

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trombex 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg laktózy a 3,3 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Růžové kulaté, bikonvexní, na jedné straně s vyraženým číslem „75“ a na druhé straně s vyraženým číslem „1171“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sekundární prevence aterotrombotických příhod

Klopidogrel je indikován:

- u dospělých pacientů po infarktu myokardu (proběhlém před několika málo až méně než před 35 dny), po ischemické cévní mozkové příhodě (proběhlé před 7 dní až méně než před 6 měsíci) nebo s prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin;
- u 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:

- 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.

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

² Stupnice dle National Institutes of Health Stroke Scale

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.

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:

- bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu) by léčba klopidogrelem měla být zahájena úvodní 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 ASA 75 mg – 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 nebo bez nich. U konzervativně léčených pacientů starších 75 let by měla být zahájena bez podání počáteční nárazové dávky. Kombinovaná terapie by měla být zahájena co nejdříve po nástupu příznaků a měla by pokračovat po dobu nejméně 4 týdnů. Přínos kombinované terapie klopidogrelem s ASA nebyl pro dobu delší než čtyři týdny v této indikaci/v tomto souboru 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 počáteční dávka 300 mg klopidogrelu a následně jednou denně 75 mg klopidogrelu a ASA (75 mg – 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 protidestičkovou terapií.

U pacientů s fibrilací síní by měl 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 případě zapomenuté dávky:

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

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 zvažena 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 použit 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 závažným onemocněním 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 bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 2 nebo v bodě 6.1.
- Závažná porucha funkce jater.
- Aktivní patologické krvácení jako krvácení při peptickém vředu nebo intrakraniální krvácení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krvácení a hematologické poruchy

Vzhledem k riziku krvácení a hematologických nežádoucích účinků by v případě, že se objeví během léčby podezření na krvácení, mělo být neodkladně zvaženo vyšetření krevního obrazu a/nebo jiné vhodné vyšetření (viz bod 4.8). Stejně jako u ostatních antiagregancií by klopidogrel měl 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 nebo nesteroidních antiflogistik (NSAID) včetně COX-2 inhibitorů, selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo 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). U pacientů by mělo být pečlivě sledováno, 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 orálními 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 by měli informovat lékaře a zubní lékaře o tom, že užívají klopidogrel, před každým plánovaným chirurgickým výkonem a pokaždé, když začnou užívat nějaký nový léčivý přípravek. Klopidogrel prodlužuje dobu krvácivosti a měl by tedy být podáván pacientům s tendencí ke krvácení (zvláště gastrointestinálnímu a intraokulárnímu) opatrně.

Pacienty je třeba informovat, že pokud užívají klopidogrel (samotný nebo v kombinaci s ASA), mohla by zástava krvácení trvat déle než obvykle a že by měli 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 a zvýšeného rizika krvácení má být podání nárazové dávky 600 mg klopidogrelu zvaženo 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 plasmafézy.

Získaná hemofilie

Po užití klopidogrelu byla hlášena získaná hemofilie. V případě potvrzeného izolovaného 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.

Nedávná cévní mozková příhoda

– Zahájení terapie o

- 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. 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 reakce mezi thienopyridiny

U pacientů má být zhodnocena anamnéza přecitlivělosti na thienopyridiny (jako je klopidogrel, tiklopidin, prasugrel), protože mezi thienopyridiny byla hlášena zkřížená alergická reakce (viz bod 4.8). Thienopyridiny mohou způsobit mírné až závažné alergické reakce jako jsou vyrážka, angioedém nebo zkřížené hematologické reakce jako jsou trombocytopenie či neutropenie.

Pacienti, u kterých se zkřížená alergická reakce a/nebo hematologická reakce na některý thienopyridin objevila již dříve, mohou mít zvýšené riziko vzniku stejné nebo odlišné reakce na jiný thienopyridin. U pacientů se známou alergií na thienopyridiny se doporučuje monitorovat známky přecitlivělosti.

Porucha funkce ledvin

Terapeutická zkušenost s klopidogrelem u pacientů s poruchou renálních funkcí je omezená. Při podávání přípravku těmto pacientům je tedy nutná zvláštní opatrnost (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Zkušenosti jsou omezené i u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater, kteří mají dispozici ke krvácení. Při podávání klopidogrelu těmto pacientům je nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Přípravek Trombex obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorbci glukosy a galaktosy, nemají tento přípravek užívat.

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

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} .

4.5 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 by měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří současně užívají inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa (viz bod 4.4).

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

ASA neovlivnila klopidogrem zprostředkovanou inhibici adenzindifosfátem (ADP) indukované agregace trombocytů, ale klopidogrel zesílil účinek ASA na agregaci trombocytů indukovanou kolagenem. Nicméně současné podání 500 mg ASA 2× denně po dobu jednoho dne dále významně nezvýšilo prodlouženou dobu krvácivosti navozenou klopidogrem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidogrem 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 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 klopidogrem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidogrem a heparinem, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (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 krvácením do gastrointestinálního traktu. Vzhledem k nedostatku studií týkajících se interakcí s jinými NSAID není v současnosti jasné, dochází-li ke zvýšení rizika gastrointestinálního krvácení u všech léků této skupiny. Proto je nutno k podávání kombinace NSAID včetně COX-2 inhibitorů a klopidogrelu přistupovat opatrně (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.

Jiné kombinace

Induktory CYP2C19

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

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

Inhibitory CYP2C19

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

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

Inhibitory protonové pumpy (PPI)

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

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 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 antiagregační aktivitou klopidogrelu.

Potencovaná antiretrovirová terapie (ART):

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

U HIV pozitivních pacientů léčených ritonavirem nebo kobicistatem – potencovanými ART byla zjištěna významně snížená inhibice trombocytů. Ačkoliv není klinický význam těchto nálezů průkazný, existují spontánní hlášení u HIV pozitivních pacientů léčených ritonavirem-potencovanou ART, u nichž došlo k reokluzi po rekanalizaci nebo prodělali trombotické příhody během zavádění léčby klopidogrelem. Při současném užívání klopidogrelu a ritonaviru může být průměrná inhibice trombocytů snížena. Současnému užívání klopidogrelu spolu s ART potencovanými terapiemi je proto třeba zabránit.

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 estrogenerů.

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, které jsou metabolizovány přes 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 léčivými, která jsou primárně metabolizována CYP2C8 (např. repaglinid, paklitaxel), současně podáván se zvýšenou opatrností (viz bod 4.4).

Nehledě na specifické lékové interakce popsané výše, nebyly studie interakcí klopidogrelu a dalších léčivých přípravků běžně podávaných pacientům s aterosklerotickými onemocněními prováděny. Nicméně pacientům účastnícím se klinických studií s klopidogrelem bylo současně podáváno množství léčivých přípravků včetně diuretik, beta-blokátorů, ACEI, blokátorů vápníkových kanálů, hypolipidemik, koronárních vazodilatačních látek, antidiabetik (včetně inzulínu), antiepileptik, a antagonistů 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 antiagregancia.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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).

Kojení

Není známo, zda je klopidogrel vylučován do lidského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopidogrelu do mateřského mléka. Z preventivních důvodů by kojící ženy neměly v kojení během užívání přípravku Trombex pokračovat.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebylo prokázáno, že klopidogrel ovlivňuje fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klopidogrel nemá žádný nebo nepatrný vliv na schopnost řídit a 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 zkušenosti 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.

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

V CURE nedošlo při užívání klopidogrelu + ASA k žádnému zvýšení incidence velkých/závažných 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 + ASA a 6,3 % u placebo + ASA.

V 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.

V COMMIT byl celkový počet velkých/významných mimocerebrálních krvácení a počet krvácení do mozku nízký a v obou skupinách podobný.

Ve studii ACTIVE-A byl výskyt závažného/velkého krvácení vyšší ve skupině léčené klopidogrelem + ASA než ve skupině, jíž bylo podáváno placebo + ASA (6,7 % vs. 4,3 %). V obou skupinách měly případy závažného/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 % vs 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 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 zahrnující závažnou neutropenii	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (viz bod 4.4), aplastická

				anemie, pancytopenie, agranulocytóza, závažná trombocytopenie, získaná hemofilie A, granulocytopenie, anemie
Srdeční poruchy				Kounisův syndrom (vazospastická alergická angina / alergický infarkt myokardu) jako hypersenzitivní reakce na klopidogrel*
Poruchy imunitního sytému				Sérová nemoc, anafylaktoidní reakce, zkřížená přecitlivělost na thienopyridiny (jako je tiklopidin, prasugrel) (viz bod 4.4)*, inzulínový 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 sytému		Intrakraniální krvácení (některé případy fatální), bolesti hlavy, parestezie, závratě		Poruchy chuti, ageuzie
Poruchy oka		Oční krvácení (spojivkové, okulární, rohovkové)		
Poruchy ucha a labyrintu			Závrať	
Cévní poruchy	Hematomy			Závažné krvácení, krvácení z operačních ran, vaskulitida, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe			Krvácení z respiračního traktu (hemoptyza, plicní krvácení), bronchospasmus,

				intersticiální pneumonie, eozinofilní pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální krvácení, průjem, bolest břicha, dyspepsie	Žaludeční vředy a duodenální vředy, gastritida, zvracení, nevolnost, zácpa, flatulence	Retroperitoneální krvácení	Gastrointestinální a retroperitoneální krvácení s fatálním koncem, pankreatitida, kolitida (včetně ulcerózní či 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, vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erytematózní nebo exfoliativní vyrážka, kopřivka, ekzém, lichen planus
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Muskulo-skeletální krvácení (hemartros), artritida, bolest kloubů a svalů
Poruchy ledvin a močových cest		Krev v moči		Glomerulonefritida, zvýšená hodnota kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení při vpichu			Horečka

Vyšetření		Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet krevních destiček		
-----------	--	---	--	--

* 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

Předávkování klopidogrelem může vést k prodloužení doby krvácení a následným krvácivým komplikacím. Pokud se objeví krvácení, měla by být zvážena vhodná terapie. Nebylo nalezeno žádné antidotum farmakologické aktivity klopidogrelu. Pokud je nutná urychlená úprava prodloužené doby krvácivosti, lze k potlačení účinku klopidogrelu použít transfuzi trombocytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory agregace trombocytů 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 je tvořen enzymy CYP450, z nichž některé jsou polymorfní nebo mohou být inhibovány jinými léčivými přípravky, nedochází u všech pacientů k adekvátní inhibici agregace destiček.

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost klopidogrelu byla vyhodnocena v 7 dvojité zaslepených studiích, ve kterých bylo zahrnuto přes 100 000 pacientů: studie CAPRIE, porovávající klopidogrel a ASA a CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT a ACTIVE-A studie porovávající klopidogrel a placebo, přičemž byly oba léčivé přípravky 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 ASA po dobu prvních několika dnů po infarktu.

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 kvalifikujícího 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 než ASA, ale statisticky s ASA shodný (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 troponinu T minimálně na dvojnásobek horní hranice normy. Nemocní byli randomizováni do skupiny klopidogrelové (úvodní dávka 300 mg následována dávkou 75 mg/den, $N = 6259$) nebo do skupiny placebové ($N = 6303$). 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%, $p = 0,000 09$) 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 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 výrazně lepších výsledků bylo dosaženo ve skupině s klopidogrelem: snížení relativního rizika (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 kardiovaskulárními léčivými přípravky (např. heparin/LMWH, inhibitory GPIIb/IIIa, hypolipidemika, beta-blokátory a ACE inhibitory). 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, $n = 1752$) nebo placebo ($n = 1739$), oboje v kombinaci s ASA (nárazová dávka 150 – 325 mg, následované 75 – 162 mg/den), fibrinolytikem a ve vhodných případech heparin. Pacienti byli sledováni 30 dní. Primárním cílovým parametrem sledování byl výskyt uzavřené infarktové tepny prokázaný koronarografií, provedenou před propuštěním nemocného, nebo úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu před provedením koronarografie. Pro ty pacienty, kterým nebyla provedena koronarografie, bylo primárním cílovým parametrem sledování úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu do 8. dne nebo do propuštění z nemocnice. V celkové populaci pacientů bylo 19,7 % žen, 29,2 % pacientů bylo ve věku 65 a více let. Celkem 99,7 % pacientů bylo léčeno fibrinolytiky (68,7 % fibrin specifickými fibrinolytiky, 31,1 % fibrin nespecifickými fibrinolytiky), 89,5 % heparinem, 78,7 % betablokátory, 54,7 % ACE inhibitory a 63 % statiny.

Patnáct procent pacientů v klopido-grelové 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 klopido-grelu (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 1863 STEMI pacientů podstupujících PCI. Pacienti užívající nárazovou dávku (LD) 300 mg klopido-grelu ($n=933$) měli po provedeném PCI významný pokles incidence kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo CMP ve srovnání s pacienty užívajícími placebo ($n=930$) (3,6 % s předlécením klopido-grelem oproti 6,2 % s placebem, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; $p=0,008$). Pacienti užívající nárazovou dávku (LD) 300 mg klopido-grelu 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 předlécením klopido-grelem 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 předlécením klopido-grelem oproti 1,9 % s placebem, $p > 0,99$). Zjištění této analýzy podporují časně použití nárazové dávky klopido-grelu u STEMI a strategii rutinní předlčby klopido-grelem 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 (tj. elevací ST, depresí ST nebo blokem levého raménka Tawarova). Pacientům byl podáván klopido-grel (75 mg/den, $n = 22 961$) nebo placebo ($n = 22 891$) v kombinaci s 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 roků a více (26 % 70 roků a více) a 54,5 % pacientů bylo léčeno fibrinolytiky.

Klopido-grel 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 % a 0,9 % v tomto pořadí. Tento prospěch byl konzistentní nehlédě na věk, pohlaví, podání nebo nepodání fibrinolytik a byl patrný již po 24 hodinách.

Nárazová dávka 600 mg klopido-grelu 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 klopido-grelu (600 mg ve dni 1, pak 150 mg ve dnech 2–7, a pak 75 mg denně) oproti standardní dávce klopido-grelu (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 klopido-grelu 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 klopido-grelu 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 klopido-grelu 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 ±9,5 % oproti 48,8 ±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 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 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 elevacemi (STEMI) nebo infarktem myokardu bez ST elevací (NSTEMI) nebo nestabilní anginou pectoris (deeskalovaná DAPT (n=322); nezměněná DAPT (n=323)). V následném roce bylo provedeno sledování u 316 pacientů (98,1%) v deeskalované DAPT skupině a u 318 pacientů (98,5%) v nezměněné DAPT skupině. Medián doby sledování pro obě skupiny činil 359 dní. Charakteristiky sledovaného souboru byly podobné v obou skupinách.

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

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

Tato randomizovaná otevřená studie zahrnovala 2610 pacientů s AKS s pozitivním biomarkerem po úspěšném PCI. Pacienti byli randomizováni, aby užívali buď prasugrel 5 nebo 10 mg/den (dny 0-14) (n=1306) nebo prasugrel 5 nebo 10 mg/den (dny 0-7), a pak byli deeskalováni na klopidogrel 75 mg/den (dny 8-14) (n=1304) v kombinaci s ASA (<100 mg/den). Ve dni 14 byl proveden test funkce krevních destiček (PFT). Pouze pacienti 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 klopido-grelu 75 mg/den po dobu 11,5 měsíce. Proto rameno řízené deeskalace zahrnovalo pacienty buď na prasugrelu (40 %) nebo klopido-grelu (60 %). Všichni pacienti pokračovali v léčbě ASA a byli sledováni po dobu jednoho roku.

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

Duální protidestičková terapie (DAPT) u akutní lehké iCMP nebo středně až vysoce rizikové TIA

DAPT při kombinaci klopido-grelu 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 5170 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 klopido-grel-ASA dostávali první den nárazovou dávku 300 mg klopido-grelu, následovanou dávkou 75 mg klopido-grelu 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 klopido-grelu 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 klopido-grel-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 klopido-grel-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 klopido-grel-ASA a u osmi (0,3 %) ve skupině ASA (P = 0,73). Četnost krvácivých příhod byla 2,3 % ve skupině klopido-grel-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 kontrolovaná klinická studie zahrnovala 4881 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 klopido-grelem dostávali první den nárazovou dávku 600 mg klopido-grelu, následovanou dávkou 75 mg klopido-grelu denně ve dnech 2 až 90. Pacienti, kteří byli náhodně zařazeni do placebo skupiny, dostávali placebo verzi klopido-grelu 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 klopido-grel 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 2432 pacientů (0,9 %), kteří užívali klopidogrel plus ASA a u 10 z 2449 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	Léčba	Počet příhod			
		Celkem	První týden	Druhý týden	Třetí týden
CHANCE a studie POINT					
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
Těžké 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), (např. 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 = 7554) byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie, která srovnávala klopidogrel 75 mg/den + ASA (N = 3772) s placebem + ASA (N = 3782). 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 \geq 75 let nebo věk 55 až 74 let a buď diabetes mellitus vyžadující farmakologickou léčbu nebo dokumentovaný předchozí infarkt myokardu či 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 byla: dokumentovaný peptický vřed během posledních 6 měsíců, intracerebrální krvácení v anamnéze; významná trombocytopenie (počet destiček < 50x10⁹/l);

nutnost léčby klopidogrelem nebo perorálními antikoagulancii (OAC) nebo intolerance jakékoli z obou látek.

U 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 % betablokatory, 54,6 % ACE inhibitory 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 %–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 % – 38,3 %, $p = 0,000 01$).

Pediatrická 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 paralelním uspořádáním (CLARINET), která zahrnovala 906 pediatrických pacientů (novorozenců a kojenců) s cyanotickými vrozenými srdečními vadami, kterým byl zaveden paliativní 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 považované za událost 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 zaregistrovanými 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 % a z 94 % v tomto pořadí). 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-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.

Hodnota C_{max} aktivního metabolitu po jednorázové úvodní dávce 300 mg klopidogrelu je dvakrát větší než po čtyřech dnech podávání 75 mg udržovací dávky. Koncentrace C_{max} je dosaženo 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 kavkazské (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. Pacient se statutem pomalého metabolizátora bude mít dvě výše definované nefunkční alely. Publikované údaje o genotypových frekvencích pomalých metabolizátorů CYP2C19 udávají zhruba 2 % v kavkazské populaci, 4 % v černošské populaci a 14 % u Číňanů. Jsou k dispozici testy pro zjištění pacientova genotypu CYP2C19.

V studii se zkříženým uspořádáním 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 – inhibition of platelet aggregation). 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 protisrážlivé odpovědi sníženy – průměrná hodnotou IPA (5 μ mol ADP) byla 24 % (24 hodin) a 37 % (den 5), 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 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 % oproti rychlým metabolizátorům, zatímco inhibice agregace destiček (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 u pacientů léčených klopidogrelem byly použity výsledky řady retrospektivních analýz, v nichž jsou známy genotypy pacientů: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477), ACTIVE-A (n = 601) a údaje z množství publikovaných kohortních studií.

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

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

Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopidogrelu u těchto populací není známa:

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. 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 příhody.

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 zúčastněné v metabolismu klopidogrelu. U člověka nebyl při terapeutických dávkách tento účinek na jaterní enzymy

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

Nebyl nalezen žádný důkaz kancerogenního účinku 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 nebo samic a není teratogenní ani u potkanů ani u králíků. U laktujících 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:

mannitol (E421)

makrogol 6 000

mikrokrytalická celulóza

hydrogenovaný ricinový olej

částečně substituovaná hyprolóza

Potahová vrstva:

hypromelóza (E464)

laktóza

triacetin (E1518)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Skleněná lahvička:

Přípravek uchovávejte v původním obalu, aby byl chráněn před vlhkostí.

Stabilita přípravku v lahvičce po otevření: 3 měsíce, pokud je skladován do 25 °C.

PVC/PVDC/hliníkový blistr:

Přípravek uchovávejte do 30 °C v původním obalu, aby byl chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1. Lahvička z hnědého skla s bílým HDPE uzávěrem obsahujícím vysoušedlo:
Velikost balení: 28, 30, 90 potahovaných tablet.
2. PVC/PVDC/hliníkový blistr:
Velikost balení: 7, 14, 28, 30, 84, 90, 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být 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

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

16/351/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 4. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 3. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 8. 2023