SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Actavis 75 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 97,86 mg klopidogrel bisulfátu, čo zodpovedá 75 mg klopidogrelu.

Pomocné látky so známym účinkom
Každá filmom obalená tableta obsahuje 78,14 laktózy a 0,29 mg lecitínu (E322, obsahuje sójový olej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Ružové okrúhle bikonvexné, 9 mm filmom obalené tablety s vyrytým „I“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sekundárna prevencia aterotrombotických príhod

Klopidogrel je indikovaný:
- dospelým pacientom po infarkte myokardu (časový interval začiatku liečby je od niekoľkých dní až do 35 dní), po náhlej ischemickej cievnej mozgovej príhode (časový interval začiatku liečby je od 7 dní do menej ako 6 mesiacov) alebo pacienti s diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením.
- dospelým pacientom s akútnym koronárnym syndrómom:
  - akútny koronárny syndróm bez elevácie segmentu ST (nestabilná angína pektoris alebo non-Q infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobujúcich sa zavedeniu stentu po perkutánnom koronárnom zákroku, v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA)
  - akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu v kombinácii s ASA u pacientov podstupujúcich perkutánny koronárny zákrok (vrátane pacientov podstupujúcich zavedenie stentu) alebo u farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu.

U pacientov so stredným až vysokým rizikom tranzitórneho ischemického ataku (TIA) alebo s miernou ischemickou náhlou cievnou mozgovou príhodou (ischemic stroke; IS) Klopidogrel je v kombinácii s ASA indikovaný:
- dospelým pacientov so stredným až vysokým rizikom TIA (ABCD2[1] skóre ≥4) alebo s miernou IS (NIHSS[2] ≤3) do 24 hodín od TIA alebo IS príhody.

1 Vek, krvný tlak, klinické príznaky, čas trvania a diagnóza diabetes mellitus

Prevencia aterotrombotických a trombembolických príhod pri atriálnej fibrilácii
U dospelých pacientov s atriálnou fibriláciou, ktorí majú minimálne jeden rizikový faktor cievnej príhody, liečba antagonistami vitamínu K nie je vhodná, a ktorí majú nízke riziko krvácania, je klopidogrel indikovaný v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou na prevenciu aterotrombotických a trombembolických príhod, vrátane náhlej cievnej mozgovej príhody.

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a starší pacienti
Klopidogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg.

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:
- bez elevácie segmentu ST (nestabilná angína pektoris alebo non-Q infarkt myokardu): liečba klopidogrelom sa má začať jednou nasycovacou dávkou 300 mg alebo 600 mg. Nasycovacia dávka 600 mg sa má zvážiť u pacientov vo veku <75 rokov, ak je u nich plánovaná perkutánna koronárna intervencia (pozri časť 4.4). V liečbe klopidogrelom sa má pokračovať v dávke 75 mg raz denne (spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v dávke od 75 mg do 325 mg denne). Vzhľadom na to, že vyššie dávky ASA boli spojené s vyšším rizikom krvácania, neodporúča sa, aby dávkovanie ASA presahovalo 100 mg. Optimálna dĺžka liečby nebola formálne stanovená. Údaje získané z klinických skúšaní podporujú užívanie klopidogrelu počas 12 mesiacov, pričom maximálny prínos sa pozoroval v 3. mesiaci užívania (pozri časť 5.1).
- akútny infarkt myokardu s eleváciou segmentu ST:
- Pre farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu, klopidogrel sa má podávať v jednej dennej dávke 75 mg s počiatočnou nasycovacou dávkou 300 mg v kombinácii s ASA a trombolytikami alebo bez nich. U liečených pacientov starších ako 75 rokov sa klopidogrel má začať podávať bez nasycovacej dávky. Kombinovaná liečba sa má začať čím skôr, hneď ako sa objavia príznaky, a má trvať najmenej 4 týždne. Prínos kombinácie klopidogrelu s ASA sa po období dlhšom ako 4 týždne v tomto nastavení neskúmal (pozri časť 5.1).
- Ak sa plánuje perkutánny koronárny zákrok (percutaneous coronary intervention, PCI):
  - Liečba klopidogrelom sa má začať nasycovacou dávkou 600 mg u pacientov podstupujúcich primárny PCI a u pacientov podstupujúcich PCI dlhšie ako 24 hodín po fibrinolytickej liečbe. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sa má LD 600 mg podávať opatrne (pozri časť 4.4).
  - Nasycovacia dávka klopidogrelu 300 mg sa má podať pacientom podstupujúcim PCI do 24 hodín po fibrinolytickej liečbe.

  Liečba klopidogrelom má pokračovať v dávke 75 mg jedenkrát denne s ASA 75 mg – 100 mg denne. Kombinovaná liečba sa má začať čo najskôr po nástupe symptómov a má pokračovať až 12 mesiacov (pozri časť 5.1).

Dospelí pacienti so stredným až vysokým rizikom TIA alebo s miernou IS:
Dospelým pacientom so stredným až vysokým rizikom TIA (ABCD2 skóre ≥4) alebo s miernou IS (NIHSS ≤3) sa má podať nasycovacia dávka klopidogrelu 300 mg, po ktorej nasleduje klopidogrel 75 mg jedenkrát denne a ASA (75 mg – 100 mg jedenkrát denne). Liečba klopidogrelom a ASA sa má začať do 24 hodín od príhody a má pokračovať 21 dní s následnou jednorazovou antiagregačnou liečbou.

2 Stupnica náhlej cievnej mozgovej príhody Národného zdravotníckeho inštitútu

Pacientom s atriálnou fibriláciou sa má klopidogrel podávať v jednej dennej dávke 75 mg. Kyselina acetylsalicylová (75 – 100 mg denne) sa má iniciovať a podávať v kombinácii s klopidogrelom (pozri časť 5.1).

V prípade vynechania dávky:
- počas menej ako 12 hodín od zvyčajného času užívania dávky: pacienti majú užiť vynechanú dávku ihneď a nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase;
- po uplynutí viac ako 12 hodín od zvyčajného času užívania dávky: pacienti majú užiť nasledujúcu dávku až vo zvyčajnom čase a neužívať dvojitú dávku.

Špeciálne populácie
- *Starší pacienti*

  Akútny koronárny syndróm bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pektoris alebo infarkt myokardu bez Q vlny):
  - U pacientov vo veku < 75 rokov sa môže zvážiť nasycovacia dávka 600 mg, ak sa plánuje perkutánny koronárny zákrok (pozri časť 4.4).

  Akútny infarkt myokardu s elevációu ST segmentu:
  - U farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu: u pacientov vo veku nad 75 rokov sa má začať liečba klopidogrelom bez nasycovacej dávky.

  U pacientov podstupujúcich primárny PCI a u pacientov podstupujúcich PCI dlhšie ako 24 hodín po fibrinolytickej liečbe:
  - U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sa má LD 600 mg podávať opatrne (pozri časť 4.4).

- *Pediatrická populácia*
  Klopidogrel sa nemá podávať deťom, z dôvodu obáv týkajúcich sa účinnosti (pozri časť 5.1).

- *Porucha funkcie obličiek*
  Skúsenosti s liečbou pacientov s poškodením funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 4.4).

- *Porucha funkcie pečene*
  Skúsenosti s liečbou pacientov so stredne ťažkým ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania
Na perorálne použitie.
Môže sa podávať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvácanie a poruchy krvi
Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických reakcií, ak sa počas liečby objavia klinické príznaky poukazujúce na krvácanie, musí sa ihneď zvážiť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iných primeraných testov (pozri časť 4.8).

Podobne ako pri iných antiagregačných látkach, klopidogrel sa musí podávať s opatrnosťou pacientom so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických

stavoch a tiež pacientom liečených ASA, heparínom, inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAIDs) vrátane Cox-2 inhibítorov alebo selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo silnými induktormi CYP2C19 alebo inými liekmi spojenými s rizikom krvácania ako je pentoxyfilín (pozri časť 4.5). Vzhľadom na zvýšené riziko krvácania sa trojitá protidoštičková liečba (klopidogrel + ASA + dipyridamol) na sekundárnu prevenciu cievnej mozgovej príhody neodporúča u pacientov s akútnou nekardioembolickou ischemickou cievnou mozgovou príhodou alebo TIA (pozri časť 4.5 a časť 4.8). U pacientov je potrebné starostlivo sledovať akékoľvek príznaky krvácania, vrátane okultného krvácania, a to najmä počas prvých týždňov liečby a/alebo po invazívnom kardiologickom alebo chirurgickom výkone. Súčasné podávanie klopidogrelu s perorálnymi antikoagulanciami sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.5).

Ak je u pacienta plánovaný chirurgický zákrok a antiagregačný účinok je dočasne nežiaduci, podávanie klopidogrelu sa musí 7 dní pred zákrokom prerušiť. Pacienti musia informovať lekára a zubára o užívaní klopidogrelu pred každým plánovaným chirurgickým zákrokom alebo pred tým, ako začnú užívať nový liek. Klopidogrel predlžuje čas krvácania, preto sa musí podávať s opatrnosťou pacientom s poškodeniami s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnemu alebo intraokulárnemu).

Pacienti musia byť upozornení, že zastavenie krvácania môže počas liečby klopidogrelom (buď samotným alebo v kombinácii s ASA) trvať dlhšie ako zvyčajne a že akékoľvek nezvyčajné krvácanie (miesto alebo doba trvania) musia hlásiť svojmu lekárovi.

Podávanie 600 mg nasycovacej dávky klopidogrelu sa neodporúča u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu a u pacientov vo veku ≥75 rokov pre zvýšené riziko krvácania u tejto populácie.

Vzhľadom na obmedzené klinické údaje u pacientov vo veku ≥ 75 rokov so STEMI PCI a vzhľadom na zvýšené riziko krvácania, má lekár zvážiť použitie klopidogrelu v nasycovacej dávke 600 mg po individuálnom zhodnotení rizika krvácania pacienta.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
Po užívaní klopidogrelu bola veľmi zriedkavo hlásená trombotická trombocytopenická purpura (TTP), niekedy po krátkodobom podávaní. Charakterizuje ju trombocytopénia a mikroangiopatická hemolytická anémia sprevádzaná buď neurologickými príznakmi, renálnou dysfunkciou alebo horúčkou. TTP je potenciálne smrteľný stav, ktorý si vyžaduje okamžitú liečbu vrátane plazmaferézy.

Získaná hemofília
Po užití klopidogrelu bola hlásená získaná hemofília. V prípadoch, ak je potvrdený ojedinelý výskyt predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT, Activated Partial Thromboplastin Tine) s krvácaním alebo bez krvácania, je potrebné vziať do úvahy možnosť získanej hemofílie. Pacientov s potvrdenou diagnózou získanej hemofílie musí liečiť špecializovaný lekár a liečba klopidogrelom sa musí ukončiť.

Nedávna ischemická cievna mozgová príhoda
- *Iniciácia liečby*
  - U pacientov s akútnou miernou IS alebo so stredným až vysokým rizikom TIA sa má duálna antiagregačná liečba (klopidogrel a ASA) začať najneskôr do 24 hodín od začiatku príhody.
  - Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa prínosu-rizika krátkodobej duálnej antiagregačnej liečby u pacientov s akútnou miernou IS alebo so stredným až vysokým rizikom TIA, s anamnézou (netraumatického) intrakraniálneho krvácania.
  - U pacientov s inou ako miernou IS sa má monoterapia klopidogrelom začať až po prvých 7 dňoch príhody.
- *Pacienti s inou ako miernou IS (NIHSS >4)*

Vzhľadom na nedostatok údajov sa použitie duálnej antiagregačnej liečby neodporúča (pozri časť 4.1).

- *Pacienti s nedávnou miernou IS alebo so stredným až vysokým rizikom TIA s indikovaným alebo plánovaným zákrokom*
  Nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by podporovali použitie duálnej antiagregačnej liečby u pacientov, ktorí majú indikovanú liečbu karotidovou endarterektómiou alebo intravaskulárnou trombektómiou, alebo u pacientov s plánovanou trombolytickou alebo antikoagulačnou terapiou. V týchto situáciách sa duálna antiagregačná liečba neodporúča.

Cytochróm P450 2C19 (CYP 2C19)
Farmakogenetika: u pacientov, ktorí sú pomalí CYP2C19 metabolizéri, sa pri odporúčanom dávkovaní klopidogrelu tvorí menej aktívneho metabolitu klopidogrelu a má nižší vplyv na funkciu trombocytov. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

Keďže klopidogrel je metabolizovaný na svoj aktívny metabolit čiastočne prostredníctvom CYP2C19, predpokladá sa, že užívanie liekov, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzýmu, bude viesť k zníženiu hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná.
Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súbežnému používaniu liekov, ktoré silno alebo stredne silno inhibujú CYP 2C19 (zoznam inhibítorov CYP 2C19, pozri časť 4.5, tiež časť 5.2).

Predpokladá sa, že použitie liečiv indukujúcich aktivitu CYP2C19 vedie k zvýšeniu hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu a môže zvýšiť riziko krvácania. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno indukujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.5).

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

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

Porucha funkcie obličiek
Terapeutické skúsenosti s klopidogrelom u pacientov s poškodením funkcie obličiek sú nedostatočné. Týmto pacientom sa preto musí klopidogrel podávať opatrne (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene
Skúsenosti s liečbou pacientov so stredne ťažkým ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu, sú obmedzené. Týmto pacientom sa preto musí klopidogrel podávať opatrne (pozri časť 4.2).

Pomocné látky
Liek sa nemá podávať pacientom so zriedkavými dedičnými poruchami: intoleranciou galaktózy, laponskou deficienciou laktázy alebo s poruchou absorpcie glukózy a galaktózy.

Lecitín
Liek obsahuje lecitín (sójový olej). Ak má pacient hypersenzitivitu na arašidy alebo sóju, tento liek nesmie užívať.

Nádoba na tablety obsahuje vysušovadlo, ktoré sa nesmie prehltnúť.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa
Pacientom, ktorí sú súbežne liečení inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, sa má klopidogrel podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Kyselina acetylosalicylová (ASA)
ASA neovplyvňuje klopidogrelom sprostredkovanú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov, ale klopidogrel zvyšuje účinok ASA na agregáciu trombocytov indukovanú kolagénom. Napriek tomu súčasné podávanie 500 mg ASA dvakrát denne počas jedného dňa nepredĺžilo výrazne čas krvácania spôsobený užívaním klopidogrelu. Existuje možnosť farmakodynamickej interakcie medzi klopidogrelom a kyselinou acetylosalicylovou, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom podávaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). Napriek tomu sa klopidogrel súčasne podával s ASA až počas 1 roka (pozri časť 5.1).

Heparín
V klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch nebola počas užívania klopidogrelu potrebná úprava dávky heparínu a ani klopidogrel neovplyvňoval účinok heparínu na koaguláciu. Súčasné podávanie heparínu s klopidogrelom neovplyvňuje inhibíciu agregácie trombocytov indukovanú klopidogrelom. Existuje možnosť farmakodynamickej interakcie medzi klopidogrelom a heparínom, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom podávaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Trombolytiká
Bezpečnosť súčasného podávania klopidogrelu, trombolytík s fibrínovou špecificitou alebo bez nej a heparínov sa hodnotila u pacientov s akútnym infarktom myokardu. Výskyt klinicky závažného krvácania bol podobný ako pri súčasnom podávaní ASA a trombolytikami a heparínom (pozri časť 4.8).

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs)
V klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch zvýšilo súčasné podávanie klopidogrelu a naproxénu okultné gastrointestinálne krvácanie. Vzhľadom na nedostatok štúdií zaoberajúcich sa interakciami s inými NSAIDs nie je v súčasnosti jasné, či existuje zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania pri všetkých NSAIDs. Z tohto dôvodu sa klopidogrel súčasne s NSAIDs vrátane Cox-2 inhibítorov musí podávať opatrne (pozri časť 4.4).

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

Iné súbežne podávané lieky

Induktory CYP2C19

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

Rifampicín silno indukuje CYP2C19, výsledkom čoho je aj zvýšená hladina aktívneho metabolitu klopidogrelu aj inhibícia trombocytov, ktoré môžu viesť najmä k zvýšenému riziku krvácania. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno indukujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP2C19
Keďže klopidogrel je metabolizovaný na svoj aktívny metabolit čiastočne prostredníctvom CYP2C19, očakáva sa, že užívanie liekov, ktoré inhibujú tento enzým, bude viesť k zníženiu hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súbežnému podávaniu silných alebo stredne silných inhibítorov CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

Medzi lieky, ktoré sú silné a stredne silné inhibítori CYP2C19, patria omeprazol a esomeprazol, fluvoxamín, fluoxetín, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidín, karbamazepín a efavirenz.

Inhibítory protónovej pumpy (PPI)
Podávanie omeprazolu 80 mg denne buď v rovnakom čase ako klopidogrel alebo s 12 hodinovým odstupom znížilo expozíciu aktívneho metabolitu o 45 % (nasycovacia dávka) a o 40 % (udržiavacia dávka). Tento pokles bol spojený so znížením inhibície agregácie trombocytov o 39 % (nasycovacia dávka) a 21 % (udržiavacia dávka). Predpokladá sa, že esomeprazol vykazuje s klopidogrelom rovnakú interakciu.

V observačných aj klinických štúdiách sa zistili nekonzistentné údaje o klinických dôsledkoch tejto farmakokineticko (PK)/farmakodynamickej (PD) interakcie vo vzťahu k závažným kardiovaskulárnym príhodám. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súbežnému použitiu omeprazolu alebo ezomeprazolu (pozri časť 4.4).

U pantoprazolu a lansoprazolu sa pozorovalo menej výrazné zníženie expozície metabolitu. Plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu sa pri súčasnej liečbe pantoprazolom 80 mg jedenkrát denne znížili o 20 % (nasycovacia dávka) a o 14 % (udržiavacia dávka). Toto bolo spojené so znížením priemernej inhibície agregácie trombocytov o 15 % a o 11 %. Tieto výsledky dokazujú, že klopidogrel sa môže podávať súčasne s pantoprazolom.

Neexistuje dôkaz o tom, či iné lieky, ktoré znižujú množstvo žalúdočnej kyseliny alebo antacidá, zasahujú do antiagregačnej aktivity klopidogrelu.

Zvýšená antiretrovírusová terapia (ART): U pacientov s HIV liečených zosilnenou antiretrovírusovou liečbou (ART) je vysoké riziko cievnych príhod.

Významne znížená inhibícia krvných doštičiek bola preukázaná u pacientov s HIV liečených posilnenou ART s ritonavirom alebo kobicistátom. Aj keď klinický význam týchto zistení nie je jasný, vyskytli sa spontánne hlásenia o pacientoch infikovaných HIV liečených posilnenou ART s ritonavirom, u ktorých sa vyskytli re-okluzívne príhody po odstránení obštrukcie alebo ktorí trpeli trombotickými príhodami v súlade s liečebným plánom klopidogrelu. Pri súčasnom použití klopidogrelu a ritonaviru sa môže priemerná inhibícia doštičiek znížiť. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu klopidogrelu s posilnenou ART liečbou.

Iné súbežne podávané lieky
S cieľom zistenia potenciálnej farmakodynamickej a fakmakokinetickej interakcie medzi klopidogrelom a ďalšími sprievodnými liečivami boli vykonané viaceré klinické štúdie, v ktorých nebola zistená žiadna klinicky významná farmakodynamická interakcia pri súčasnom podávaní

klopidogrelu s atenolom, nifedipínom alebo s kombináciou atenololu a nifedipínu. Súbežné podávanie fenobarbitalu alebo estrogénu farmakodynamické vlastnosti klopidogrelu významne neovplyvnilo.

Farmakokinetika digoxínu alebo teofylínu sa pri súbežnom užívaní klopidogrelu nezmenila. Antacidá neovplyvnili absorpciu klopidogrelu.

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

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

Odhliadnuc od uvedených informácií týkajúcich sa špecifických liekových interakcií, štúdie zamerané na interakciu klopidogrelu s niektorými liekmi, ktoré sa bežne podávajú pacientom s aterotrombotickým ochorením, neboli vykonané. U pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, v ktorých súčasne s klopidogrelom užívali rôznorodé liečivá, ako napríklad diuretiká, betablokátory, ACEI, blokátory kalciových kanálov, liečivá na zníženie hladiny cholesterolu, koronárne vazodilatanciá, antidiabetiká (vrátane inzulínu), antiepileptiká a antagonisty GPIIb/IIIa, sa neobjavili klinicky významné nežiaduce interakcie.

Tak ako pri iných perorálnych inhibítoroch P2Y12, súbežné podávanie opioidných agonistov má potenciál spomaliť a znížiť absorpciu klopidogrelu pravdepodobne kvôli spomalenému vyprázdňovaniu žalúdka. Klinický význam nie je známy. Zvážte použitie parenterálneho antiagregačného lieku u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, ktorí vyžadujú súbežné podávanie morfínu alebo iných opioidných agonistov.

Rosuvastatín: preukázalo sa, že klopidogrel po podaní dávky 300 mg zvyšuje expozíciu rosuvastatínu 2-násobne (AUC) a 1,3-násobne (C_{max}) a po opakovanom podávaní dávky 75 mg zvyšuje u pacientov expozíciu rosuvastatínu 1,4-násobne (AUC) bez ovplyvnenia C_{max}.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Vzhľadom na to, že nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o vystavení sa klopidogrelu počas tehotenstva, v rámci bezpečnostných opatrení je vhodnejšie klopidogrel počas gravidity neužívať. Štúdie uskutočnené na zvieratách nedokázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Dojčenie
Nie je známe, či sa klopidogrel vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie klopidogrelu do materského mlieka. Z bezpečnostného hľadiska sa počas liečby klopidogrelom nemá pokračovať v laktácii.

Fertilita
Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv klopidogrelu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klopidogrel má len zanedbateľný alebo žiaden vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Bezpečnosť pri užívaní klopidogrelu bola sledovaná u viac než 44 000 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, vrátane vyše 12 000 pacientov liečených 1 rok alebo viac. Celková tolerancia klopidogrelu 75 mg/deň bola porovnateľná s ASA 325 mg/deň v štúdiách CAPRIE bez ohľadu na vek, pohlavie a rasu. Klinicky významné nežiaduce účinky pozorované v štúdiách CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT a ACTIVE A sú uvedené nižšie. Nežiaduce reakcie boli získané okrem klinických štúdií aj zo spontánnych hlásení.

Najčastejšou hlásenou reakciou v prvom mesiaci liečby v klinických štúdiách a získanou aj z post marketingových skúseností je krvácanie.

V CAPRIE bola incidencia akéhokoľvek krvácania u pacientov liečených klopidogrelom alebo ASA 9,3 %. Výskyt závažných prípadov bol porovnateľný pre klopidogrel aj pre ASA.

V CURE, počas 7 dní po vykonaní koronárneho bypassu pacientom, ktorým bola zastavená liečba klopidogrelom plus ASA viac ako päť dní pred chirurgickým zákrokom, nedošlo k zvýšeniu závažného krvácania. U pacientov, ktorí pokračovali v liečbe v priebehu piatich dní pred vykonaním koronárneho bypassu, pri kombinácii klopidogrel plus ASA, sa počet prípadov závažného krvácania vyskytol v 9,6 % a pri placebe plus ASA v 6,3 %.

V CLARITY bolo celkove zvýšené krvácanie v skupine klopidogrel plus ASA verzus skupina placebo plus ASA. Výskyt závažného krvácania bol podobný medzi skupinami. Toto bolo konzistentné v celých podskupinách pacientov definovaných základnými charakteristikami, typom fibrinolytickej alebo heparínovej liečby.

V COMMIT bola celková miera necerebrálneho závažného krvácania alebo cerebrálneho krvácania nízka a podobná v obidvoch skupinách.

V ACTIVE-A bol výskyt závažného krvácania vyšší v skupine klopidogrel + ASA ako v skupine placebo + ASA (6,7 % oproti 4,3 %). Závažné krvácanie malo prevažne extrakraniálny pôvod v oboch skupinách (5,3 % v skupine klopidogrel + ASA; 3,5 % v skupine placebo + ASA), predovšetkým z gastrointestinálneho traktu (3,5 % oproti 1,8 %). V skupine klopidogrel + ASA bola prevaha intrakraniálneho krvácania v porovnaní so skupinou placebo + ASA (1,4 % oproti 0,8 %). Medzi skupinami sa nezaznamenal štatisticky významný rozdiel vo výskyte fatálneho krvácania (1,1 % v skupine klopidogrel + ASA a 0,7 % v skupine placebo + ASA) a hemoragickej náhlej cievnej mozgovej príhody (0,8 % a 0,6 %, v uvedenom poradí).

V TARDIS mali pacienti s nedávnou ischemickou cievnou mozgovou príhodou, ktorí dostávali intenzívnu protidoštičkovú liečbu tromi liekmi (ASA + klopidogrel + dipyridamol), väčšie krvácanie a krvácanie väčšej závažnosti v porovnaní buď so samotným klopidogrelom, alebo s kombinovanou ASA a dipyridamolom (upravený všeobecný pomer šancí (odds ratio, OR) 2,54, 95% CI 2,05-3,16, p<0,0001).

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte
V nižšie zobrazenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie získané z klinických štúdií alebo zo spontánnych hlásení. Frekvencia ich výskytu je definovaná použitím nasledovných konvencií:
časté (≥1/100 až <1/10);
menej časté (≥1/1000 až <1/100);
zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1000);
veľmi zriedkavé (<1/10 000);
neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi zriedkavé, neznáme***
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia, leukopénia, eozinofília	Neutropénia, aj závažná	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopénia, agranulocytóza, ťažká trombocytopénia, získaná hemofília A, granulocytopénia, anémia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Kounisov syndróm (vazospastická alergická angína / alergický infarkt myokardu) v súvislosti s reakciou z precitlivenosti na klopidogrel*
Poruchy imunitného systému				Sérová choroba, anafylaktoidné reakcie, skrížená hypersenzitivita medzi tienopyridínmi (napr. tiklopidín, prasugrel) (pozri časť 4.4)* inzulínový autoimunitný syndróm, ktorý môže viesť až k závažnej hypoglykémii, hlavne u pacientov s HLA DRA4 podtypom (ktorý sa frekventovanejšie vyskytuje u Japonskej populácie)*
Psychiatrické poruchy				Halucinácie, zmätenosť
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s fatálnym		Poruchy chuti, ageúzia

		koncom), bolesť hlavy, parestézia, závrat		
Poruchy oka		Krvácanie oka (konjuktiválne, okulárne, sietnicové)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy ciev	Hematóm			Závažná hemoragia, hemoragia z pooperačných rán, vaskulitída, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemoragia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída, eozinofilná pneumónia
Poruchy gastointestinálneho traktu	Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia	Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obstipácia, flatulencia	Retroperitoneálne krvácania	Gastrointestinálne a retroperitoneálne krvácanie s fatálnym koncom, pankreatitída, kolitída (vrátane ulceróznej alebo lymfocytickej kolitídy), stomatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest				Akútne zlyhanie pečene, hepatitída, abnormálne hodnoty pečeňových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Modrina	Vyrážka, pruritus, krvácanie kože (purpura)		Bulózna dermatitída (toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, erythema multiforme), akútna generalizovaná exematózna pustulóza (AGEP), angioedém, syndróm liekovej hypersenzitivity,

				lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), erytematózna alebo exfoliatívna vyrážka, urtikária, ekzém, lichen planus
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Gynekomastia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Muskulo-skeletálne krvácanie (hemartróza), artritída, artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria		Glomerulonefritída, zvýšenie kreatinínu v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Krvácanie v mieste vpichu			Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Predĺžený čas krvácania, pokles počtu neutrofilov, pokles počtu trombocytov		

* Údaje týkajúce sa klopidogrelu s frekvenciou výskytu „neznámou“.

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

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po podaní klopidogrelu môže viesť k predĺženiu času krvácania a následne ku komplikáciám z krvácania. Ak sa vyskytnú krvácania, je potrebné zvážiť adekvátnu terapiu.
Nie je známe žiadne antidotum proti farmakologickému účinku klopidogrelu. Ak sa vyžaduje promptná korekcia predĺženého času krvácania, transfúzia trombocytov môže zvrátiť účinok klopidogrelu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiagregančiá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC04.

Mechanizmus účinku

Klopidogrel je prodrug, ktorého jeden metabolit je inhibítorom agregácie trombocytov. Klopidogrel musí byť metabolizovaný enzýmami CYP450, aby vytváral aktívny metabolit, ktorý inhibuje agregáciu trombocytov. Aktívny metabolit klopidogrelu selektívne inhibuje naviazanie adenozín-difosfátu (ADP) na jeho doštičkové receptory $P2Y_{12}$ a následnú ADP-sprostredkovanú aktiváciu glykoproteínového GPIIb/IIIa komplexu, čím inhibuje agregáciu trombocytov. V dôsledku ireverzibilnej väzby sú doštičky po celú dobu svojho prežívania (približne 7-10 dní) inaktívne a normalizácia doštičkových funkcií je viazaná na rýchlosť obnovy populácie trombocytov. Agregácia trombocytov indukovaná inými agonistami ako ADP je tiež inhibovaná blokádou amplifikácie trombocytovej aktivácie uvoľneným ADP.

Pretože aktívny metabolit je vytváraný enzýmami CYP450, z ktorých niektoré sú polymorfné alebo sú inhibované inými liekmi, u nie všetkých pacientov bude agregácia trombocytov dostatočná.

Farmakodynamické účinky

Opakované dávky 75 mg/deň od prvého dňa výrazne podporujú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov s postupným zvyšovaním až po dosiahnutie rovnovážneho stavu medzi tretím a siedmym dňom. V rovnovážnom stave, priemerná hodnota inhibície pozorovaná pri dávke 75 mg/deň bola medzi 40 % a 60 %. V priebehu 5 dní po prerušení liečby sa agregácia trombocytov a čas krvácania zvyčajne postupne vracali na východiskové hodnoty .

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť klopidogrelu boli hodnotené v 7 dvojito-zaslepených štúdiách zahrňujúcich viac ako 100 000 pacientov: v štúdii CAPRIE sa porovnával klopidogrel s ASA a v štúdiách CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT a ACTIVE-A sa klopidogrel porovnával s placebom, obidve liečivá boli podávané v kombinácií s ASA a ďalšou štandardnou liečbou.

Nedávny infarkt myokardu (IM), nedávna náhla cievna mozgová príhoda alebo diagnostikované periférne arteriálne ochorenie

V štúdií CAPRIE bolo zahrnutých 19,185 pacientov s aterotrombózou manifestovanou nedávnym infarktom myokardu (< 35 dní), nedávnou ischemickou náhlou cievnou mozgovou príhodou (medzi 7 dňami a 6 mesiacmi) alebo diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením (PAO). Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidogrel 75 mg/deň alebo ASA 325 mg/deň a boli sledovaní od 1 do 3 rokov. Väčšina pacientov v podskupine po infarkte myokardu užívala ASA počas prvých dní po akútnom infarkte myokardu.

Klopidogrel v porovaní s ASA významne znižoval výskyt nových ischemických príhod (kombinovaný ukazovateľ: infarkt myokardu, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a smrť v dôsledku cievnych príčin). Bolo zaznamenaných 939 príhod v skupine klopidogrelu a 1 020 príhod v skupine ASA (zníženie relatívneho rizika (RRR) 8,7 % [95 % IS: 0,2 až 16,4]; p = 0,045), čo zodpovedá ďalším 10 novovzniknutým ischemickým príhodám, ktorým sa zabránilo u všetkých z 1 000 pacientov liečených počas 2 rokov, [IS: 0 až 20]. Analýza celkovej úmrtnosti ako sekundárny ukazovateľ, neukázala výrazný rozdiel medzi klopidogrelom (5,8 %) a ASA (6,0 %).
Analýzou podskupín kvalifikovaných podľa príhody (infarkt myokardu, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a PAO) sa ukázalo, že prínos je najväčší (štatisticky významný pri p = 0,003) u pacientov zaradených na základe PAO (najmä u tých, ktorí mali v anamnéze infarkt myokardu) (RRR = 23,7 %; IS:8,9 až 36,2) a slabší (štatisticky nevýznamne odlišný od ASA) u pacientov s cievnou mozgovou príhodou (RRR = 7,3 %; IS: -5,7 až 18,7 [p=0,258]). U pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie výhradne na základe nedávno prekonaného infarktu myokardu, bol klopidogrel numericky menej účinný, ale tento rozdiel nebol štatisticky významný od ASA (RRR = -4,0 %; IS: -22,5 až 11,7 [p=0,639]). V podskupine analyzovanej na základe veku bol prínos klopidogrelu u pacientov nad 75 rokov menší ako u pacientov vo veku ≤75 rokov.

Vzhľadom na to, že cieľom štúdie CAPRIE nebolo hodnotiť účinnosť v jednotlivých podskupinách, nie je jasné, či sú rozdiely v znížení relatívneho rizika v podskupinách kvalifikovaných podľa príhody skutočné alebo náhodné.

Akútny koronárny syndróm

Do štúdie CURE bolo zaradených 12 562 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie segmentu ST (nestabilná angína pektoris alebo non-Q infarkt myokardu) a u ktorých sa prejavil v priebehu 24 hodín začiatok záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómy svedčiace o ischémii. Pacienti boli zaradení buď na základe zmien EKG spôsobených novou ischémiou alebo na základe minimálne dvojnásobného vzostupu hodnôt myokardiálnych enzýmov alebo troponínu I alebo T v porovnaní s hornou hranicou referenčného rozpätia. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny s klopidogrelom (nasycovacia dávka 300 mg, po nej 75 mg/deň, n = 6 259) alebo s placebom (n = 6 303), pričom v oboch skupinách sa zároveň podávala ASA (75 – 325 mg jedenkrát denne) a iná štandardná liečba. Dĺžka liečby nepresahovala jeden rok. V CURE sa 823 (6,6 %) pacienti súbežne liečili antagonistami receptorov GPIIb/IIIa. Viac ako 90 % pacientov sa podávali heparíny a relatívna miera krvácania nebola pri podávaní klopidogrelu a placeba významne ovplyvnená sprievodnou liečbou heparínmi.

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako primárne ukazovateľ (kardiovaskulárna – KV – smrť, infarkt myokardu – IM, alebo náhla cievna mozgová príhoda) bol 582 (9,3 %) v skupine s klopidogrelom a 719 (11,4 %) v skupine s placebom. V skupine s klopidogrelom sa dosiahlo 20 % zníženie relatívneho rizika (95 % I: 10 – 28 %, p = 0,00009) – 17 % zníženie relatívneho rizika u pacientov liečených konzervatívnSe, 29 % u pacientov, ktorí podstúpili perkutánnu transluminálnu koronárnu angioplastiku (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) so stentom alebo bez neho a 10 % u pacientov, ktorí podstúpili aorto-koronárne premostenie (coronary artery bypass graft, CABG). Relatívne riziko vzniku nových kardiovaskulárnych príhod (primárny ukazovateľ) sa v štúdii počas intervalu 0 – 1 mesiac znížilo o 22 % (IS: 8,6 – 33,4), počas 1 – 3 mesiacov o 32 % (IS: 12,8 – 46,4), 3 – 6 mesiacov o 4 % (IS: -26,9 – 26,7), 6 – 9 mesiacov o 6 % (IS: -33,5 – 34,3) a 9 – 12 mesiacov o 14 % (IS: -31,6 – 44,2). Prínos pozorovaný v skupine klopidogrel + ASA sa po 3 mesiacoch liečby ďalej nezvyšoval, zatiaľ čo riziko krvácania pretrvávalo (pozri časť 4.4). Užívanie klopidogrelu v CURE sa spájalo s poklesom potreby podávania trombolytickej terapie (RRR = 43,3 %, IS: 24,3 – 57,5 %) a inhibítorov GPIIb/IIIa (RRR = 18,2 %, IS: 6,5 – 28,3 %). Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia), bol v skupine s klopidogrelom 1 035 (16,5 %) a v skupine s placebom 1 187 (18,8 %). V skupine s klopidogrelom sa relatívne riziko znížilo o 14 % (95 % IS: 6 – 21 %, p = 0,0005). Tento prínos sa dosiahol hlavne vďaka štatisticky významnému zníženiu incidencie IM (287 [4,6 %] v skupine s klopidogrelom a 363 [5,8 %] v skupine s placebom. Nepozoroval sa žiadny vplyv na mieru opakovanej hospitalizácie pre nestabilnú angínu pektoris.

Výsledky získané v populáciách s rozdielnymi charakteristikami (napríklad s nestabilnou angínou pektoris alebo non-Q IM, pacienti s nízkym až vysokým rizikom, s diabetom, s potrebou revaskularizácie, rozdielnym vekom, pohlavím atď.) sa zhodovali s výsledkami primárnej analýzy. Najmä údaje z analýzy 2 172 pacientov *post-hoc* (17 % z celkového počtu v štúdii CURE), ktorí sa podrobili zavedeniu stentu (Stent-CURE) ukázali, že klopidogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2 % RRR (zníženie relatívneho rizika) v prospech klopidogrelu pre združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9 % RRR pre druhý združený primárny ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia). Okrem toho, bezpečnostný profil klopidogrelu v tejto podskupine pacientov nevyvolal žiadne zvláštne obavy. Takže výsledky z tejto podskupiny sú v súlade s celkovými výsledkami štúdie.

Prínosy pozorované pri užívaní klopidogrelu boli nezávislé od ďalšej akútnej a dlhodobej kardiovaskulárnej liečby (ako napríklad heparín/LMWH, antagonisty GPIIb/IIIa, lieky znižujúce

hladinu lipidov, betablokátory a inhibítory ACE). Účinnosť klopidogrelu sa pozorovala nezávisle od dávky ASA (75 – 325 mg raz denne).

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

Štúdie CLARITY sa zúčastnilo 3 491 pacientov so začiatkom infarktu myokardu s eleváciou ST do 12 hodín a plánovaných na trombolytickú liečbu. Pacientom sa podával klopidogrel (nasycovacia dávka 300 mg, po nej 75 mg/deň, n = 1 752) alebo placebo (n = 1 739), v obidvoch skupinách v kombinácii s ASA (nasycovacia dávka 150 – 325 mg, po nej 75 – 162 mg/deň), fybrinolytikom a podľa vhodnosti heparínom. Pacienti boli sledovaní 30 dní. Primárny ukazovateľ bol výskyt kombinácie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt na angiograme pred prepustením z nemocnice alebo smrti alebo rekurentného IM pred koronárnou angiografiou. U pacientov, ktorí nepodstúpili angiografiu, bol primárny ukazovateľ smrť alebo rekurentný infarkt myokardu do 8. dňa alebo do prepustenia z nemocnice. Populácia pacientov zahŕňala 19,7 % žien a 29,2 % pacientov ≥ 65 rokov. Celkovo sa 99,7 % pacientov podávali fybrinolytiká (s fibrínovou špecificitou: 68,7 %, bez fibrínovej špecificity: 31,1 %), 89,5 % heparín, 78,7 % betablokátory, 54,7 % inhibítory ACE a 63 % statíny.
Pätnásť percent (15,0 %) pacientov v skupine s klopidogrelom a 21,7 % v skupine s placebom dosiahlo primárny ukazovateľ, čo predstavovalo 6,7 % zníženie absolútneho rizika a 36 % zníženie relatívneho rizika v prospech klopidogrelu (95 % CI: 24,47 %, p < 0,001), ktorý sa spájal hlavne so znížením výskytu okludovaných artérií spôsobujúcich infarkt. Prínos bol konzistentný vo všetkých vopred definovaných podskupinách, vrátane veku a pohlavia pacientov, lokalizácie infarktu, typu použitého fybrinolytika alebo heparínu.

Analýza podskupiny CLARITY PCI zahŕňala 1 863 pacientov so STEMI podstupujúcich PCI. Pacienti, ktorí dostávali nasycovaciu dávku (loading dose, LD) klopidogrelu 300 mg (n=933), mali významné zníženie výskytu kardiovaskulárnej smrti, IM alebo cievnej mozgovej príhody po PCI v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (n=930) (3,6 % s klopidogrelom pred liečbou oproti 6,2 % s placebom, OR: 0,54; 95 % CI: 0,35-0,85; p=0,008). Pacienti, ktorí dostávali LD klopidogrelu 300 mg, mali počas 30 dní po PCI významné zníženie výskytu kardiovaskulárnych úmrtí, IM alebo cievnej mozgovej príhody v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali placebo (7,5 % s klopidogrelom pred liečbou oproti 12,0 % s placebom, OR: 0,59; 95 % CI: 0,43-0,81; p=0,001). Tento zložený koncový ukazovateľ pri hodnotení celkovej populácie štúdie CLARITY však nebol štatisticky významný ako sekundárny koncový ukazovateľ. Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel vo výskyte veľkého alebo menšieho krvácania medzi oboma liečbami (2,0 % s klopidogrelom pred liečbou oproti 1,9 % s placebom, p > 0,99). Nálezy tejto analýzy podporujú skoré použitie nasycovacej dávky klopidogrelu pri STEMI a stratégiu rutinnej liečby klopidogrelom u pacientov pred podstúpením PCI.

Štúdie COMMIT s faktoriálnym dizajnom 2 x 2 sa zúčastnilo 45 852 pacientov so začiatkom príznakov suspektného IM do 24 hodín s abnormalitami ECG podporujúcimi tento stav (napr. elevácia ST, depresia ST alebo blokáda ľavého ramienka). Pacienti užívali klopidogrel (75 mg/deň, n = 22 961) alebo placebo (n = 22 891) v kombinácii s ASA (162 mg/deň) počas 28 dní alebo do prepustenia z nemocnice. Združenými primárnymi ukazovateľmi boli: smrť z akejkoľvek príčiny a prvý výskyt opakovaného infarktu, náhla cievna mozgová príhoda alebo smrť. Populácia zahŕňala 27,8 % žien, 58,4 % pacientov ≥ 60 rokov (26 % ≥ 70 rokov) a 54,5 % pacientov, ktorým sa podávali fibrinolytiká.

Klopidogrel významne znižoval relatívne riziko výskytu smrti z akejkoľvek príčiny o 7 % (p = 0,029) a relatívne riziko výskytu kombinácie opakovaného infarktu, náhlej cievnej mozgovej príhody alebo smrti o 9 % (p = 0,002), čo predstavuje absolútny pokles 0,5 % a 0,9 % v uvedenom poradí. Tento prínos bol konzistentný, čo sa týka veku, pohlavia, podávania/nepodávania fibrinolytík a bol pozorovaný už do 24 hodín.

Nasycovacia dávka 600 mg klopidogrelu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom

podstupujúcich PCI

CURRENT-OASIS-7 (Optimálna dávka klopidogrelu a Aspirínu na zníženie opakujúcich sa udalostí, Siedma organizácia na hodnotenie stratégií pri ischemických syndrómoch)
Toto randomizované faktorové klinické skúšanie zahŕňalo 25 086 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (acute coronary syndrome, ACS) určeným na včasný PCI. Pacienti boli náhodne priradení buď k dvojitej dávke (600 mg v 1. deň, potom 150 mg v 2. – 7. deň, potom 75 mg denne) oproti štandardnej dávke (300 mg v 1. deň, potom 75 mg denne) klopidogrelu a vysokej dávke (300–325 mg denne) oproti nízkej dávke (75–100 mg denne) ASA. 24 835 zaradených pacientov s ACS podstúpilo koronárnu angiografiu a 17 263 dostalo PCI. U 17 263 pacientov liečených PCI v porovnaní so štandardnou dávkou, dvojitá dávka klopidogrelu znížila mieru primárneho koncového ukazovateľa (3,9 % oproti 4,5 % upravená miera rizika (hazard ratio, HR = 0,86, 95 % CI 0,74 – 0,99, p = 0,039) a významne znížila trombózu stentu (1,6 % oproti 2,3 %, HR: 0,68; 95 % CI: 0,55 0,85; p = 0,001). Veľké krvácanie bolo častejšie pri dvojnásobnej dávke ako pri štandardnej dávke klopidogrelu (1,6 % oproti 1,1 %, HR = 1,41, 95 % CI 1,09 - 1,83, p = 0,009). V tomto klinickom skúšaní nasycovacia dávka 600 mg klopidogrelu preukázala konzistentnú účinnosť u pacientov vo veku ≥ 75 rokov a u pacientov vo veku < 75 rokov.

ARMYDA-6 MI (Antiagregačná liečba na zníženie poškodenia myokardu počas angioplastiky - infarkt myokardu)
Toto randomizované, prospektívne, medzinárodné, multicentrické klinické skúšanie hodnotilo liečbu LD 600 mg klopidogrelu oproti LD 300 mg klopidogrelu pri urgentnom PCI pri STEMI. Pacienti dostávali pred PCI LD 600 mg klopidogrelu (n=103) alebo LD 300 mg klopidogrelu (n=98), potom odo dňa po PCI až do 1 roka mali predpísanú dávku 75 mg/deň. Pacienti, ktorí dostávali LD 600 mg klopidogrelu, mali významne zníženú veľkosť infarktu v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali LD 300 mg. Pri LD 600 mg po PCI bola trombolýza v prietoku MI < 3 stupňa menej častá (5,8 % oproti 16,3 %, p=0,031), pri prepustení mali zlepšenie LVEF (52,1 ± 9,5 % oproti 48,8 ± 11,3 %, p=0,026) a vyskytlo sa menej 30-dňových závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (5,8 % oproti 15 %, p=0,049). Nepozorovalo sa žiadne zvýšenie krvácania alebo komplikácií v mieste vstupu (sekundárne koncové ukazovatele na 30. deň).

HORIZONS-AMI (Harmonizácia výsledkov s revaskularizáciou a stentmi pri akútnom infarkte myokardu)
Táto post-hoc analýza klinického skúšania sa vykonala s cieľom vyhodnotiť, či LD 600 mg klopidogrelu poskytuje rýchlejšiu a väčšiu inhibíciu aktivácie krvných doštičiek. Analýza skúmala vplyv LD 600 mg v porovnaní s 300 mg na 30-dňové klinické výsledky u 3 311 pacientov z hlavného klinického skúšania (n=1 153; skupina LD 300 mg; n=2 158; skupina LD 600 mg) pred katetrizáciou srdca, po ktorej nasledovala dávka 75 mg/deň počas ≥ 6 mesiacov po prepustení. Výsledky preukázali významne nižšiu 30-dňovú neupravenú mieru úmrtnosti (1,9 % oproti 3,1 %, p=0,03), opakujúceho sa infarktu (1,3 % oproti 2,3 %, p=0,02) a definitívnej alebo pravdepodobnej trombózy stentu (1,7 % oproti 2,8 %, p=0,04) po LD 600 mg bez vyššej miery krvácania. Podľa analýzy viacerých premenných bola LD 600 mg nezávislým prediktorom nižších mier 30-dňových závažných nežiaducich srdcových udalostí (HR: 0,72 [95 % CI: 0,53–0,98], p=0,04). Miera veľkého krvácania (nesúvisiaca s CABG) bola 6,1 % v skupine s LD 600 mg a 9,4 % v skupine s LD 300 mg (p=0,0005). Miera menšieho krvácania bola 11,3 % v skupine s LD 600 mg a 13,8 % v skupine s LD 300 mg (p=0,03).

Dlhodobá liečba (12 mesiacov) klopidogrelom u pacientov so STEMI po PCI

CREDO (klopidogrel na zníženie nežiaducich udalostí počas pozorovania)
Toto randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie sa vykonalo v Spojených štátoch a v Kanade na hodnotenie prínosu dlhodobej liečby (12-mesačnej) klopidogrelom po PCI. 2 116 pacientov bolo randomizovaných na podávanie LD 300 mg klopidogrelu (n=1 053) alebo placeba (n=1 063) 3 až 24 hodín pred PCI. Všetci pacienti dostali aj 325 mg Aspirínu. Potom v oboch skupinách všetci pacienti dostávali klopidogrel v dávke 75 mg/deň do 28. dňa. Od 29. dňa do

12. mesiacov dostávali pacienti v skupine s klopidogrelom dávku 75 mg/deň klopidogrelu a v kontrolnej skupine dostávali placebo. Obe skupiny dostávali ASA počas celej štúdie (81 až 325 mg/deň). Po 1 roku sa po klopidogrele pozorovalo významné zníženie kombinovaného rizika úmrtia, IM alebo cievnej mozgovej príhody (26,9 % relatívne zníženie, 95 % CI: 3,9 % – 44,4 %; p=0,02; absolútne zníženie 3 %) v porovnaní s placebom. Po 1 roku sa nepozorovalo žiadne významné zvýšenie miery závažného krvácania (8,8 % po klopidogrele oproti 6,7 % po placebe, p=0,07) alebo menšieho krvácania (5,3 % po klopidogrele oproti 5,6 % po placebe, p=0,84). Hlavným nálezom tejto štúdie je, že pokračovanie liečby klopidogrelom a ASA minimálne 1 rok vedie k štatisticky a klinicky významnému zníženiu veľkých trombotických udalostí.

EXCELLENT (Účinnosť Xience/Promus verzus Cypher na zníženie neskorých strát po stentovaní)
Toto prospektívne, otvorené, randomizované klinické skúšanie sa vykonalo v Kórei na hodnotenie, či 6-mesačná duálna antiagregačná liečba (dual antiplatelet therapy, DAPT) bude noninferiórna oproti 12-mesačnej DAPT po implantácii stentov uvoľňujúcich liečivo. Štúdia zahŕňala 1 443 pacientov podstupujúcich implantáciu, ktorí boli randomizovaní na 6-mesačný DAPT (ASA 100–200 mg/deň plus klopidogrel 75 mg/deň počas 6 mesiacov a potom samotná ASA až do 12 mesiacov) alebo 12-mesačný DAPT (ASA 100–200 mg/deň plus klopidogrel 75 mg/deň počas 12 mesiacov). Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel vo výskyte zlyhania cieľových ciev (kompozit srdcovej smrti, IM alebo revaskularizácie cieľovej cievy), čo bol primárny koncový ukazovateľ medzi 6-mesačnými a 12-mesačnými skupinami DAPT (HR: 1,14; 95 % CI: 0,70 1,86 p=0,60). Štúdia tiež nepreukázala žiadny významný rozdiel v bezpečnostnom koncovom ukazovateli (kompozit smrti, MI, cievnej mozgovej príhody, trombózy stentu alebo veľkého krvácania TIMI) medzi 6- a 12-mesiacmi v skupinách DAPT (HR: 1,15; 95 % CI: 0,64-2,06; p=0,64). Hlavným nálezom tejto štúdie bolo, že 6-mesačný DAPT bol noninferiórny oproti 12-mesačnému DAPT v riziku zlyhania cieľovej cievy.
Deeskalácia $P2Y_{12}$ inhibičných látok pri akútnom koronárnom syndróme
Prechod z účinnejšieho inhibítora receptora $P2Y_{12}$ na klopidogrel v kombinácii s aspirínom, po akútnej fáze ACS bol vyhodnotený v dvoch randomizovaných štúdiách sponzorovaných skúšajúcimi (investigator-sponsored studies, ISS) – TOPIC a TROPICAL-ACS – s údajmi o klinických výsledkoch.
Klinický prínos sprostredkovaný účinnejšími $P2Y_{12}$ inhibítormi, tikagrelor a prasugrel, v ich pivotných štúdiách je spojený s významným poklesom opakujúcich sa ischemických príhod (vrátane akútnej a subakútnej trombózy stentu (ST), infarktu myokardu (MI) a urgentnej revaskularizácie). Aj keď pozitívny efekt na ischémiu bol konzistentný počas celého roka, vyšší pokles opakujúcej sa ischémie po ACS bol zaznamenaný počas počiatočných dní od začiatku liečby. Naopak, *post hoc* analýzy ukázali štatisticky významný nárast rizika krvácania u účinnejších $P2Y_{12}$ inhibítorov, ktoré sa prevažne vyskytuje počas udržiavacej fázy, po prvom mesiaci po ACS. TOPIC a TROPICAL-ACS boli navrhnuté tak, aby skúmali ako zmierniť krvácavé príhody pri zachovaní účinnosti.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)*
Táto randomizovaná otvorená štúdia zahŕňala pacientov s ACS vyžadujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI). Pacientom, ktorí užívali aspirín a účinnejší $P2Y_{12}$ blokátor bez vedľajších účinkov, bola po jednom mesiaci zmenená liečba na fixnú dávku aspirínu a klopidogrelu (deeskalovaná duálna antitrombocytárna liečba/de-escalated dual antiplatelet therapy (DAPT)) alebo pokračovali v ich doterajšej liečbe (nezmenená DAPT).

Celkovo bolo analyzovaných 645 zo 646 pacientov s eleváciou ST-segmentu (STEMI) alebo s infarktom myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) alebo nestabilnou angínou pektoris (deeskalovaná DAPT (n=322), nezmenená DAPT (n=323)). Po roku bola vykonaná follow up štúdia u 316 pacientov (98,1%) deeskalovanej DAPT skupiny a 318 pacientov (98,5%) u nezmenenej DAPT skupiny. Medián vo follow up štúdii pre obe skupiny bol 359 dní. Charakteristiky študovanej kohorty boli podobné u oboch skupín.

Primárny ukazovateľ, zložený z kardiovaskulárnej smrti, mŕtvice, urgentnej revaskularizácie a BARC (Bleeding Academic Research Consortium) krvácania ≥ 2 sa vyskytol po prvom roku po ACS u 43 pacientov (13,4%) v deeskalovanej DAPT skupine a u 85 pacientov (26,3%) v nezmenenej

DAPT skupine (p < 0,01). Tento štatisticky významný rozdiel bol spôsobený hlavne menším počtom prípadov krvácania, bez rozdielu v ischemických ukazovateľoch (p=0,36), zatiaľ čo BARC ≥ 2 krvácanie sa vyskytlo menej frekventovane v deeskalovanej DAPT skupine (4,0%) v porovnaní s 14,9% v nezmenenej DAPT skupine (p < 0,01).Krvácavé príhody, definované ako všetky BARC sa vyskytli u 30 pacientov (9,3%) v deeskalovanej DAPT skupine a u 76 pacientov (23,5%) v nezmenenej DAPT skupine (p < 0,01).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes)*
Táto randomizovaná otvorená štúdia zahŕňala 2 610 biomarker pozitívnych ACS pacientov po úspešnej PCI. Pacienti boli náhodne rozdelení k podávaniu buď prasugrelu 5 alebo 10 mg/d (Dni 0 - 14) (n=1306) alebo prasugrelu 5 alebo 10 mg/d (Dni 0 - 7) a následne boli deeskalovaní na klopidogrel 75 mg/d (Dni 8 - 14) (n=1304), v kombinácii s ASA (< 100 mg/deň). Na 14. deň bola testovaná funkcia trombocytov (platelet function testing (PFT)). Pacienti užívajúci iba prasugrel pokračovali v užívaní tohto lieku po dobu 11,5 mesiaca.

Deeskalovaní pacienti podstúpili test vysokej doštičkovej reaktivity (high platelet reactivity (HPR)). Ak bol HPR ≥ 46 jednotiek, pacienti boli eskalovaní späť na prasugrel 5 alebo 10 mg/d po dobu 11,5 mesiaca. Ak bol HPR < 46 jednotiek, pacienti pokračovali v liečbe klopidogrelom 75 mg/d po dobu 11,5 mesiaca. Teda, usmernené deeskalované rameno obsahovalo pacientov, ktorí užívali buď prasugrel (40%) alebo klopidogrel (60%). Všetci pacienti pokračovali s užívaním aspirínu a boli pozorovaní po dobu jedného roku.

Primárny ukazovateľ (kombinovaný výskyt CV smrti, MI, mŕtvice a BARC krvácanie stupňa ≥ 2 po 12 mesiacoch) preukázal neinferioritu. Deväťdesiatpäť pacientov (7%) v usmernenej deeskalovanej skupine a 118 pacientov (9%) v kontrolnej skupine (p neinferiority = 0,0004) mali príhodu. Usmernená deeskalácia nespôsobila nárast kombinovaného rizika ischemických príhod (2,5% v deeskalovanej skupine vs 3,2% v kontrolnej skupine, p neinferiority = 0,0115), ani v prípade kľúčového sekundárneho ukazovateľa BARC krvácania ≥ 2 ((5%) u deeskalovanej skupiny vs 6% v kontrolnej skupine (p=0,23)). Kumulatívny výskyt všetkých príhod s krvácaním (BARC trieda 1 až 5) bola 9% (114 príhod) v usmernenej deeskalovanej skupine versus 11% (137 príhod) v kontrolnej skupine (p=0,14).
Duálna antiagregačná liečba (DAPT) pri akútnej miernej IS alebo stredne až vysoko rizikovom TIA

DAPT v kombinácii s klopidogrelom a ASA ako preventívna liečba náhlej cievnej mozgovej príhody po akútnej miernej IS alebo stredne až vysoko rizikovom TIA sa hodnotila v dvoch randomizovaných štúdiách sponzorovaných skúšajúcim (ISS) – CHANCE a POINT – s výslednými údajmi o klinickej bezpečnosti a účinnosti.

CHANCE (Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events) Táto randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, placebom kontrolovaná klinická štúdia zahŕňala 5 170 čínskych pacientov s akútnym TIA (ABCD2 skóre ≥4) alebo s akútnou miernou náhlou cievnou mozgovou príhodou (NIHSS≤3). Pacienti v oboch skupinách dostávali v 1. deň nezaslepenú ASA (v dávke v rozmedzí od 75 do 300 mg, podľa uváženia ošetrujúceho lekára). Pacienti náhodne zaradení do skupiny klopidogrel – ASA dostávali nasycovaciu dávku 300 mg klopidogrelu v 1. deň, po ktorej nasledovala dávka 75 mg klopidogrelu denne od 2. až do 90. dňa a ASA v dávke 75 mg denne od 2. až do 21. dňa. Pacienti náhodne zaradení do skupiny s ASA dostávali placebo verziu klopidogrelu od 1. až do 90. dňa a ASA v dávke 75 mg denne od 2. až do 90. dňa.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola akákoľvek nová náhla cievna mozgová príhoda (ischemická alebo hemoragická) počas prvých 90 dní po akútnej miernej IS alebo vysoko rizikovom TIA. V skupine klopidogrel – ASA sa vyskytla u 212 pacientov (8,2%) v porovnaní s 303 pacientmi (11,7%) v skupine s ASA (miera rizika [hazard ratio, HR], 0,68; 95% interval spoľahlivosti [confidence interval, CI], 0,57 až 0,81; P<0,001). IS sa vyskytla u 204 pacientov (7,9%) v skupine klopidogrel – ASA v porovnaní s 295 (11,4%) v skupine s ASA (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 až 0,81;

P<0,001). Hemoragická náhla cievna mozgová príhoda sa vyskytla u 8 pacientov v každej z dvoch skupín štúdie (0,3% z každej skupiny). Mierne alebo závažné krvácanie sa vyskytlo u siedmych pacientov (0,3%) v skupine klopidogrel – ASA a u ôsmych (0,3%) v skupine s ASA (P = 0,73). Miera výskytu akýchkoľvek príhod s krvácaním bola 2,3% v skupine klopidogrel – ASA v porovnaní s 1,6% v skupine s ASA (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 až 2,10; P = 0,09).

POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)
Táto randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, placebom kontrolovaná klinická štúdia zahŕňala 4 881 medzinárodných pacientov s akútnym TIA (ABCD2 skóre ≥4) alebo s miernu náhlou cievnou mozgovou príhodou (NIHSS ≤3). Všetci pacienti v obidvoch skupinách dostávali nezaslepenú ASA v 1. až 90. deň (50-325 mg v závislosti od rozhodnutia ošetrujúceho lekára). Pacienti náhodne zaradení do skupiny s klopidogrelom dostali nasycovaciu dávku 600 mg klopidogrelu v 1. deň, po ktorej nasledovalo 75 mg klopidogrelu denne od 2. až do 90. dňa. Pacienti náhodne zaradení do placebo skupiny dostávali placebo klopidogrelu od 1. až do 90. dňa.

Primárny ukazovateľ účinnosti pozostával z veľkých ischemických príhod (IS, IM alebo úmrtie na ischemickú cievnu príhodu) v 90. deň. Vyskytli sa u 121 pacientov (5,0%) užívajúcich klopidogrel plus ASA v porovnaní so 160 pacientmi (6,5%) užívajúcimi ASA samostatne (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 až 0,95; P = 0,02). Sekundárny ukazovateľ IS sa vyskytol u 112 pacientov (4,6%), ktorí užívali klopidogrel plus ASA v porovnaní so 155 pacientmi (6,3%) užívajúcimi ASA samostatne (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 až 0,92; P = 0,01). Primárny ukazovateľ bezpečnosti veľkého krvácania sa objavil u 23 z 2 432 pacientov (0,9%) užívajúcich klopidogrel plus ASA a u 10 pacientov z 2 449 (0,4%) užívajúcich ASA samostatne (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 až 4,87; P = 0,02). Slabé krvácanie sa objavilo u 40 pacientov (1,6%) užívajúcich klopidogrel plus ASA a u 13 (0,5%) užívajúcich ASA samostatne (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 až 5,83; P = 0,001).

Analýza časového priebehu štúdií CHANCE a POINT
Pokiaľ ide o účinnosť, pokračovanie v DAPT dlhšie ako 21 dní neprinieslo žiadny prínos. Urobilo sa rozloženie časového priebehu veľkých ischemických príhod a veľkých krvácaní podľa zaradenia do liečebnej skupiny za účelom analýzy vplyvu krátkodobého časového priebehu DAPT.

Tabuľka 1- Rozloženie časového priebehu veľkých ischemických príhod a veľkých krvácaní podľa zaradenia do liečebnej skupiny v štúdii CHANCE a POINT

		Počet príhod			
Ukazovatele v CHANCE a POINT	Zaradenie do liečebnej skupiny	Celkovo	1. týždeň	2. týždeň	3.týždeň
Veľké ischemické príhody	ASA (n=5 035)	458	330	36	21
	KLP+ASA(n=5 016)	328	217	30	14
	Rozdiel	130	113	6	7
Veľké krvácanie	ASA (n=5 035)	18	4	2	1
	KLP+ASA(n=5 016)	30	10	4	2
	Rozdiel	-12	-6	-2	-1

Atriálna fibrilácia

Štúdie ACTIVE-W a ACTIVE-A, samostatné štúdie programu ACTIVE, zahŕňali pacientov s atriálnou fibriláciou (AF), ktorí mali minimálne jeden rizikový faktor pre cievnu príhodu. Lekári zaradili pacientov na základe vstupných kritérií do štúdie ACTIVE-W, ak boli kandidátmi na liečbu antagonistami vitamínu K (VKA) (ako napr. warfarín). Do štúdie ACTIVE-A boli zaradení pacienti, ktorí nemohli dostať liečbu VKA, pretože neboli schopní alebo ochotní prijať liečbu.

Štúdia ACTIVE-W preukázala, že antikoagulačná liečba s antagonistami vitamínu K bola účinnejšia ako podávanie klopidogrelu a ASA.

Štúdia ACTIVE-A (N = 7 554) bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá porovnávala klopidogrel 75 mg/deň + ASA (N = 3 772) s placebom + ASA (N = 3 782). Odporúčaná dávka ASA bola 75 až 100 mg/deň. Pacienti boli liečení po dobu 5 rokov.

Pacienti randomizovaní v programe ACTIVE mali dokumentovanú AF, t.j. buď permanentnú AF alebo najmenej 2 epizódy intermitentnej AF za posledných 6 mesiacov a mali minimálne jeden z nasledujúcich rizikových faktorov: vek ≥ 75 rokov alebo vek 55 až 74 rokov a buď diabetes mellitus vyžadujúci liečbu alebo dokumentovaný predchádzajúci IM alebo dokumentovanú ischemickú chorobu srdca; liečbu systémovej hypertenzie, predchádzajúcu náhlu cievnu mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak (TIA) alebo necerebrálnu systémovú embóliu, dysfunkciu ľavej komory s ejekčnou frakciou < 45 %; dokumentované poruchy periférnych ciev. Priemerná hodnota $CHADS_2$ bola 2,0 (rozpätie 0-6).

Hlavné vylučovacie kritéria boli dokumentovaná vredová choroba počas posledných 6 mesiacov, predchádzajúca intracerebrálna hemorágia, signifikantná trombocytopénia (počet trombocytov < 50 x 10_9/l); požiadavka na klopidogrel alebo perorálne antikoagulanciá (OAC); alebo neznášanlivosť niektorej z týchto dvoch látok. Sedemdesiattri percent (73 %) pacientov zaradených do štúdie ACTIVE-A nemohlo užívať VKA vzhľadom na hodnotenie lekára, pre neschopnosť spĺňať INR (International Normalised Ratio) monitoring, predispozíciu k pádu alebo zraneniu hlavy alebo mali špecifické riziko krvácania; v 26 % prípadov bolo rozhodnutie lekára založené na pacientovej neochote užívať VKA.

41,8 % pacientov tvorili ženy. Priemerný vek bol 71 rokov, 41,6 % pacientov malo ≥ 75 rokov. Celkovo 23 % pacientov užívalo antiarytmiká, 52,1 % beta-blokátory, 54,6 % ACE inhibítory a 25,4 % statíny.

Počet pacientov, ktorí dosiahli primárny koncový ukazovateľ (čas do prvej náhlej cievnej mozgovej príhody, infarktu myokardu, necerebrálnej systémovej embólie alebo vaskulárnej smrti), bol 832 (22,1 %) v skupine liečenej klopidogrelom + ASA a 924 (24,4 %) v skupine placebo + ASA (relatívne zníženie rizika o 11,1 %, 95 % CI 2,4 % až 19,1 %; p=0,013), a to predovšetkým vzhľadom na výrazné zníženie výskytu náhlej cievnej mozgovej príhody. Náhla cievna mozgová príhoda sa vyskytla u 296 (7,8 %) pacientov užívajúcich klopidogrel + ASA a u 408 (10,8 %) pacientov užívajúcich placebo + ASA (relatívne zníženie rizika, 28,4 %; 95 % Cl, 16,8 % až 38,3 %; p=0,00001).

Pediatrická populácia

V štúdii, v ktorej sa postupne zvyšovala dávka, sa u 86 novorodencov alebo dojčiat vo veku do 24 mesiacov s rizikom trombózy (PICOLO) hodnotil klopidogrel v stúpajúcich dávkach 0,01; 0,1 a 0,2 mg/kg u novorodencov a dojčiat a 0,15 mg/kg iba u novorodencov. Pri dávke 0,2 mg/kg sa dosiahlo priemerné percento inhibície 49,3 % (5 µM ADP-indukovanej agregácie trombocytov), ktoré bolo porovnateľné s dospelými užívajúcimi clopidogrel 75 mg/deň.
V randomizovanej, dvojito-zaslepenej, paralelnej štúdii (CLARINET) sa 906 pediatrických pacientov (novorodencov a dojčiat) s cyanotickou vrodenou srdcovou chybou zmiernenou systémovo-pľúcnym arteriálnym skratom (BT shuntom) randomizovalo na pacientov užívajúcich 0,2 mg/kg klopidogrelu (n=467) alebo placebo (m=439) súčasne so sprievodnou základnou liečbou až do operácie druhej fázy. Priemerná doba medzi chirurgickým vytvorením shuntu a prvým podaním lieku bola 20 dní. Približne 88 % pacientov užívalo súčasne kyselinu acetylsalicylovú ASA (v rozmedzí od 1 do 23 mg/kg/deň). Medzi skupinami sa nezaznamenal významný rozdiel, pokiaľ ide o kompozitný primárny koncový ukazovateľ smrti, trombózy shuntu alebo kardiologickou intervenciou pred 120 dňom života po udalosti považovanej za trombotickú príhodu (89 [19,1 %] zo skupiny užívajúcej klopidogrel a 90 [20,5%] zo skupiny užívajúcej placebo) (pozri časť 4.2). Najčastejšie hlásený nežiaduci účinok v skupine s klopidogrelom aj placebom bolo krvácanie; avšak výrazný rozdiel v miere krvácania sa

medzi skupinami nezaznamenal. V nasledujúcom sledovaní dlhodobej bezpečnosti tejto štúdie dostalo 26 pacientov so shuntom klopidogrel vo veku jedného roku až do veku 18 mesiacov. Počas tohto dlhodobého sledovania nevznikli žiadne nové bezpečnostné obavy.

Štúdie CLARINET a PICOLO sa vykonali s použitím zarobeného roztoku klopidogrelu. V štúdii relatívnej biologickej dostupnosti u dospelých preukázal zarobený roztok klopidogrelu podobný rozsah a mierne vyššiu rýchlosť vstrebávania hlavného cirkulujúceho (neaktívneho) metabolitu v porovnaní so zaregistrovanou tabletou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Klopidogrel sa po jednotlivej a opakovanej perorálnej dávke 75 mg za deň rýchlo absorbuje. Priemerné maximálne plazmatické hladiny nezmeneného klopidogrelu (približne 2,2 – 2,5 ng/ml po jednorazovej perorálnej dávke 75 mg) sa dosahujú približne 48 minút po podaní. Vzhľadom na vylučovanie metabolitov klopidogrelu močom absorpcia je najmenej 50 %.

Distribúcia
Klopidogrel a jeho hlavný cirkulujúci (neaktívny) metabolit sa *in vitro* reverzibilne viažu na plazmatické proteíny (98 %, resp. 94 %). Väzba je *in vitro* v širokom koncentračnom rozsahu nesaturovateľná.
Biotransformácia
Klopidogrel sa extenzívne metabolizuje v pečeni. *In vitro* a *in vivo* je klopidogrel metabolizovaný v dvoch hlavných metabolických cestách: jedna je sprostredkovaná esterázami a vedie k hydrolýze na inaktívne deriváty kyseliny karboxylovej (85 % cirkulujúcich metabolitov) a druhá je sprostredkovaná viacerými izoenzýmami cytochrómu P450. Klopidogrel sa najprv metabolizuje na intermediárny metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následným metabolizmom 2-oxo-klopidogrelu vzniká aktívny metabolit, tiolový derivát klopidogrelu. Aktívny metabolit je tvorený prevažne pomocou CYP2C19, s účasťou niekoľkých ďalších enzýmov CYP, vrátane CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4.Aktívny tiolový metabolit, ktorý bol izolovaný *in vitro*, sa rýchlo a ireverzibilne viaže na receptory krvných doštičiek, čím inhibuje agregáciu trombocytov.

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

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

Farmakogenetika
Pri tvorbe tak aktívneho metabolitu ako aj intermediárneho metabolitu 2-oxo-klopidogrelu sa vyžaduje CYP2C19. Farmakokinetika aktívneho metabolitu klopidogrelu a antiagregačný efekt, hodnotený *ex vivo* pomocou merania agregácie krvných doštičiek, sa líšia podľa genotypu CYP2C19.

Alela CYP2C19*1 zodpovedá plne funkčnému metabolizmu, zatiaľ čo alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 sú nefunkčné. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 tvoria väčšinu aliel so zredukovanou funkciou u pomalých metabolizérov kaukazskej rasy (85 %) a ázijskej rasy (99 %). K ďalším alelám, ktoré sa spájajú so zníženým alebo žiadnym metabolizmom patria menej časté CYP2C19*4, *5, *6, *7, a *8. Pomalý metabolizér vlastní dva typy aliel so zníženou funkciou ako je uvedené vyššie. Publikované frekvencie pre genotypy pomalých CYP2C19 metabolizérov sú približne 2 % pre kaukazskú rasu, 4 % pre čiernu rasu a 14 % pre žltú rasu. K dispozícii sú testy, ktoré

slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

V skríženej („crossover“) klinickej štúdii sa hodnotila farmakokinetická a antiagregačná odpoveď u 40 zdravých dobrovoľníkov, rozdelených do 4 skupín po 10 dobrovoľníkov podľa CYP2C19 metabolizmu (ultrarýchly, extenzívny, intermediálny a pomalý), ktorým sa podával klopidogrel 300 mg ako úvodná dávka, následne 75 mg/deň a 600 mg ako úvodná dávka, následne 150 mg/deň počas 5 dní (ustálený stav). Žiadne významné rozdiely neboli zaznamenané v expozícii aktívnemu metabolitu a priemernej inhibícii krvného zrážania (mean inhibition of platelet aggregation - IPA) medzi ultrarýchlymi, extenzívnymi a intermediálnymi metabolizérmi. Expozícia aktívnemu metabolitu klopigodrelu sa znížila o 63-71 % u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi. Po dávkovacom režime 300 mg/75 mg sa u pomalých metabolizérov s priemernou IPA (5 µM ADP) znížila antiagregačná odpoveď na 24 % (24 hodín) a na 37 % (piaty deň) v porovnaní s IPA u extenzívnych metabolizérov na 39 % (24 hodín) a na 58 % (piaty deň) a u intermediálnych metabolizérov na 37 % (24 hodín) a na 60 % (piaty deň). Pri dávkovacom režime 600 mg/150 mg bola u pomalých metabolizérov expozícia aktívnemu metabolitu vyššia ako pri dávkovacom režime 300 mg/75 mg. Okrem toho, IPA bola 32 % (24 hodín) a 61 % (piaty deň), čo je vyššie ako u pomalých metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg a bola podobná ako u ostatných skupín CYP2C19 metabolizérov s dávkovacím režimom 300 mg/75 mg. Vhodný dávkovací režim pre túto populáciu pacientov zatiaľ nebol potvrdený výsledkami klinických štúdií.

V súlade s vyššie uvedenými výsledkami, v metaanalýze zahrňujúcej 6 štúdií s 335 pacientmi liečenými klopidogrelom v ustálenom stave, sa preukázalo, že expozícia aktívnemu metabolitu sa znížila o 28 % u intermediálnych metabolizérov a o 72 % u pomalých metabolizérov, zatiaľ čo sa inhibícia krvného zrážania (5 µM ADP) znížila s rozdielmi 5,9 % a 21,4 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi.

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

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

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

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

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

Osobitné populácie pacientov

U týchto osobitných populácií pacientov nie je známa farmakokinetika aktívneho metabolitu klopidogrelu.

Porucha funkcie obličiek
Po opakovaných dávkach klopidogrelu 75 mg/deň u pacientov s vážnymi ochoreniami obličiek (klírens kreatinínu od 5 do 15 ml/min) bola inhibícia ADP indukovanej agregácie krvných doštičiek nižšia (25 %) ako u zdravých pacientov, pričom predĺženie času krvácania bolo podobné ako u

zdravých pacientov, ktorým bolo podávaná dávka klopidogrelu 75 mg/deň. Klinická tolerancia bola dobrá v oboch sledovaných skupinách pacientov.

Porucha funkcie pečene
Po opakovaných dávkach klopidogrelu 75 mg/deň počas 10 dní u pacientov s vážnymi ochoreniami pečene, inhibícia ADP-indukovanej agregácie krvných doštičiek bola podobná ako u zdravých osôb. Priemerné predĺženie času krvácania bolo takisto podobné v oboch skupinách.

Pacienti rôznych rás
Prevalencia aliel CYP2C19, ktorá spôsobuje intermediárny a slabý CYP2C19 metabolizmus je rozdielna v závislosti od rasy/etnickej príslušnosti (pozri Farmakogenetika). Z literatúry sú pre ázijskú populáciu dostupné obmedzené údaje pre zhodnotenie klinických dôsledkov genotypizácie tohto CYP.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Najčastejšie pozorovaným účinkom počas predklinických štúdií na potkanoch a paviánoch boli zmeny týkajúce sa pečene. Tieto zmeny sa vyskytli pri dávkach predstavujúcich najmenej 25 násobok expozície pozorovanej u ľudí s klinickou dávkou 75 mg/deň a boli dôsledkom účinku na pečeňové enzýmy zúčastnené na metabolizme. Pri terapeutických dávkach klopidogrelu neboli u ľudí pozorované žiadne účinky na pečeňové enzýmy.
Pri veľmi vysokých dávkach boli u potkanov a paviánoch zaznamenané žalúdočné ťažkosti (gastritída, erózie a/alebo vomitus).

Nepreukázal sa karcinogénny účinok klopidogrelu podávaného 78 týždňov myšiam a 104 týždňov potkanom v dávkach až do 77 mg/kg/deň (predstavujúcej najmenej 25 násobok expozície pozorovanej u ľudí s klinickou dávkou 75 mg/deň).

Genotoxická aktivita klopidogrelu bola testovaná vo rôznych *in vitro* a *in vivo* genotoxických štúdiách a nebola preukázaná.
Vplyv klopidogrelu na fertilitu samčekov a samičiek potkanov nebol zistený a nemá ani teratogénny potenciál u potkanov alebo králikov. Pri podávaní dojčiacim potkanom spôsobil klopidogrel nevýrazné spomalenie vývoja potomstva. Špecifické farmakokinetické štúdie uskutočnené s rádioaktívne označeným klopidogrelom preukázali, že liečivo alebo jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka. Z tohto dôvodu nie je možné vylúčiť možný priamy účinok (mierna toxicita) alebo nepriamy účinok (nízka vnímavosť chuti).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
bezvodá laktóza
mikrokryštalická celulóza
krospovidón (typ A)
glycerol-dibehenát
mastenec

Obal tablety:
polyvinylalkohol
mastenec
makrogol 3350
lecitín (sójový olej) (E322)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PVC/PE/PVDC-Al blistre: 1 rok
Al/Al blistre a nádoba na tablety: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PE/PVDC-Al blistre: Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Al/Al blistre a nádoba na tablety: Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC-Al alebo Al/Al blistre
Nádoba na tablety (HDPE) s uzáverom na zacvaknutie (LDPE) a bezpečnostným krúžkom a vysušovadlom (silkagél).

Veľkosti balenia
Blistre: 7, 10, 14, 20, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90,100 alebo 100x1 tabliet.
Nádoba na tablety: 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0362/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĺŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8.júna 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25.marca 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026