

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

PLATEL 75 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 97,87 mg klopido­gré­lium-hydrogensulfátu, čo zodpovedá 75 mg klopido­gre­lu.

Pomocné látky so známym účinkom: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 78,13 mg bezvo­dej laktózy a 0,29 mg lecitínu (E 322, obsahuje sójový olej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Ružové, 9 mm okrúhle, bikonvexné, 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 prekonanom infarkte myokardu (časový interval liečby je od niekoľkých dní do 35 dní), po náhlej ischemickej cievnej mozgovej príhode (časový interval začiatku liečby je od 7 dní do menej ako 6 mesiacov) alebo s diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením.
- dospelým pacientom s akútnym koronárnym syndrómom:
  - akútny koronárny syndróm bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobených 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 perkutánnu koronárny zákrok (vrátane pacientov podstupujúcich zavedenie stentu) alebo u farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombolýtickú/fibrinolytickú liečbu.

U pacientov so stredným až vysokým rizikom tranzitórneho ischemického ataku (TIA) alebo s miernou ischemickou náhlou cievnu mozgovou príhodou (ischemic stroke; IS)

Klopido­gre­l je v kombinácii s ASA indikovaný:

- dospelým pacientom so stredným až vysokým rizikom TIA (ABCD2<sup>1</sup> skóre  $\geq 4$ ) alebo s miernou IS (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) do 24 hodín od TIA alebo IS príhody.

#### Prevenca aterosklerotických a tromboembolických príhod pri atriálnej fibrilácii:

Dospelým pacientom s atriálnou fibriláciou, ktorí majú aspoň jeden rizikový faktor cievnej príhody, nemôžu byť liečení antagonistami vitamínu K (KVA) a majú nízke riziko krvácania, je klopido-grel indikovaný v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou na prevenciu aterosklerotických a tromboembolických príhod, vrátane cievnych mozgových príhod.

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### **Dávkovanie**

- Dospelí a osoby vo vyššom veku  
Klopido-grel sa má podávať v jednej dennej dávke 75 mg.

#### *U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:*

- bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu): liečba klopido-grelom musí byť iniciovaná jednou počiatočnou nasycovacou dávkou 300 mg alebo 600 mg. Nasycovacia dávka 600 mg sa má zvažovať u pacientov vo veku <75, ak je u nich plánovaná perkutánna koronárna intervencia (pozri časť 4.4). V liečbe klopido-grelom sa má pokračovať v dávke 75 mg jedenkrát denne (v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) od 75 mg do 325 mg denne). Vzhľadom na to, že vyššie dávky ASA boli spojené s vyšším rizikom krvácania, neodporúča sa, aby dávka ASA bola vyššia ako 100 mg. Optimálna dĺžka liečby nebola formálne stanovená. Údaje získané z klinického skúšania podporujú užívanie liečiva počas 12 mesiacov a maximálny prínos bol pozorovaný v treťom mesiaci užívania (pozri časť 5.1).
- akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu:
  - pre farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu, klopido-grel sa má podávať ako jedna denná dávka 75 mg iniciovaná nasycovacou dávkou 300 mg, v kombinácii s ASA a s trombolitikami alebo bez nich. U liečených pacientov starších ako 75 rokov musí byť liečba klopido-grelom iniciovaná bez nasycovacej dávky. Kombinovaná liečba sa musí začať čo najskôr ako je to možné po vzniku príznakov a musí pokračovať najmenej štyri týždne. Prínos kombinácie klopido-grelu s ASA dlhšie ako štyri týždne nebol v tomto nastavení sledovaný (pozri časť 5.1).
  - keď sa plánuje perkutánny koronárny zákrok (percutaneous coronary intervention, PCI):
    - u pacientov podstupujúcich primárnu PCI a u pacientov podstupujúcich PCI viac ako 24 hodín po podaní fibrinolytickej liečby sa má klopido-grel začať podávať v nasycovacej dávke 600 mg. U pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sa má 600 mg LD podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).
    - u pacientov podstupujúcich PCI do 24 hodín od podania fibrinolytickej liečby sa má podať 300 mg nasycovacia dávka klopido-grelu.

V liečbe klopido-grelom sa má pokračovať dávkou 75 mg raz denne s ASA 75 mg - 100 mg denne. Kombinovaná liečba sa má začať čo najskôr po začatí symptómov a má pokračovať až 12 mesiacov (pozri časť 5.1).

---

<sup>1</sup> Vek, krvný tlak, klinické príznaky, čas trvania a diagnóza diabetes mellitus

<sup>2</sup> Stupnica náhlej cievnej mozgovej príhody Národného zdravotníckeho inštitútu

*Dospelí pacienti so stredným až vysokým rizikom TIA alebo s miernou IS:*

- dospelým pacientom so stredným až vysokým rizikom TIA (ABCD2 skóre  $\geq 4$ ) alebo s miernou IS (NIHSS  $\leq 3$ ) 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.
- u pacientov s atriálnou fibriláciou sa klopido­gre­l musí podávať v jednorazovej dennej dávke 75 mg. V kombinácii s klopido­gre­lom sa musí zahájiť podávanie ASA (75–100 mg za deň) a v podávaní tejto kombinácie sa má pokračovať i naďalej (pozri časť 5.1).

*V prípade vynechania dávky:*

- Počas nasledujúcich 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 dvojitz dávku.

Osobitné skupiny

*Starší pacienti*

- Akútny koronárny syndróm bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo infarkt myokardu bez Q vlny):
  - u pacientov vo veku < 75 rokov sa môže zväziť nasycovacia dávka 600 mg, ak sa plánuje perkutánny koronárny zákrok (pozri časť 4.4).
- Akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu:
  - u farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu: u pacientov starších ako 75 rokov sa má klopido­gre­l začať podávať bez nasycovacej dávky.
- U pacientov podstupujúcich primárny PCI a u pacientov podstupujúcich PCI viac ako 24 hodín po podaní fibrinolytickej liečby:
  - u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sa má LD 600 mg podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

*Pediatrická populácia*

Klopido­gre­l sa nesmie používať u detí z dôvodu obáv týkajúcich sa účinnosti (pozri časť 5.1).

*Poškodenie funkcie obličiek*

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

*Poškodenie 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 nalačno.

**4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo, sójový olej, arašidový olej alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Ťažké poškodenie funkcie pečene
- Aktívne patologické krvácanie, ako napríklad peptický vred alebo intrakraniálne krvácanie.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### *Poruchy krvi a krvácania*

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, klopido-grel sa musí podávať s opatrnosťou pacientom so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po 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 selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) alebo silnými induktormi CYP2C19 alebo iných liekov spojených s rizikom krvácania, ako je pentoxifylín (pozri časť 4.5). Vzhľadom na zvýšené riziko krvácania sa trojitá antiagregačná liečba (klopido-grel + ASA + dipyridamol) neodporúča na sekundárnu prevenciu cievnej mozgovej príhody u pacientov s akútnou nekardioembolickou ischemickou cievnu mozgovou príhodou alebo TIA (pozri časť 4.5 a časť 4.8). U pacientov 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 klopido-grelu 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 klopido-grelu sa musí 7 dní pred zákrokom prerušiť. Pacienti musia informovať lekára a zubára o užívaní klopido-grelu pred každým plánovaným chirurgickým zákrokom alebo pred tým, ako začnú užívať nový liek. Klopido-grel predlžuje čas krvácania, preto sa musí podávať s opatrnosťou pacientom s léziami a s predispozíciou ku krvácaniu (najmä gastrointestinálnemu alebo intraokulárnemu).

Pacienti musia byť upozornení, že zastavenie krvácania môže počas liečby klopido-grelom (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 klopido-grelu sa neodporúča u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu a u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov pre zvýšené riziko krvácania u tejto populácie.

Vzhľadom na obmedzené klinické údaje u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov s PCI so STEMI a zvýšené riziko krvácania sa má použitie 600 mg nasycovacej dávky klopido-grelu zvážiť až po individuálnom posúdení rizika krvácania u pacienta lekárom.

##### *Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)*

Po užívaní klopido-grelu 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 klopido-grelu bola hlásená hemofília. V prípadoch potvrdeného predĺženia izolovaného aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) s krvácaním alebo bez krvácania sa musí zvážiť získaná hemofília. Pacienti s potvrdenou diagnózou získanej hemofílie musia byť vyšetrení a liečení špecialistami a klopido-grel sa musí vysadiť.

##### *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 (klopido-grel 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 klopidoogrelom 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 (CYP2C19)*

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

Keďže klopidoogrel je metabolizovaný na svoj aktívny metabolit čiastočne prostredníctvom CYP2C19, očakáva sa, že užívanie liečiv, ktoré inhibujú tento enzým, bude viesť k zníženiu hladín aktívneho metabolitu klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19. (pozri časť 4.5 pre zoznam inhibítorov CYP2C19 pozri aj časť 5.2).

Predpokladá sa, že použitie liečiv indukujúcich aktivitu CYP2C19 vedie k zvýšeniu hladín aktívneho metabolitu klopidoogrelu 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 s klopidoogrelom a liekmi ktoré sú substrátmi CYP2C8 (pozri časť 4.5).

### *Skrížená reaktivita medzi tienopyridínmi*

U pacientov sa musí zhodnotiť anamnéza hypersenzitivity na tienopyridíny (ako napr. klopidoogrel, tiklopidín, prasogrel), 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.

### *Poruchy obličiek*

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

### *Poruchy pečene*

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

### Pomocné látky

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

PLATEL tiež obsahuje lecitín. 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

Existuje zvýšené riziko krvácania v dôsledku možného aditívneho účinku. Súbežné podávanie liekov spojených s rizikom krvácania sa má vykonávať opatrne (pozri časť 4.4).

##### *Perorálne antikoagulanciá*

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

##### *Inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa*

Pacientom, ktorí sú liečení inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa, sa musí klopidoogrel podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

##### *Kyselina acetylsalicylová (ASA)*

ASA neovplyvňuje klopidoogrelom sprostredkovanú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov, ale klopidoogrel 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 klopidoogrelu. Existuje možnosť farmakodynamickej interakcie medzi klopidoogrelom a kyselinou acetylsalicylovou, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom podávaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). Napriek tomu sa klopidoogrel súčasne podával s ASA až počas 1 roka (pozri časť 5.1).

##### *Heparín*

V klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch nebola počas užívania klopidoogrelu potrebná úprava dávky heparínu a ani klopidoogrel neovplyvňoval účinok heparínu na koaguláciu. Súčasné podávanie heparínu s klopidoogrelom neovplyvňuje inhibíciu agregácie trombocytov indukovanú klopidoogrelom. Existuje možnosť farmakodynamickej interakcie medzi klopidoogrelom 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 klopidoogrelu, 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 klopidoogrelu 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 klopidoogrel súčasne s NSAIDs vrátane Cox-2 inhibítorov musí podávať opatrne (pozri časť 4.4).

##### *SSRI*

SSRI ovplyvňuje aktiváciu krvných doštičiek a zvyšuje riziko krvácania. Pri súčasnom podávaní SSRI s klopidoogrelom je potrebná opatrnosť.

#### Iné súčasne podávané lieky

##### *Induktory CYP2C19*

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

Rifampicín silno indukuje CYP2C19, výsledkom čoho je aj zvýšená hladina aktívneho metabolitu klopidoogrelu 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 klopidoogrel je metabolizovaný na svoj aktívny metabolit čiastočne prostredníctvom CYP2C19, očakáva sa, že užívanie liečiv, ktoré inhibujú tento enzým, bude viesť k zníženiu hladín aktívneho metabolitu klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná.

Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.4 a 5.2).

Medzi liečivá, ktoré sú silné alebo mierne inhibítory CYP2C19, patria napríklad, 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 klopidoogrel alebo s 12 hodinovým odstupom znížilo expozíciu aktívnemu metabolitu o 45 % (nasycovacia dávka) a o 40 % (udržiavacia dávka). Tento pokles bol spojený so znížením inhibície agregácie trombocytov o 39 % (nasycovacia dávka) a 21 % (udržiavacia dávka). Predpokladá sa, že esomeprazol vykazuje s klopidoogrelom rovnakú interakciu.

Nekonzistentné údaje o klinických dôsledkoch tejto farmakokineticko (PK) / farmakodynamickéj (PD) interakcie vo vzťahu k závažným kardiovaskulárnym príhodám boli hlásené aj z observačných aj z klinických štúdií. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súčasnému užívaniu omeprazolu alebo esomeprazolu (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 klopidoogrel sa môže podávať súčasne s pantoprazolom.

Neexistuje dôkaz o tom, že iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako napr. H2 blokátory alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidoogrelu.

##### *Zosilnená antiretrovírusová terapia (anti-retroviral therapy, ART)*

HIV pacienti liečení zosilnenou antiretrovírusovou liečbou (ART), sú vystavení vysokému riziku vzniku cievnych príhod.

U HIV pacientov liečených s ritonavírom alebo kobicistátom zosilnenou ART bola pozorovaná signifikantne znížená inhibícia krvných doštičiek. Hoci klinický význam týchto zistení nie je jasný, zaznamenali sa spontánne hlásenia HIV infikovaných pacientov, liečených ritonavírom zosilnenou ART, u ktorých sa vyskytli opakované oklúzne príhody po odstránení obštrukcie alebo u ktorých sa vyskytli trombotické príhody počas nasycovacej dávkovacej schémy klopidoogrelom. Pri súbežnom

použití klopidoogrelu a ritonaviru môže byť znížená priemerná inhibícia krvných doštičiek. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu klopidoogrelu so zosilnenou ART.

#### *Iné súčasne podávané lieky*

S cieľom zistenia potencionalnej farmakodynamickej a farmakokinetickej interakcie medzi klopidoogrelom a ďalšími sprievodnými liečivami boli vykonané viaceré klinické štúdie, v ktorých nebola zistená žiadna klinicky významná farmakodynamická interakcia pri súčasnom podávaní klopidoogrelu s atenolom, nifedipínom alebo s kombináciou atenololu a nifedipínu. Súčasné podávanie fenobarbitalu alebo estrogénu farmakodynamické vlastnosti klopidoogrelu významne neovplyvnilo. Farmakokinetika digoxínu alebo teofylínu sa pri súčasnom užívaní klopidoogrelu nezmenila. Antacidá neovplyvnili absorpciu klopidoogrelu.

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

Lieky, ktoré sú substrátmi CYP2C8: U zdravých dobrovoľníkov preukázal klopidoogrel zvyšovanie expozície repaglinidu. *In vitro* štúdie preukázali, že glukuronidový metabolit klopidoogrelu spôsobuje zvyšovanie expozície repaglinidu inhibíciou CYP2C8. Vzhľadom na riziko zvýšených plazmatických koncentrácií je pri súbežnom podávaní klopidoogrelu 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 klopidoogrelu s niektorými liekmi, ktoré sa bežne podávajú pacientom s aterotrombotickým ochorením, neboli vykonané. U pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, v ktorých súčasne s klopidoogrelom 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 P2Y<sub>12</sub>, súbežné podávanie opioidných agonistov môže oddialiť a znížiť absorpciu klopidoogrelu, pravdepodobne z dôvodu spomaleného vyprázdňovania žalúdka. Klinický význam nie je známy. Je potrebné zvážiť použitie parenterálneho antiagregačného lieku u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom vyžadujúcich súbežné podávanie morfinu alebo iných opioidných agonistov.

Rosuvastatín: preukázalo sa, že klopidoogrel po podaní dávky 300 mg zvyšuje expozíciu rosuvastatínu 2-násobne (AUC) a 1,3-násobne (C<sub>max</sub>) a po opakovanom podávaní dávky 75 mg zvyšuje u pacientov expozíciu rosuvastatínu 1,4-násobne (AUC) bez ovplyvnenia C<sub>max</sub>.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### **Gravidita**

Vzhľadom na to, že nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o vystavení sa účinku klopidoogrelu počas tehotenstva, v rámci bezpečnostných opatrení je vhodnejšie klopidoogrel 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 klopidoogrel vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie klopidoogrelu do materského mlieka. Z bezpečnostného hľadiska sa počas liečby klopidoogrelom nemá pokračovať v laktácii.

## Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv klopidoogrelu na fertilitu.

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

### 4.8 Nežiaduce účinky

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť pri užívaní klopidoogrelu bola sledovaná u viac než 44 000 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, vrátane vyše 12 000 pacientov liečených 1 rok alebo dlhšie. V CAPRIE bola dávka klopidoogrelu 75 mg/deň dobre tolerovaná v porovnaní s ASA 325 mg/deň, a to 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 reakciou zaznamenanou počas prvého mesiaca liečby v klinických štúdiách a získanou aj z postmarketingových skúseností je krvácanie.

V CAPRIE bola incidencia akéhokoľvek krvácania u pacientov liečených klopidoogrelom alebo ASA 9,3 %. Klinicky závažné krvácanie sa pri klopidoogrele podobná ako pri ASA.

V CURE v priebehu 7 dní po vykonaní koronárneho bypassu pacientom, ktorým bola zastavená liečba klopidoogrelom plus ASA viac ako päť dní pred chirurgickým zákrokom, nedošlo k závažnému krvácaniu. U pacientov, ktorí pokračovali v liečbe v priebehu piatich dní pred vykonaním koronárneho bypassu, pri kombinácii klopidoogrel 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 klopidoogrel 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 oboch skupinách.

V ACTIVE-A bol výskyt závažného krvácania vyšší v skupine liečenej klopidoogrelom + ASA ako v skupine s placebom + ASA (6,7 % vs. 4,3 %). V oboch skupinách mali prípady závažného krvácania prevažne extrakraniálny pôvod (5,3 % v skupine s klopidoogrelom + ASA: 3,5 % v skupine s placebom + ASA), predovšetkým išlo o krvácanie z gastrointestinálneho traktu (3,5 % oproti 1,8 %). V prípade intrakraniálneho krvácania bol väčší výskyt zaznamenaný v skupine liečenej klopidoogrelom + ASA v porovnaní so skupinou, ktorej bolo podávané placebo + ASA (1,4 % oproti 0,8 %). Žiaden štatisticky významný rozdiel medzi skupinami nebol zaznamenaný vo výskyte fatálneho krvácania (1,1 % v skupine klopidoogrel + ASA a 0,7 % v skupine placebo + ASA) a hemoragickej mozgovej príhody (0,8 % oproti 0,6 %).

V štúdií TARDIS mali pacienti s nedávnou ischemickou cievnou mozgovou príhodou, ktorí dostávali intenzívnu antiagregačnú liečbu tromi liekmi (ASA + klopidoogrel + dipyridamol), väčšie krvácanie a krvácanie s väčšou závažnosťou v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali samotný klopidoogrel alebo kombináciu ASA a dipyridamol (upravený všeobecný pomer šancí (odds ratio, OR) 2,54, 95 % 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 ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );

menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ );

zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ );

veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nie je možné určiť z dostupných údajov)

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

| <b>Trieda orgánových systémov</b>   | <b>Časté</b> | <b>Menej časté</b>                                                                                           | <b>Zriedkavé</b>        | <b>Veľmi zriedkavé, neznáme</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému |              | Trombocytopénia, leukopénia, eozinofília                                                                     | Neutropénia, aj závažná | Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopenia, agranulocytóza, ťažká trombocytopénia, získaná hemofília A, granulocytopénia, anémia                                                                                                                                                  |
| Poruchy srdca                       |              |                                                                                                              |                         | Kounisov syndróm (vasospastická alergická angína/alergický infarkt myokardu) v súvislosti s reakciou z precitlivenosti spôsobenou klopidoogrelom *                                                                                                                                                                                   |
| Poruchy imunitného systému          |              |                                                                                                              |                         | Sérová choroba, anafylaktoidné reakcie, skrížené reakcie precitlivenosti medzi thienopyridínmi (ako je 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 koncom), bolesť hlavy, parestézia, závrat |                         | Poruchy chuti, ageúzia                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Poruchy oka                         |              | Krvácanie oka (konjunktiválne, okulárne, sietnicové)                                                         |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                          | <b>Časté</b>                                                        | <b>Menej časté</b>                                                                 | <b>Zriedkavé</b>             | <b>Veľmi zriedkavé, neznáme</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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, eozinofilická pneumónia,                                                                                                                                                                                                                     |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | Gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia | Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obstipácia, flatulencia | Retro-peritoneálne 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 exantémózna pustulóza (AGEP)) angioedém, syndróm precitlivivosti vyvolanej liekmi, lieková vyrážka s eozinofiliou 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                                                    |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Trieda orgánových systémov | Časté | Menej časté                                       | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé, neznáme |
|----------------------------|-------|---------------------------------------------------|-----------|--------------------------|
|                            |       | počtu neutrofilov,<br>pokles počtu<br>trombocytov |           |                          |

\*Udaje týkajúce sa klopidoogrelu s frekvenciou výskytu „neznáme“.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

#### 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po podaní klopidoogrelu 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 klopidoogrelu. Ak sa vyžaduje promptná korekcia predĺženého času krvácania, transfúzia trombocytov môže zvrátiť účinok klopidoogrelu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory agregácie trombocytov okrem heparínu,  
ATC kód: B01AC/04.

#### Mechanizmus účinku

Klopidoogrel je proliečivo, ktorého jeden metabolit je inhibítorom agregácie trombocytov. Klopidoogrel musí byť metabolizovaný enzýmami CYP450, aby vytváral aktívny metabolit, ktorý inhibuje agregáciu trombocytov. Aktívny metabolit klopidoogrelu selektívne inhibuje naviazanie adenosín-difosfátu (ADP) na jeho doštičkové receptory P2Y<sub>12</sub> 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 blokádu 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

Bezpečnosť a účinnosť klopidoogrelu boli hodnotené v 5 dvojito-zaslepených štúdiách zahrňujúcich viac ako 100 000 pacientov: v štúdii CAPRIE sa porovnával klopidoogrel s ASA a v štúdiách CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT a ACTIVE-A sa klopidoogrel porovnával s placebom, obidve liečivá boli podávané v kombinácii 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 aterosklerotickou manifestovanou nedávnym infarktom myokardu (< 35 dní), nedávnou ischemickou náhlou cievnu mozgovou príhodou (medzi 7 dňami a 6 mesiacmi) alebo diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením (PAO). Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidoogrel 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.

Klopidoogrel v porovnaní 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 klopidoogrelu a 1 020 príhod v skupine ASA (zníženie relatívneho rizika (RRR) 8,7 % [95% CI: 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, [CI: 0 až 20]. Analýza celkovej úmrtnosti ako sekundárny ukazovateľ, neukázala výrazný rozdiel medzi klopidoogrelom (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 %; CI: 8,9 až 36,2) a slabší (štatisticky nevýznamne odlišný od ASA) u pacientov s cievnu mozgovou príhodou (RRR = 7,3 %; CI: -5,7 až 18,7 [ $p=0,258$ ]). U pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie výhradne na základe nedávno prekonaného infarktu myokardu, bol klopidoogrel numericky menej účinný, ale tento rozdiel nebol štatisticky významný od ASA (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 až 11,7 [ $p=0,639$ ]). V podskupine analyzovanej na základe veku bol prínos klopidoogrelu u pacientov nad 75 rokov menší ako u pacientov vo veku  $\leq 75$  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

V štúdií CURE bolo zahrnutých 12 562 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu) a u ktorých sa prejavil v priebehu 24 hodín začiatok záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómy svedčiacie pre ischemiu. Pacienti boli zaradení buď na základe zmien EKG spôsobených novou ischemiou alebo na základe minimálne dvojnásobného vzostupu hodnôt myokardiálnych enzýmov alebo troponínu I alebo T nad horný limit. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidoogrel (počiatočná dávka 300 mg, ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň,  $N=6,259$ ) alebo do skupiny užívajúcej placebo ( $N=6,303$ ), pričom obidvom skupinám bola v kombinácii podávaná ASA (75-325 mg jedenkrát denne) a iná štandardná liečba. Dĺžka liečby nepresahovala jeden rok. V CURE 823 (6,6 %) pacientov dostávalo sprievodnú liečbu antagonistami receptorov GPIIb/IIIa. Viac ako 90 % pacientov dostávalo heparíny a relatívny podiel krvácania nebol pri podávaní klopidoogrelu a placeba významne ovplyvnený sprievodnou liečbou heparínmi.

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako primárne sledovaný ukazovateľ [kardiovaskulárna (KV) smrť, infarkt myokardu (IM), alebo náhla cievna mozgová príhoda] bol 582 (9,3 %) v skupine liečenej klopidoogrelom a 719 (11,4 %) v skupine liečenej placebom. V skupine liečenej klopidoogrelom sa dosiahlo 20 % zníženie relatívneho rizika (95% CI 10 %-28 %;  $p = 0,00009$ ), [v prípade konzervatívnej liečby bolo zníženie relatívneho rizika 17 %, 29 % zníženie sa dosiahlo, keď pacienti podstúpili perkutánnu transluminálnu koronárnu angiografiu (PTCA) s implantáciou stentu alebo bez neho a 10 % keď sa podrobili aorto-koronárnemu premosteniu (coronary artery bypass graft, CABG)]. Relatívne riziko vzniku nových kardiovaskulárnych príhod

(primárny ukazovateľ) sa počas 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 -mesačných intervalov štúdie znížilo o 22 % (CI:8,6; 33,4), 32 % (CI: 12,8; 46,4) 4 % (CI:-26,9; 26,7), 6 % (CI: -33,5; 34,3) a 14 % (CI: -31,6; 44,2). Prínos pozorovaný v skupine užívajúcej klopidoogrel+ASA sa po 3 mesiacoch trvania liečby ďalej nezvyšoval, zatiaľ čo riziko hemorágie pretrvávalo (pozri časť 4.4).

Užívanie klopidoogrelu v CURE bolo spojené s poklesom nutnosti podávania trombolytickej terapie (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) a GPIIb/IIIa inhibítorov (RRR = 18,2 %; CI: 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 ischemia), bol v skupine liečenej klopidoogrelom 1 035 (16,5 %) a v skupine liečenej placebom 1 187 (18,8 %). V skupine liečenej klopidoogrelom sa znížilo relatívne riziko o 14 % (95% CI z 6 % -21 %, p = 0,0005). Tento prínos bol dosiahnutý hlavne vďaka štatisticky významnej redukcii výskytu IM [287 (4,6 %) v skupine liečenej klopidoogrelom a 363 (5,8 %) v skupine liečenej placebom]. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na výskyt opakovanej hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris.

Výsledky získané u populácie s rozdielnymi charakteristikami (napríklad s nestabilnou angínou pectoris alebo non-Q infarktom myokardu, pacienti s nízkym až vysokým rizikom, s diabetes, s potrebou revaskularizácie, rozdielnym vekom, pohlavím a pod.) boli zhodné s výsledkami primárnej analýzy. Najmä, údaje z post-hoc analýzy 2 172 pacientov (17 % z celkového počtu v štúdiu CURE), ktorí sa podrobili zavedeniu stentu (Stent-CURE) ukázali, že klopidoogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2 % RRR (zníženie relatívneho rizika) v prospech klopidoogrelu 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 ischemia). Okrem toho, bezpečnostný profil klopidoogrelu v tejto podskupine pacientov nevyvolal žiadne zvláštne obavy. Preto sú výsledky z tejto podskupiny v súlade s celkovými výsledkami štúdie.

Prínosy pozorované pri užívaní klopidoogrelu boli nezávislé od ďalšej akútnej a dlhotrvajúcej kardiovaskulárnej liečby (ako napríklad heparín/LMWH, antagonisty GPIIb/IIIa, lieky znižujúce hladinu lipidov, betablokátory a ACE inhibítory). Účinnosť klopidoogrelu bola pozorovaná nezávisle od dávky ASA (75-325 mg raz denne).

#### Infarkt myokardu s eleváciou segmentu ST

Bezpečnosť a účinnosť klopidoogrelu 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..

V štúdiu CLARITY bolo zahrnutých 3 491 pacientov so začiatkom infarktu myokardu s eleváciou ST do 12 hodín a plánovaných na trombolytickú liečbu. Pacienti dostávali klopidoogrel (nasycovacia dávka 300 mg , ďalej bola podávaná dávka 75 mg/deň, n=1 752) alebo placebo (n=1 739), v oboch skupinách s ASA (od 150 mg do 325 mg ako nasycovacia dávka, ďalej bola podávaná dávka od 75 do 162 mg/deň), fibrinolytikum a podľa vhodnosti heparín. Pacienti pokračovali v liečbe 30 dní. Primárny cieľový ukazovateľ bol výskyt kombinácie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt na angiograme pred prepustením z nemocnice alebo smrť alebo rekurentný IM pred koronárnou angiografiou. U pacientov, u ktorých sa nerobila angiografia bol primárny cieľový ukazovateľ smrť alebo rekurentný infarkt myokardu do 8. dňa alebo do prepustenia z nemocnice. Populácia pacientov zahŕňala 19,7 % žien a 29,2 % pacientov  $\geq$  65 rokov. Z celkového počtu 99,7 % pacientov dostávalo fibrinolytiká (s fibrínovou špecifitou: 68,7 %, bez fibrínovej špecifity: 31,1 %), 89,5 % heparín, 78,7 % betablokátory, 54,7 % ACE inhibítory a 63 % statíny.

15,0 % pacientov v skupine s klopidoogrelom a 21,7 % v skupine s placebom dosiahlo primárny cieľový ukazovateľ, čo predstavuje 6,7 % redukcii absolútneho rizika a 36 % redukcii relatívneho rizika v prospech klopidoogrelu (95 % CI: 24,47 %; p < 0,001), hlavne týkajúcej sa redukcie okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt. Prínos bol konzistentný vo všetkých vopred definovaných

podskupinách vrátane veku a pohlavia pacientov, lokalizácie infarktu, typu použitého fibrinolytika alebo heparínu.

Analýza podskupiny CLARITY PCI zahŕňala 1 863 pacientov so STEMI podstupujúcich PCI. Pacienti, ktorí dostávali nasycovaciu dávku (loading dose, LD) klopidoogrelu 300 mg (n = 933), mali významné zníženie výskytu kardiovaskulárnej smrti, IM alebo cievnej mozgovej príhody po PCI v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (n = 930) (3,6 % s klopidoogrelom pred liečbou oproti 6,2 % s placebom, OR: 0,54; 95 % CI: 0,35 – 0,85; p = 0,008). Pacienti, ktorí dostávali LD klopidoogrelu 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 klopidoogrelom 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 klopidoogrelom pred liečbou oproti 1,9 % s placebom, p > 0,99). Nálezy tejto analýzy podporujú skoré použitie nasycovacej dávky klopidoogrelu pri STEMI a stratégiu rutínnej liečby klopidoogrelom u pacientov pred podstúpením PCI.

2x2 faktoriálny dizajn štúdie COMMIT zahŕňal 45 852 pacientov so začiatkom príznakov suspektného IM do 24 hodín s vedľajšími EKG abnormalitami (napr. ST elevácia, ST depresia alebo blokáda ľavého ramienka). Pacienti užívali klopidoogrel (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. Primárne cieľové ukazovatele boli smrť z akejkoľvek príčiny a prvý výskyt reinfarktu, náhla cievna mozgová príhoda alebo smrť. Populácia zahŕňala 27,8 % žien, 58,4 % pacientov ≥ 60 rokov (26 % ≥ 70 rokov) a 54,5 % pacientov, ktorí dostávali fibrinolytiká.

Klopidoogrel signifikantne redukoval relatívne riziko výskytu smrti z akejkoľvek príčiny o 7 % (p=0,029) a relatívne riziko výskytu kombinácie reinfarktu, náhlej cievnej mozgovej príhody alebo smrti o 9 % (p=0,002), čo predstavuje absolútnu redukciu 0,5 % a 0,9 %. Tento prínos bol konzistentný v celom rozsahu veku, pohlavia a s fibrinolytikami alebo bez nich a bol pozorovaný už do 24 hodín.

#### Nasycovacia dávka 600 mg klopidoogrelu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom podstupujúcich PCI

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

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) klopidoogrelu 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 klopidoogrelu 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 klopidoogrelu (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 klopidoogrelu preukázala konzistentnú účinnosť u pacientov vo veku ≥ 75 rokov a u pacientov vo veku < 75 rokov.

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

Toto randomizované, prospektívne, medzinárodné, multicentrické klinické skúšanie hodnotilo liečbu LD 600 mg klopidoogrelu oproti LD 300 mg klopidoogrelu pri urgentnom PCI pri STEMI. Pacienti dostávali pred PCI LD 600 mg klopidoogrelu (n = 103) alebo LD 300 mg klopidoogrelu (n = 98), potom

odo dňa po PCI až do 1 roka mali predpísanú dávku 75 mg/deň. Pacienti, ktorí dostávali LD 600 mg klopido-grelu, mali významne zníženú veľkosť infarktu v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali LD 300 mg. Pri LD 600 mg po PCI bola trombolýza v prítoku MI < 3 stupňa menej častá (5,8 % oproti 16,3 %,  $p = 0,031$ ), pri prepustení mali zlepšenie LVEF ( $52,1 \pm 9,5$  % oproti  $48,8 \pm 11,3$  %,  $p = 0,026$ ) 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 (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction)

Táto post-hoc analýza klinického skúšania sa vykonala s cieľom vyhodnotiť, či LD 600 mg klopido-grelu 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  $\geq 6$  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) klopido-grelom u pacientov so STEMI po PCI CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation)

Toto randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie sa vykonalo v Spojených štátoch a v Kanade na hodnotenie prínosu dlhodobej liečby (12-mesačnej) klopido-grelom po PCI. 2 116 pacientov bolo randomizovaných na podávanie LD 300 mg klopido-grelu ( $n = 1\,053$ ) alebo placebo ( $n = 1\,063$ ) 3 až 24 hodín pred PCI. Všetci pacienti dostali aj 325 mg Aspirínu. Potom v oboch skupinách všetci pacienti dostávali klopido-grel v dávke 75 mg/deň do 28. dňa. Od 29. dňa do 12. mesiacov dostávali pacienti v skupine s klopido-grelom dávku 75 mg/deň klopido-grelu a v kontrolnej skupine dostávali placebo. Obe skupiny dostávali ASA počas celej štúdie (81 až 325 mg/deň). Po 1 roku sa po klopido-grele 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 placebo. Po 1 roku sa nepozorovalo žiadne významné zvýšenie miery závažného krvácania (8,8 % po klopido-grele oproti 6,7 % po placebe,  $p = 0,07$ ) alebo menšieho krvácania (5,3 % po klopido-grele oproti 5,6 % po placebe,  $p = 0,84$ ). Hlavným nálezom tejto štúdie je, že pokračovanie liečby klopido-grelom a ASA minimálne 1 rok vedie k štatisticky a klinicky významnému zníženiu veľkých trombotických udalostí.

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

Toto prospektívne, otvorené, randomizované klinické skúšanie sa vykonalo v Kórei 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 klopido-grel 75 mg/deň počas 6 mesiacov a potom samotná ASA až do 12 mesiacov) alebo 12-mesačný DAPT (ASA 100 – 200 mg/deň plus klopido-grel 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 P2Y12 inhibičných látok pri akútnom koronárnom syndróme

Prechod z účinnejšieho inhibítora receptora P2Y12 na klopidoogrel v kombinácii s aspirínom, po akútnej fáze akútneho koronárneho syndrómu (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 P2Y12 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 ischemiu bol konzistentný počas celého roka, vyšší pokles opakujúcej sa ischemie po ACS bol zaznamenaný počas počiatočných dní od začiatku liečby. Naopak, post hoc analýzy ukázali štatisticky významný nárast rizika krvácania u účinnejších P2Y12 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 P2Y12 blokátor bez vedľajších účinkov, bola po jednom mesiaci zmenená liečba na fixnú dávku aspirínu a klopidoogrelu (deeskalovaná duálna antitrombocytná liečba/de-escalated dual antiplatelet therapy (DAPT)) alebo pokračovali v ich doterajšej liečbe (nezmenená DAPT).

Celkovo bolo analyzovaných 645 zo 646 pacientov s infarktom myokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI) alebo s infarktom myokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) alebo nestabilnou angínou pectoris (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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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 2610 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 prasugrel 5 alebo 10 mg/d (Dni 0-7) a následne boli deeskalovaní na klopidoogrel 75mg/d (Dni 8-14) ( $n=1304$ ), v kombinácii s ASA ( $<100$  mg/day). 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  $\text{HPR} \geq 46$  jednotiek, pacienti boli eskalovaní späť na prasugrel 5 alebo 10 mg/d po dobu 11,5 mesiaca. Ak bol  $\text{HPR} < 46$  jednotiek, pacienti pokračovali v liečbe klopidoogrelom 75 mg/d po dobu 11,5 mesiaca. Teda, usmernené deeskalované rameno obsahovalo pacientov, ktorí užívali buď prasugrel (40%) alebo klopidoogrel (60%). Všetci pacienti pokračovali s užívaním aspirínu a boli pozorovaní po dobu jedného roku.

Primárny ukazovateľ (kombinovaný výskyt CV smrti, MI, mŕtvica a BARC krvácanie stupňa  $\geq 2$  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  $\geq 2$  (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 rizikovitom TIA DAPT v kombinácii s klopidoogrelom a ASA ako preventívna liečba náhlej cievnej mozgovej príhody po akútnej miernej IS alebo stredne až vysoko rizikovitom 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  $\geq 4$ ) alebo s akútnou miernou náhlou cievnu mozgovou príhodou (NIHSS  $\leq 3$ ). Pacienti v oboch skupinách dostávali v 1. deň nezaslepenú ASA (v dávke v rozmedzí od 75 do 300 mg, podľa uváženia ošetrojúceho lekára). Pacienti náhodne zaradení do skupiny klopidoogrel – ASA dostávali nasycovaciu dávku 300 mg klopidoogrelu v 1. deň, po ktorej nasledovala dávka 75 mg klopidoogrelu 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 klopidoogrelu 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 rizikovitom TIA. V skupine klopidoogrel – 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 klopidoogrel – 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 klopidoogrel – ASA a u ôsmich (0,3%) v skupine s ASA ( $P = 0,73$ ). Miera výskytu akýchkoľvek príhod s krvácaním bola 2,3% v skupine klopidoogrel – 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  $\geq 4$ ) alebo s miernu náhlou cievnu mozgovou príhodou (NIHSS  $\leq 3$ ). Všetci pacienti v obidvoch skupinách dostávali nezaslepenú ASA v 1. až 90. deň (50-325 mg v závislosti od rozhodnutia ošetrojúceho lekára). Pacienti náhodne zaradení do skupiny s klopidoogrelom dostali nasycovaciu dávku 600 mg klopidoogrelu v 1. deň, po ktorej nasledovalo 75 mg klopidoogrelu denne od 2. až do 90. dňa. Pacienti náhodne zaradení do placebo skupiny dostávali placebo klopidoogrelu 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 klopidoogrel

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 klopido-grel 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 klopido-grel 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 klopido-grel 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. <i>Tabuľka 1- Rozloženie časového priebehu veľkých ischemických príhod a veľkých krvácaní podľa zaradenia do liečebnej skupiny v štúdií CHANCE a POINT</i> |                                |         |          |          |          |
| Počet príhod                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                |         |          |          |          |
| Ukazovatele 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       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | CLP+ASA(n=5,016)               | 328     | 217      | 30       | 14       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Rozdiel                        | 130     | 113      | 6        | 7        |
| Veľké krvácanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ASA (n=5,035)                  | 18      | 4        | 2        | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | CLP+ASA(n=5,016)               | 30      | 10       | 4        | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Rozdiel                        | -12     | -6       | -2       | -1       |

#### Atriálna fibrilácia

Štúdie ACTIVE-W a ACTIVE-A, čo boli samostatné štúdie v rámci programu ACTIVE, zahŕňali pacientov s atriálnou fibriláciou (AF) a aspoň s jedným rizikovým faktorom pre cievnu príhodu. Na základe vstupných kritérií lekári zaradili pacientov, ktorí boli kandidáti na liečbu antagonistami vitamínu K (VKA) (ako je warfarín), do štúdie ACTIVE-W. Do štúdie ACTIVE-A boli zaradení pacienti, ktorí nemohli byť liečení VKA, pretože neboli schopní či ochotní liečbu prijať. ACTIVE-W štúdia preukázala, že antikoagulačná liečba antagonistami vitamínu K bola účinnejšia, ako liečba klopido-grelom a ASA.

Štúdia ACTIVE-A (N = 7554) bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá porovnávala klopido-grel 75 mg/deň + ASA (n = 3772) s placebom + ASA (n = 3782). Doporučená dávka pre ASA bola 75 až 100 mg/deň. Pacienti boli liečení po dobu až 5 rokov. Pacienti randomizovaní v rámci programu ACTIVE mali zdokumentovanú AF, t.j. buď permanentnú AF alebo najmenej 2 epizódy intermitentných AF počas uplynulých 6 mesiacov a mali aspoň jeden z nasledujúcich rizikových faktorov: vek  $\geq 75$  rokov alebo vek 55 až 74 rokov a buď diabetes mellitus vyžadujúci farmakologickú liečbu, alebo zdokumentovaný predchádzajúci infarkt myokardu; zdokumentovanú ischemickú chorobu srdca; liečbu pre systémovú hypertenziu; v minulosti utrpeli cievnu mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak (TIA) alebo systémovú embóliu nepostihujúcu CNS; mali dysfunkciu ľavej komory s ejekčnou frakciou ľavej komory  $< 45\%$ ; alebo dokumentovanú periférnu cievnu chorobu. Stredná hodnota skóre CHADS2 bola 2,0 (rozsah 0-6). Hlavné kritéria vylučujúce účasť pacienta boli nasledujúce: dokumentovaný peptický vred počas posledných 6 mesiacov; intracerebrálne krvácanie v anamnéze; významná trombocytopénia (počet doštičiek  $< 50 \times 10^9/l$ ); nutnosť liečby klopido-grelom alebo perorálnymi antikoagulanciami (OAC) alebo intolerancia niektorej z týchto dvoch látok.

U 73 % pacientov zaradených do štúdie ACTIVE-A nebolo možné podávať VKA z dôvodu rozhodnutia lekára, nemožnosti splniť kontroly INR (international normalised ratio), predispozície

k pádom alebo traumy hlavy alebo existencie špecifického rizika krvácania; u 26 % pacientov vychádzalo rozhodnutie lekára z neochoty pacienta užívať VKA.

41,8 % pacientov tvorili ženy. Priemerný vek bol 71 rokov, 41,6 % pacientov malo  $\geq 75$  rokov. Celkovo 23,0 % pacientov dostávalo antiarytmiká, 52,1 % betablokátory, 54,6 % ACE inhibítory a 25,4 % statíny.

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

### Pediatrická populácia

V štúdií, v ktorej sa postupne zvyšovala dávka, sa u 86 novorodencov alebo dojčiat vo veku do 24 mesiacov s rizikom trombózy (PICOLO) hodnotil klopidoogrel 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  $\mu$ M ADP-indukovanej agregácie trombocytov), ktoré bolo porovnateľné s dospelými užívajúcimi klopidoogrel 75 mg/deň.

V randomizovanej, dvojito-zaslepenej, paralelnej štúdií (CLARINET) sa 906 pediatrických pacientov (novorodencov a dojčiat) s cyanotickou vrodenou srdcovou chybou zmiernenou systémovo-plúcny arteriálnym skratom (BT shuntom) randomizovalo na pacientov užívajúcich 0,2 mg/kg klopidoogrelu ( $n=467$ ) 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 klopidoogrel a 90 [20,5%] zo skupiny užívajúcej placebo) (pozri časť 4.2). Najčastejšie hlásené nežiaduci účinky v skupine s klopidoogrelom aj placebom bolo krvácanie; avšak výrazný rozdiel v miere krvácania sa medzi skupinami nezaznamenal. V nasledujúcom sledovaní dlhodobej bezpečnosti dostalo 26 pacientov so shuntom klopidoogrel 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 pripraveného roztoku klopidoogrelu. V štúdií relatívnej biologickej dostupnosti u dospelých preukázal pripravený roztok klopidoogrelu podobný rozsah a mierne vyššiu rýchlosť vstrebávania hlavného cirkulujúceho (neaktívneho) metabolitu v porovnaní so zaregistrovanou tabletou.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Klopidoogrel sa po jednotlivéj a opakovanej perorálnej dávke 75 mg za deň rýchlo absorbuje. Priemerné maximálne plazmatické hladiny nezmeneného klopidoogrelu (približne 2,2 – 2,5 ng/ml po jednorazovej perorálnej dávke 75 mg) sa dosahujú približne 48 minút po podaní. Vzhľadom na vylučovanie metabolitov klopidoogrelu 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 hydrolyze na inaktívne deriváty kyseliny karboxylovej (85 % cirkulujúcich metabolitov) a druhá je sprostredkovaná viacerými izoenzymami 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 aktívneho metabolitu a prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu sa vyžaduje CYP2C19. Farmakokinetika aktívneho metabolitu klopidogrelu a protidoštičkový účinok, zisťované *ex vivo* skúškami agregácie doštičiek, sa líšia podľa genotypu CYP2C19.

Alela CYP2C19\*1 je zodpovedná za plne funkčný enzým, kým alely CYP2C19\*2 a CYP2C19\*3 sú zodpovedné za nefunkčné enzýmy. Alely CYP2C19\*2 a CYP2C19\*3 sú zodpovedné za väčšinu zredukovanej funkcie aliel 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 podľa uvedeného 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 klopidogrelu sa znížila o 63-71 % u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi. Po dávkovanom režime 300 mg/75 mg sa u pomalých metabolizérov s priemernou IPA (5  $\mu$ M 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 dávkovanom režime 600 mg/150 mg bola u pomalých metabolizérov expozícia aktívnemu metabolitu vyššia ako pri dávkovanom 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 rovnaká 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 klopidoogrelom 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  $\mu$ M ADP) znížila s rozdielmi 5,9 % a 21,4 %, v porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi.

Vplyv CYP2C19 genotypu na klinické výsledky u pacientov liečených klopidoogrelom nebol hodnotený v prospektívnych, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách. Vykonal sa množstvo retrospektívnych analýz, avšak na vyhodnotenie tohto účinku pre pacientov liečených klopidoogrelom 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 skupiny populácie

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

#### *Pacienti s poruchami funkcie obličiek*

Po opakovaných dávkach klopidoogrelu 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 klopidoogrelu 75 mg/deň. Klinická tolerancia bola dobrá v oboch sledovaných skupinách pacientov.

#### *Pacienti s poruchami funkcie pečene*

Po opakovaných dávkach klopidoogrelu 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 pečenné enzýmy zúčastnené na metabolizme. Pri terapeutických dávkach klopido­gre­lu neboli u ľudí pozorované žiadne účinky na pečenné enzýmy.

Pri veľmi vysokých dávkach boli u potkanov a paviano­ch 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 expo­zie­cie 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 samčiek 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 (E 322, obsahuje sójový olej)  
oxid titaničitý (E 171)  
červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

PVC/PE/PVDC-hliníkové blistre: 1 rok  
Al/Al blistre a fľaška s tabletami: 3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

PVC/PE/PVDC-hliníkové blistre: Uchovávať pri teplote do 25 °C.  
Hliník/hliník blistre a fľaška s tabletami: Uchovávať pri teplote do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PE/PVDC-hliníkové alebo Al/Al blistre.

HDPE fľaška s uzáverom na zacvaknutie (LDPE) a bezpečnostným krúžkom a vysušovadlom (silikagél).

Veľkosti balenia

Blistre: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 a 90 tabliet

Fľaška s tabletami: 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011, Limassol, Cyprus

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

16/0685/09-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 10. novembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. decembra 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024