.

Výsledky u skupin pacientů rozdělených podle různých charakteristik (např. nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu, nízká až vysoká rizikovitost, diabetes mellitus, nutnost revaskularizace, věk, pohlaví atd.) byly konzistentní s výsledky primární analýzy. Zvláště údaje z *post-hoc* analýzy u 2 172 pacientů (17 % z celkové CURE populace), kterým byl implantován stent (Stent-CURE), prokázaly, že výrazně lepších výsledků bylo dosaženo ve skupině s klopidogrelem: snížení RRR pro koprimární cílový parametr (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a CMP) dosáhlo 26,2 % a pro sekundární 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.

Pozorovaný prospěch z léčby klopidogrelem byl nezávislý na jiných akutních či dlouhodobých terapiích kardiovaskulárního systému (např. heparin/LMWH, inhibitory GPIIb/IIIa, hypolipidemika, betablokátory a inhibitory ACE). Účinek klopidogrelu byl nezávislý na dávce ASA (75–325 mg 1x denně).

Infarkt myokardu s ST elevací

U pacientů s akutním infarktem myokardu s ST elevací (STEMI) byla bezpečnost a účinnost klopidogrelu ověřena ve 2 randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích, CLARITY, 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) nebo placebo (n = 1 739), oboje v kombinaci s ASA (nárazová dávka 150–325 mg, následované 75–162 mg/den), fibrinolytikem a ve vhodných případech heparinem. 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 % inhibitory ACE a 63 % statiny.

Patnáct procent (15,0 %) pacientů v klopidogrelové skupině a 21,7 % pacientů v placebové skupině dosáhlo primárního cílového parametru sledování, což znamená 6,7% snížení absolutního rizika a 36% snížení relativního rizika ve prospěch klopidogrelu (95% IS: 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 IM s abnormálním nálezem na EKG (tj. s elevací ST, s depresí ST nebo s blokem levého raménka Tawarova). Pacientům byl podáván klopidogrel (75 mg/den, n=22 961) nebo placebo (n=22 891) v kombinaci a ASA (162 mg/den) po dobu 28 dní nebo do propuštění z nemocnice. Druhým primárním cílovým parametrem sledování bylo úmrtí z jakékoli příčiny a první relaps infarktu, cévní mozková příhoda a úmrtí. V celkové populaci bylo 27,8 % žen, 58,4 % nemocných bylo ve věku ≥ 60 let (26 % ≥ 70 let) a 54,5 % pacientů bylo léčeno fibrinolytiky.

Klopidogrel 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.

Nárazová dávka 600 mg klopidogrelu u pacientů s akutním koronárním syndromem podstupujících PCI

Studie **CURRENT-OASIS-7** (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Tato randomizovaná faktoriální studie zahrnovala 25 086 jedinců s akutním koronárním syndromem (AKS) určených k brzké PCI. Pacientům byla náhodně přidělena buď dvojitá dávka klopidogrelu (600 mg ve dni 1, pak 150 mg ve dnech 2-7, a pak 75 mg denně) oproti standardní dávce klopidogrelu (300 mg ve dni 1 a pak 75 mg denně) a vysoká dávka ASA (300-325 mg denně) oproti nízké dávce ASA (75-100 mg denně). 24 835 zahrnutých pacientů s AKS podstoupilo koronární angiografii a 17 263 podstoupilo PCI. U 17 263 pacientů, kteří podstoupili PCI léčbu, snižovala dvojitá dávka klopidogrelu ve srovnání se standardní dávkou míru primárního cílového parametru (3,9 % oproti 4,5 % upravený HR= 0,86, 95% CI: 0,74-0,99, $p=0,039$) a významně snížila trombózu stentu (1,6 % oproti 2,3 %, HR: 0,68, 95% CI: 0,55- 0,85; $p=0,001$). Velké krvácení bylo častější při dvojitě dávce klopidogrelu než při standardní dávce (1,6 % oproti 1,1 %, HR=1,41, 95% CI: 1,09-1,83, $p=0,009$). V této studii vykazovala nárazová dávka 600 mg klopidogrelu konzistentní účinnost u pacientů ve věku ≥ 75 let i u pacientů ve věku < 75 let.

Studie **ARMYDA-6 MI** (*The Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

Tato randomizovaná, prospektivní, mezinárodní, multicentrická studie hodnotila předléčbu nárazovou dávkou 600 mg klopidogrelu oproti dávce 300 mg klopidogrelu při urgentní PCI u STEMI. Pacienti dostali nárazovou dávku 600 mg klopidogrelu ($n=103$) nebo nárazovou dávku 300 mg klopidogrelu ($n=98$) před PCI, a poté jim byla předepsána dávka 75 mg/den k užívání od prvního dne po PCI po dobu až 1 roku. Pacienti užívající nárazovou dávku 600 mg klopidogrelu měli významně menší rozsah infarktu ve srovnání s pacienty užívajícími nárazovou dávku 300 mg klopidogrelu. U nárazové dávky 600 mg klopidogrelu byla nižší frekvence trombolýzy u MI průtokového stupně < 3 po PCI (5,8 % oproti 16,3%, $p=0,031$), zlepšená LVEF při propuštění ($52,1 \pm 9,5$ % oproti $48,8 \pm 11,3$ %, $p=0,026$), a 30-denní závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody se vyskytovaly méně (5,8 % oproti 15 %, $p=0,049$). Nebylo pozorováno žádné zvýšené krvácení nebo vstupní komplikace (sekundární cílové parametry ve dni 30).

Studie **HORIZONS-AMI** (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Tato *post-hoc* analýza byla provedena za účelem vyhodnocení, zda nárazová dávka 600 mg klopidogrelu umožňuje rychlejší a větší inhibici aktivace krevních destiček. Tato analýza zkoumala vliv nárazové dávky 600 mg klopidogrelu oproti dávce 300 mg na 30denní klinické výsledky u 3 311 pacientů z hlavní studie ($n=1 153$; skupina s nárazovou dávkou 300 mg; $n=2 158$; skupina s nárazovou dávkou 600 mg) před srdeční katetrizací následovanou dávkou 75 mg/den po dobu ≥ 6 měsíců po propuštění. Výsledky ukázaly významně nižší 30denní neupravenou míru úmrtnosti (1,9 % oproti 3,1 %, $p=0,03$), reinfarktu (1,3 % oproti 2,3 %, $p=0,02$) a jednoznačné nebo pravděpodobné trombózy stentu (1,7 % oproti 2,8 %, $p=0,04$) s nárazovou dávkou 600 mg bez vyšší míry krvácení. Podle multivariabilní analýzy byla nárazová dávka 600 mg nezávislým prediktorem nižšího výskytu 30denních závažných nežádoucích srdečních příhod (HR: 0,72 [95% CI: 0,53-0,98], $p = 0,04$). Výskyt velkého krvácení (bez souvislosti s CABG) byl 6,1 % ve skupině s nárazovou dávkou 600 mg a 9,4 % ve skupině s nárazovou dávkou 300 mg ($p = 0,0005$). Výskyt malého krvácení byl 11,3 % ve skupině s nárazovou dávkou 600 mg a 13,8 % ve skupině s nárazovou dávkou 300 mg ($p = 0,03$).

Dlouhodobá léčba (12 měsíců) klopidogrelem u STEMI pacientů po PCI

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

Tato randomizovaná, dvojitě 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 ASA. 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 akutního koronárního syndromu

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

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

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

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

Tato randomizovaná otevřená studie zahrnovala 2 610 pacientů s AKS s pozitivním biomarkerem po úspěšném PCI. Pacienti byli randomizováni, aby užívali buď prasugrel 5 nebo 10 mg/den (dny 0–14) ($n=1 306$) nebo prasugrel 5 nebo 10 mg/den (dny 0–7), a pak byli deeskalováni na klopidogrel 75 mg/den (dny 8–14) ($n=1 304$) v kombinaci s ASA (<100 mg/den). Ve dni 14 byl proveden test funkce krevních destiček (PFT). Pouze pacienti užívající prasugrel pokračovali v léčbě 11,5 měsíce.

Deeskalovaní pacienti podstoupili testování reziduální vysoké reaktivity krevních destiček (HPR – high platelet reactivity). Pokud byla HPR ≥ 46 jednotek, pacienti byli převedeni zpět na prasugrel 5 nebo 10 mg/den po dobu 11,5 měsíce; pokud byla HPR < 46 jednotek, pacienti pokračovali v užívání klopidogrelu 75 mg/den po dobu 11,5 měsíce. Proto rameno řízené deeskalace zahrnovalo pacienty buď na prasugrelu (40 %) nebo klopidogrelu (60 %). Všichni pacienti pokračovali v léčbě ASA a byli sledováni po dobu jednoho roku.

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

Duální protideštičková terapie (DAPT) u akutní lehké iCMP nebo středně až vysoce rizikové TIA
DAPT při kombinaci klopidogrelu a ASA jako preventivní léčba před mozkovou příhodou po akutní lehké iCMP nebo středně až vysoce rizikové TIA byla hodnocena ve dvou randomizovaných studiích sponzorovaných zkoušejícím (ISS) - CHANCE a POINT - s výsledky klinické bezpečnosti a účinnosti.

Studie **CHANCE** (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná klinická studie zahrnovala 5 170 čínských pacientů s akutní TIA (ABCD2 skóre ≥ 4) nebo akutní lehkou mozkovou příhodou (NIHSS ≤ 3). Pacienti v obou skupinách dostávali první den nezaslepenou ASA (v dávce 75 až 300 mg, dle uvážení ošetřujícího lékaře). Pacienti náhodně vybraní do skupiny klopidogrel–ASA dostávali první den nárazovou dávkou 300 mg klopidogrelu, následovanou dávkou 75 mg klopidogrelu denně ve dnech 2 až 90 a ASA v dávce 75 mg denně ve dnech 2 až 21. Pacienti, kteří byli náhodně zařazeni do skupiny ASA, dostávali placebo verzi klopidogrelu ve dnech 1 až 90 a ASA v dávce 75 mg denně ve dnech 2 až 90.

Primárním ukazatelem účinnosti byla jakákoli nová příhoda (ischemická a hemoragická) v prvních 90 dnech po akutní lehké iCMP nebo vysoce rizikové TIA. K tomu došlo u 212 pacientů (8,2 %) ve skupině klopidogrel–ASA ve srovnání s 303 pacienty (11,7 %) ve skupině ASA (poměr rizika [HR], 0,68; 95% interval spolehlivosti [CI], 0,57 až 0,81; $P < 0,001$). iCMP se vyskytla u 204 pacientů (7,9 %) ve skupině klopidogrel–ASA ve srovnání s 295 (11,4 %) ve skupině ASA (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 až 0,81; $P < 0,001$). Hemoragická cévní mozková příhoda se vyskytla u 8 pacientů v každé ze dvou studovaných skupin (0,3 % z každé skupiny). Středně těžké nebo těžké krvácení se vyskytlo u sedmi pacientů (0,3 %) ve skupině klopidogrel–ASA a u osmi (0,3 %) ve skupině ASA ($P = 0,73$). Četnost

krvácivých příhod byla 2,3 % ve skupině klopidogrel–ASA ve srovnání s 1,6 % ve skupině ASA (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 až 2,10; P = 0,09).

Studie POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrovaná klinická studie zahrnovala 4 881 mezinárodních pacientů s akutní TIA (ABCD2 skóre ≥ 4) nebo lehkou mozkovou příhodou (NIHSS ≤ 3). Všichni pacienti v obou skupinách dostávali nezaslepenou ASA ve dnech 1–90 (50–325 mg, dle uvážení ošetřujícího lékaře). Pacienti náhodně vybraní do skupiny s klopidogrelem dostávali první den nárazovou dávku 600 mg klopidogrelu, následovanou dávkou 75 mg klopidogrelu denně ve dnech 2 až 90. Pacienti, kteří byli náhodně zařazeni do placebo skupiny, dostávali placebo verzi klopidogrelu ve dnech 1 až 90.

Primárním ukazatelem účinnosti byl komplex závažných ischemických příhod (iCMP, IM nebo úmrtí z důvodu ischemické cévní příhody) ke dni 90. K tomu došlo u 121 pacientů (5,0 %), kteří dostávali klopidogrel plus ASA ve srovnání se 160 pacienty (6,5 %), kteří dostávali ASA samostatně (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 až 0,95; P = 0,02). K sekundárnímu ukazateli iCMP došlo u 112 pacientů (4,6 %), kteří dostávali klopidogrel plus ASA ve srovnání se 155 pacienty (6,3 %), kteří dostávali ASA samostatně (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 až 0,92; P = 0,01). Primární bezpečnostní ukazatel těžkého krvácení se vyskytl u 23 z 2 432 pacientů (0,9 %), kteří užívali klopidogrel plus ASA a u 10 z 2 449 pacientů (0,4 %), kteří dostávali ASA samostatně (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 až 4,87; P = 0,02). Lehké krvácení se vyskytlo u 40 pacientů (1,6 %), kteří dostávali klopidogrel plus ASA a u 13 (0,5 %), kteří dostávali ASA samostatně (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 až 5,83; P < 0,001).

Analýza časového průběhu studie CHANCE a studie POINT

Po uplynutí 21 dnů nebyl při pokračování DAPT žádný přínos v účinnosti. Bylo provedeno časové rozložení těžkých ischemických příhod a těžkých krvácení přiřazením léčby, aby se analyzoval vliv krátkodobé časové úpravy DAPT.

Tabulka 1 – Distribuce časového průběhu závažných ischemických příhod a těžkých krvácení přiřazením léčby u studie CHANCE a studie POINT

Výsledek studie CHANCE a studie POINT	Léčba	Počet příhod			
		Celkem	První týden	Druhý týden	Třetí týden
Těžké ischemické příhody	ASA (n=5 035)	458	330	36	21
	klopidogrel + ASA (n=5 016)	328	217	30	14
	Rozdíl	130	113	6	7
Těžká krvácení	ASA (n=5 035)	18	4	2	1
	klopidogrel + ASA (n=5 016)	30	10	4	2
	Rozdíl	-12	-6	-2	-1

Fibrilace síní

Studie ACTIVE-W a ACTIVE-A, které byly oddělenými studiemi v rámci programu ACTIVE, zahrnovaly pacienty s fibrilací síní (FS) a alespoň jedním rizikovým faktorem pro cévní příhodu. Na základě vstupních kritérií lékaři zařadili pacienty, kteří byli kandidáty na léčbu antagonisty vitamínu K (VKA), jako je warfarin, do studie ACTIVE-W. Studie ACTIVE-A zahrnovala pacienty, kteří nemohli být léčeni VKA, protože nebyli schopni či ochotni léčbu přijmout.

Studie ACTIVE-W prokázala, že léčba antagonisty vitamínu K byla účinnější, než léčba klopidogrelem a ASA.

Studie ACTIVE-A (N=7 554) byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná klinická studie, která srovnávala klopidogrel 75 mg/den + ASA (N=3 772) s placebem + ASA (N=3 782). Doporučená dávka ASA byla 75 až 100 mg/den. Pacienti byli léčeni po dobu až 5 let.

Pacienti randomizovaní v rámci programu ACTIVE měli dokumentovanou FS, tj. buď permanentní FS, nebo nejméně 2 epizody intermitentních FS během uplynulých 6 měsíců, a měli alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: věk ≥ 75 let nebo věk 55 až 74 let a buď diabetes mellitus vyžadující farmakologickou léčbu, nebo dokumentovaný předchozí IM; dokumentovanou ischemickou chorobu srdeční; léčbu pro systémovou hypertenzi; v minulosti utrpěli cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku (TIA) nebo systémovou embolii nepostihující CNS; měli dysfunkci levé komory s ejekční frakcí levé komory < 45 %; nebo dokumentovanou periferní cévní chorobu. Střední hodnota skóre CHADS2 byla 2,0 (rozsah 0–6).

Hlavní kritéria vylučující účast pacienta byl dokumentovaný peptický vřed během posledních 6 měsíců; intracerebrální krvácení v anamnéze; významná trombocytopenie (počet destiček $< 50 \times 10^9/l$); nutnost léčby klopidogrelem nebo perorálními antikoagulanty (OAC) nebo intolerance jakékoli z obou látek.

U sedmdesáti tři procent (73 %) pacientů zahrnutých do studie ACTIVE-A nebylo možné podávat VKA z důvodu rozhodnutí lékaře, nemožnosti splnit kontroly INR (*International Normalised Ratio*), predispozice k pádům nebo traumatu hlavy nebo existence specifického rizika krvácení; u 26 % pacientů vycházelo rozhodnutí lékaře z neochoty pacienta užívat VKA.

Populace pacientů zahrnovala 41,8 % žen. Průměrný věk byl 71 let, 41,6 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Celkem 23,0 % pacientů dostávalo antiarytmika, 52,1 % betablokátory, 54,6 % inhibitory ACE a 25,4 % statiny.

Počet pacientů, kteří dosáhli primárního cílového parametru studie (doba do prvního výskytu mozkové příhody, IM, systémové embolie nepostihující CNS či úmrtí z vaskulárních příčin) byl 832 (22,1 %) ve skupině léčené klopidogrelem + ASA a 924 (24,4 %) ve skupině dostávající placebo + ASA (snížení relativního rizika o 11,1 %; 95% CI 2,4 až 19,1 %, $p=0,013$), primárně kvůli velkému snížení incidence cévních mozkových příhod. Cévní mozkové příhody se vyskytly u 296 (7,8 %) pacientů léčených klopidogrelem + ASA a u 408 (10,8 %) pacientů dostávajících placebo + ASA (snížení relativního rizika o 28,4 %, 95% CI 16,8 % až 38,3 %, $p=0,00001$).

Pediatriká populace

Ve studii zvyšování dávky, která zahrnovala 86 novorozenců nebo kojenců ve věku do 24 měsíců s rizikem trombózy (PICOLO), bylo hodnoceno podávání klopidogrelu v následných dávkách 0,01; 0,1 a 0,2 mg/kg u novorozenců a kojenců, a 0,15 mg/kg pouze u novorozenců. Při dávce 0,2 mg/kg bylo dosaženo průměrné inhibice o 49,3 % (5 μ M ADP-indukovaná agregace destiček), což bylo srovnatelné s podáváním klopidogrelu v dávce 75 mg/den u dospělých.

V randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii s paralelní skupinou (CLARINET), která zahrnovala 906 pediatrických pacientů (novorozenců a kojenců) s cyanotickými vrozenými srdečními vadami, kterým byl zaveden systémově-plicnicový *shunt*, byli pacienti randomizováni k léčbě klopidogrelem 0,2 mg/kg ($n=467$) nebo placebem ($n=439$) při současném podávání základní léčby až do doby druhé fáze chirurgické léčby. Průměrná doba od zavedení *shuntu* do prvního podání léčby v rámci studie byla 20 dní. Přibližně 88 % pacientů dostávalo současně ASA (v rozmezí od 1 do 23 mg/kg/den). Mezi skupinami nebyl zjištěn signifikantní rozdíl z hlediska primárního složeného cíle studie, tj. úmrtí, trombóza *shuntu* nebo intervence z důvodu kardiální indikace před dosažením 120 dnů věku, které následovaly po události trombotického původu (89 [19,1 %] ve skupině léčené klopidogrelem a 90 [20,5 %] ve skupině s placebem) (viz bod 4.2). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem ve skupině s klopidogrelem i placebem bylo krvácení, nicméně v četnosti výskytu krvácení nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl. V dlouhodobém sledování bezpečnosti v této studii dostávalo 26 pacientů, kteří měli v jednom roce věku stále zaveden *shunt*, klopidogrel až do věku 18 měsíců. Během tohoto dlouhodobého sledování po léčbě nebyla zaznamenána žádná nová podezření ohledně bezpečnosti přípravku.

Klinické studie CLARINET a PICOLO byly provedeny s rekonstituovaným roztokem klopidogrelu. Ve studii relativní biologické dostupnosti u dospělých byl při srovnání se schválenými tabletami

prokázán u rekonstituovaného roztoku klopidogrelu obdobný rozsah a mírně vyšší rychlost absorpce hlavního (inaktivního) metabolitu v oběhovém systému.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázových a opakovaných perorálních dávkách 75 mg denně je klopidogrel rychle absorbován. Střední 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 resp. z 94 %). V širokém rozmezí koncentrací není tato vazba *in vitro* satureovatelná.

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 karboxylové kyseliny (85 % cirkulujících metabolitů), druhá je zprostředkována mnoha enzymy cytochromu P450. Klopidogrel je nejprve metabolizován na intermediární metabolit 2-oxo-klopidogrel. 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 destiček.

C_{max} aktivního metabolitu po jedné nárazové 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 destiček.

Alela CYP2C19*1 je spojena s plně funkčním metabolismem, zatímco alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 jsou nefunkční. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 tvoří většinu alel se sníženou funkcí v bělošské (85 %) a v asijské (99 %) populaci pomalých metabolizátorů. Ostatní alely spojené 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 % v čínské populaci. 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 ve střední 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 se střední hodnotou IPA (5 μ mol ADP) 24 % (24 hodin) a 37 % (den 5) protisrážlivé odpovědi sníženy, ve

srovnání s IPA 39 % (24 hodin) a 58 % (den 5) u rychlých metabolizátorů a 37 % (24 hodin) a 60 % (den 5) u středně rychlých metabolizátorů. V případě dávkovacího režimu 600 mg/150 mg byla u pomalých metabolizátorů expozice aktivnímu metabolitu vyšší, než při 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 u 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 destiček (5 μ mol ADP) byla snížena, přičemž IPA byla o 5,9 %, resp. 21,4 % nižší než u rychlých metabolizátorů.

Vliv genotypu CYP2C19 na klinický výsledek u pacientů léčených klopidogrelem ještě nebyl v prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studiích hodnocen. Pro vyhodnocení jeho vlivu však byla u pacientů léčených klopidogrelem provedena řada retrospektivních analýz, z nichž jsou známy výsledky genotypu: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), and ACTIVE-A (n=601), stejně jako množství publikovaných kohortních studií.

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

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

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

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

Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopidogrelu není známa u těchto zvláštních populací.

Porucha funkce ledvin

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidogrelu u jedinců s těžkou 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 s těžkou poruchou funkce jater byla inhibice ADP-indukované agregace trombocytů obdobná jako u zdravých dobrovolníků. Střední 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 případy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejčastěji pozorovanými účinky v neklinických studiích na potkanech a paviánech byly jaterní změny. Ty se objevily v dávkách odpovídajících alespoň 25násobku expozice u člověka, které je dosaženo při

podávání klinických dávek 75 mg/den, a byly důsledkem účinku na jaterní enzymy podílející se na metabolismu klopidogrelu. U člověka nebyl při terapeutických dávkách tento účinek na jaterní enzymy pozorován.

Při podávání velmi vysokých dávek byly u potkanů a pavíánů zaznamenány trávicí potíže (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. Zvláštní 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 palatabilita).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Laktóza

Částečně substituovaná hyprolóza

Hyprolóza

Mikrokrytalická celulóza

Hydrogenovaný ricinový olej

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety:

Hyprolóza

Potahová soustava Opadry II 31K34575 růžová:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza 2910/15

Oxid titaničitý (E171)

Triacetin

Červený oxid titaničitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA-Al-PVC/Al blistr

Velikosti balení: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 100 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

16/402/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 9. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 6. 2023