

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Clopidogrel Medreg  
75 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (vo forme hydrogensulfátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 67,525 mg laktózy a 7,5 mg hydrogenovaného ricínového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety (priemer približne 8,7 mm), hladké na oboch stranách.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

*Sekundárna prevencia aterotrombotických príhod*

Klopidogrel je indikovaný:

- dospelým pacientom po infarkte myokardu (od niekoľkých dní až do 35 dní), po ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhode (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 podstupujúcich zavedenie stentu po perkutánom 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 cievnu mozgovou príhodou (ischemic stroke; IS)*

Klopidogrel je v kombinácii s ASA indikovaný:

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

---

<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

### *Prevenia aterotrombotických a tromboembolických príhod pri atriálnej fibrilácii*

U dospelých pacientov s atriálnou fibriláciou, u ktorých liečba antagonistami vitamínu K (VKA) nie je vhodná a majú minimálne jeden rizikový faktor cievnej príhody a nízke riziko krvácania, je klopidogrel indikovaný v kombinácii s ASA na prevenciu aterotrombotických a tromboembolických 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 ako jedna denná dávka 75 mg.

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:

- akútny koronárny syndróm bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris 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 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, klopidogrel sa má podávať ako jedna denná dávka 75 mg s počiatočnou nasycovacou dávkou 300 mg, v kombinácii s ASA a s trombolitikami alebo bez nich. U liečených pacientov starších ako 75 rokov sa má liečba klopidogrelom začať bez nasycovacej dávky. Kombinovaná liečba sa má začať čo najskôr ako je to možné po výskyte príznakov a mala by pokračovať najmenej štyri týždne. Prínos kombinácie klopidogrelu s ASA dlhšie ako štyri týždne nebol sledovaný v tomto nastavení (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  $\geq 75$  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  $\geq 4$ ) 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 (75–100 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 má podávať ako jedna denná dávka 75 mg. Má sa začať liečba s ASA (75–100 mg denne) a následne podávať v kombinácii s klopidogrelom (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 dvojité dávky.

### Špeciálne populácie

#### 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 zväžiť 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 vo veku nad 75 rokov sa má začať liečba klopido-grelom bez nasycovacej dávky.

U pacientov podstupujúcich primárny PCI a u pacientov podstupujúcich PCI dlhšie ako 24 hodín po fibrinolytickej liečbe:

- U pacientov vo veku  $\geq$  75 rokov sa má LD 600 mg podávať opatrne (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

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

#### Porucha funkcie obličiek

Skúsenosti s liečbou pacientov s poruchou 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 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, musí sa ihneď zväžiť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iných vhodných testov, len čo sa v priebehu liečby vyskytnú klinické symptómy naznačujúce krvácanie (pozri časť 4.8). Podobne ako pri iných antiagregačných látkach, klopido-grel sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch a tiež u pacientov, ktorí sú liečení ASA, heparínom, inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa alebo nesteroidovými protizápalovými liekmi (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) vrátane Cox-2 inhibítorov alebo selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), alebo silnými induktormi CYP2C19 alebo inými liekmi spojenými s rizikom krvácania ako napr. 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 pozorne sledovať akékoľvek prejavy krvácania, vrátane skrytého krvácania a to najmä v prvých týždňoch liečby a/alebo po invazívnom kardiologickom alebo po chirurgickom zákroku. Súčasné užívanie klopidogrelu a perorálnych antikoagulancií sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.5).

Ak je u pacienta plánovaný chirurgický zákrok a antiagregačný účinok je dočasne nežiaduci, musí sa podávanie klopidogrelu 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 léziami a 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) sa musí hlásiť lekárovi.

Podávanie 600 mg nasycovacej dávky klopidogrelu 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 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)*

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

#### *Získaná hemofília*

Po užití klopidogrelu bola hlásená získaná hemofília. V prípadoch, keď je potvrdený ojedinelý výskyt predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT, activated Partial Thromboplastin Time) s krvácaním alebo bez krvácania, je nutné 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 tromboektómiou, 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 klopidogrelu tvorí menej aktívneho metabolitu a má menší vplyv na funkciu trombocytov. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

Keďže sa klopidogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzýmu by vyústilo do znížených hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Preventívne je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pre zoznam inhibítorov CYP2C19 pozri časť 4.5, pozri tiež časť 5.2).

Predpokladá sa, že použitie liečiv indukujúcich aktivitu CYP2C19 vedie k zvýšeniu hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu a môže zvýšiť riziko krvácania. Preventívne 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 prejavy hypersenzitivity.

### *Porucha funkcie obličiek*

Terapeutické skúsenosti s klopidogrelom u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú nedostatočné. Klopidogrel sa preto musí používať u týchto pacientov s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

### *Porucha funkcie pečene*

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

### *Pomocné látky*

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

Clopidogrel Medreg obsahuje hydrogenovaný ricínový olej, ktorý môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

## **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*

Súbežné 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.

### *Inhibitory glykoproteínu IIb/IIIa*

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

### *Kyselina acetylsalicylová (ASA)*

ASA neovplyvňuje klopidogrelom sprostredkovanú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie trombocytov, ale klopidogrel zvyšuje účinok ASA na agregáciu trombocytov indukovanú kolagénom. Napriek tomu súbežné podanie 500 mg ASA dvakrát denne počas jedného dňa nepredĺžilo výrazne predĺžený čas krvácania spôsobený užívaním klopidogrelu. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi klopidogrelom 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 klopidogrel súčasne podával s ASA až po dobu 1 roka (pozri časť 5.1).

### *Heparín*

V klinickej štúdií uskutočnenej u zdravých dobrovoľníkov 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 farmakodynamických interakcií medzi klopidogrelom a heparínom, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súčasnom užívaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

### *Trombolytiká*

Bezpečnosť súbežného užívania klopidogrelu, trombolytík s fibrínovou špecificitou alebo bez nej a heparínov sa hodnotila u pacientov s akútnym infarktomyokardu. Výskyt klinicky závažného krvácania bol podobný ako pri súčasnom podávaní trombolytík, heparínu a ASA (pozri časť 4.8).

### *NSAID*

V klinickej štúdií uskutočnenej u zdravých dobrovoľníkov zvýšilo súčasné podávanie klopidogrelu a naproxénu skryté gastrointestinálne krvácanie. Vzhľadom na nedostatok štúdií zaoberajúcich sa interakciami s inými NSAID nie je v súčasnosti jasné, či existuje zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania pri všetkých NSAID. Z tohto dôvodu sa klopidogrel súčasne s NSAID 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. Preventívne je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno indukujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.4).

#### *Inhibitory CYP2C19*

Keďže sa klopidogrel metabolizuje na svoj aktívny metabolit čiastočne pomocou CYP2C19, predpokladá sa, že použitie liečiv, ktoré inhibujú aktivitu tohto enzýmu by vyústilo do znížených hladín aktívneho metabolitu klopidogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Preventívne je potrebné zabrániť súčasnému používaniu liečiv silno alebo mierne inhibujúcich CYP2C19 (pozri časti 4.4 a 5.2).

K liečivám, ktoré sú silné alebo mierne CYP2C19 inhibítory, patria napríklad: omeprazol a ezomeprazol, 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 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 ezomeprazol vykazuje s klopidogrelom rovnakú interakciu.

Nekonzistentné údaje o klinických dôsledkoch tejto farmakokinetickej (PK)/farmakodynamickej (PD) interakcie vo vzťahu k závažným kardiovaskulárnym príhodám boli hlásené ako z observačných tak aj z klinických štúdií. Preventívne je potrebné zabrániť súčasnému užívaniu omeprazolu alebo ezomeprazolu (pozri časť 4.4).

U pantoprazolu a lanzoprazolu 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 liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako napr. H2 blokátory alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidogrelu.

#### *Zosilnená antiretrovirálna liečba (anti-retroviral therapy, ART)*

HIV pacienti liečení zosilnenou antiretrovirálnou 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 je neistý, zaznamenali sa spontánne hlásenia HIV infikovaných pacientov, liečených ritonavírom zosilnenou ART, u ktorých sa vyskytli reoklúzne príhody po deobštrukcii alebo trpeli trombotickými príhodami počas nasycovacej dávkovacej schémy klopidogrelom. Pri súbežnom použití klopidogrelu a ritonaviru môže byť znížená priemerná inhibícia krvných doštičiek. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu klopidogrelu so zosilnenou ART.

#### *Iné lieky*

Uskutočnilo sa viacero klinických štúdií, v ktorých sa klopidogrel podával súbežne s inými liekmi. Ich cieľom bolo zistiť možné farmakodynamické a farmakokinetické interakcie. Ak sa klopidogrel podával súbežne s atenololom, nifedipínom alebo s kombináciou atenolol a nifedipín, nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakodynamické interakcie.

Navyše, súbežné podávanie fenobarbitalu alebo estrogénu farmakodynamické vlastnosti klopidogrelu významne neovplyvnilo.

Farmakokinetika digoxínu alebo teofylínu sa pri súčasnom podávaní s klopidogrelom nezmenila. Antacidá neovplyvňujú absorpciu klopidogrelu.

Údaje zo štúdie CAPRIE poukazujú na to, 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 opatnosť (pozri časť 4.4).

Odhliadnuc od uvedených informácií týkajúcich sa špecifických liekových interakcií, neboli vykonané štúdie zamerané na interakcie klopidogrelu s niektorými liekmi, ktoré sa bežne podávajú pacientom s aterosklerotickým ochorením. Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií s klopidogrelom súčasne však 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 bez toho, aby sa objavili klinicky významné nežiaduce interakcie.

Tak ako pri iných perorálnych inhibítoroch P2Y<sub>12</sub>, súbežné podávanie opioidných agonistov môže oddialiť a znížiť absorpciu klopidogrelu, 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 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

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o vystavení sa účinku klopidogrelu počas tehotenstva, preto sa ako preventívne opatrenie jeho užívanie počas tehotenstva neodporúča.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (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. Počas liečby Clopidogrelom Medreg sa ako preventívne opatrenie nemá pokračovať v dojčení.

### Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv klopidogrelu na fertilitu.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Clopidogrel Medreg nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť pri užívaní klopidogrelu bola sledovaná u viac ako 44 000 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, vrátane vyše 12 000 pacientov liečených 1 rok alebo dlhšie. Celkovo bol klopidogrel 75 mg/deň v CAPRIE porovnateľný 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 v klinických štúdiách ako aj zo skúseností po uvedení lieku na trh, kedy bolo hlásené najmä počas prvého mesiaca liečby, je krvácanie.

V CAPRIE bola celková incidencia akéhokoľvek krvácania u pacientov liečených klopidogrelom alebo ASA 9,3 %. Incidencia klinicky závažného krvácania bola pri klopidogrele podobná ako pri ASA.



V CURE, v priebehu 7 dní po vykonaní koronárneho bypassu pacientom, u ktorých bola ukončená liečba klopidogrelom a ASA viac ako päť dní pred chirurgickým zákrokom, nedošlo k zvýšenému výskytu 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 celkovo zvýšené krvácanie v skupine klopidogrel plus ASA vs skupina placebo plus ASA. Výskyt závažného krvácania bol podobný medzi skupinami. Toto bolo konzistentné v 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 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 bol zvýšený výskyt 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 náhlejšej cievnej mozgovej príhody (0,8 % a 0,6 %, v uvedenom poradí).

V štúdií TARDIS mali pacienti s nedávnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou, ktorí dostávali intenzívnu antiagregačnú liečbu tromi liekmi (ASA + klopidogrel + dipyridamol), väčšie krvácanie a krvácanie s väčšou závažnosťou v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali samotný klopidogrel alebo kombináciu ASA a dipyridamol (upravený všeobecný pomer šanci (*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 spontánných hlásení. Frekvencia ich výskytu je definovaná použitím nasledovných konvencií: časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých tried orgánových systémov sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopenia, leukopénia, eozinofília	Neutropénia, vrátane závažnej neutropénie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopenia, agranulocytóza, ťažká trombocytopenia, získaná hemofília A, granulocytopenia, anémia	
Poruchy imunitného systému				Sérová choroba, anafylaktoidné reakcie	Skrížená hypersenzitivita medzi tienopyri-

					dínmi (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)
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť	
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s fatálnym koncom), bolesť hlavy, parestézia, závrat		Poruchy chute, ageúzia	
Poruchy oka		Krvácanie oka (konjunktiválne, okulárne, sietnicové)			
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					Kounisov syndróm (vazospastická alergická angína/aler-gický infarkt myokardu) v súvislosti s reakciou z precitlivosti na klopidogrel
Poruchy ciev	Hematóm			Závažná	

				hemorágia, hemorágia z pooperačných rán, vaskulitída, hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemorágia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída, eozinofilná pneumónia	
Poruchy gastrointesti- nálného traktu	Gastroin- testinálne krvácanie, hnačka, abdomi- nálna bolesť, dyspepsia	Gastrický a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, obstipácia, flatulencia	Retroperito- neálne krvácanie	Gastrointestinálne a retroperitoneálne krvácanie s fatálnym koncom, pankreatitída, kolitída (vrátane ulceróznej a 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, multiformný erytém, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)), angioedém, syndróm liekovej hypersenzitivity, lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), erytematózna alebo exfoliatívna vyrážka, urtikária, ekzém, lichen planus	
Poruchy kostrovej a				Muskulo-skeletálne krvácanie	

svalovej sústavy a spojivového tkaniva				(hemartróza), artritída, artralgia, myalgia	
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria		Glomerulonefritída, zvýšenie kreatinínu v krvi	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Gynekomastia		
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			

#### 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, musí sa zvážiť adekvátna liečba. Nie je známe žiadne antidotum voči farmakologickému účinku klopidogrelu. Ak sa vyžaduje rýchla korekcia predĺženého času krvácania, môže účinok klopidogrelu kompenzovať transfúzia trombocytov.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká, antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC04

#### Mechanizmus účinku

Klopidogrel je neaktívna forma, ktorej jeden z metabolitov je inhibítorom agregácie krvných doštičiek. Aby vznikol aktívny metabolit inhibujúci agregáciu krvných doštičiek, musí sa klopidogrel metabolizovať enzýmami CYP450. Aktívny metabolit klopidogrelu selektívne inhibuje väzbu adenosín-difosfátu (ADP) na jeho P2Y<sub>12</sub> receptory na povrchu krvných doštičiek a následnú ADP-sprostredkovanú aktiváciu glykoproteínového komplexu GPIIb/IIIa, čím inhibuje agregáciu trombocytov. Kvôli ireverzibilnej väzbe sú krvné doštičky vystavené vplyvu liečiva po celú dobu svojho prežívania (približne 7-10 dní) ovplyvnené a normalizácia doštičkových funkcií je viazaná na rýchlosť obnovy populácie trombocytov. Agregácia krvných doštičiek indukovaná inými agonistami ako ADP je tiež inhibovaná blokovaním amplifikácie aktivity krvných doštičiek indukovaným uvoľneným ADP.

Vzhľadom na to, že aktívny metabolit sa tvorí enzýmami CYP450, z ktorých niektoré sú polymorfné alebo sú inhibované inými liekmi, nemusí byť inhibícia krvných doštičiek u všetkých pacientov 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 až siedmym dňom. Priemerná hodnota inhibície pozorovaná pri dávke 75 mg na deň sa po dosiahnutí rovnovážneho stavu pohybovala medzi 40–60 %. Agregácia trombocytov a čas krvácania zvyčajne postupne klesali na východiskové hodnoty v priebehu 5 dní od prerušenia liečby.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť klopidogrelu sa sledovala v 7 dvojito-zaslepených štúdiách zahŕňajúcich viac ako 100 000 pacientov: v štúdiu CAPRIE sa klopidogrel porovnával s ASA a v štúdiách CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT a ACTIVE-A sa klopidogrel 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 štúdiu CAPRIE bolo zahrnutých 19 185 pacientov s aterosklerotickou manifestovanou nedávnym infarktom myokardu (< 35 dní), nedávnou ischemickou náhlou cievnu mozgovou príhodou (7 dní až 6 mesiacov) 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 po dobu od 1 do 3 rokov. Väčšina pacientov v podskupine po infarkte myokardu užívala ASA počas prvých dní po akútnom infarkte myokardu.

V porovnaní s ASA klopidogrel výrazne znižuje výskyt nových ischemických príhod (kombinovaný cieľový ukazovateľ: infarkt myokardu, ischemická náhla cievna mozgová príhoda a smrť v dôsledku cievnych príčin). V „intention-to-treat“ analýze bolo zaznamenaných 939 príhod v skupine klopidogrelu a 1 020 príhod v skupine ASA (zníženie relatívneho rizika (relative risk reduction, RRR) 8,7 % [95% CI: 0,2 až 16,4];  $p = 0,045$ ), čo zodpovedá ďalším 10 pacientom, u ktorých sa zabránilo novovzniknutým ischemickým príhodám, na každých 1 000 pacientov liečených počas 2 rokov, [CI: 0 až 20]. Analýza celkovej úmrtnosti ako sekundárny cieľový 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 s prekonaným infarktom 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 klopidogrel numericky menej účinný, ale tento rozdiel nebol štatisticky významný od ASA (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 až 11,7 [ $p = 0,639$ ]). Navyše, v podskupine analyzovanej na základe veku bol prínos klopidogrelu 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 štúdiu 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 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 nad horný limit normálneho rozpätia. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny užívajúcej klopidogrel (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 klopidogrelu a placebo významne ovplyvnený sprievodnou liečbou heparínmi.

Počet pacientov, u ktorých došlo k príhode stanovenej ako primárne cieľový ukazovateľ [kardiovaskulárna (KV) smrť, infarkt myokardu (IM), alebo náhla cievna mozgová príhoda] bol 582 (9,3 %) v skupine liečenej klopidogrelom a 719 (11,4 %) v skupine liečenej placebom. V skupine liečenej klopidogrelom sa dosiahlo 20 % zníženie relatívneho rizika (95% CI z 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 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, 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 cieľový 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 klopidogrel + ASA sa po 3 mesiacoch trvania liečby ďalej nezvyšoval, zatiaľ čo riziko hemorágie pretrvávalo (pozri časť 4.4).

Užívanie klopidogrelu 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 cieľový ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia), bol v skupine liečenej klopidogrelom 1 035 (16,5 %) a v skupine liečenej placebom 1 187 (18,8 %). V skupine liečenej klopidogrelom 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 klopidogrelom 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 klopidogrel v porovnaní s placebom preukázal významné 26,2 % RRR (zníženie relatívneho rizika) v prospech klopidogrelu pre združený primárny cieľový ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda) a tiež významné 23,9 % RRR pre druhý združený primárny cieľový ukazovateľ (KV smrť, IM, náhla cievna mozgová príhoda alebo refraktérna ischémia). Okrem toho, bezpečnostný profil klopidogrelu v tejto podskupine pacientov nevyvolal žiadne zvláštne obavy. Preto sú výsledky z tejto podskupiny v súlade s celkovými výsledkami štúdie.

Prínosy pozorované pri užívaní klopidogrelu 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 klopidogrelu bola pozorovaná 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.

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 klopidogrel (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), fibrinolytikom a podľa vhodnosti heparínom. Pacienti boli sledovaní počas 30 dní. Primárny cieľový ukazovateľ bol výskyt kombinácie upchatej 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 špecificitou: 68,7 %, bez fibrínovej špecificity: 31,1 %), 89,5 % heparín, 78,7 % beta-blokátory, 54,7 % ACE inhibítory a 63 % statíny.

Pätnásť percent (15,0 %) pacientov v skupine s klopidogrelom 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 klopidogrelu (95% CI: 24,47 %;  $p < 0,001$ ), hlavne týkajúcej sa redukcii upchatých artérií spôsobujúcich 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 nasycovacia 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,  $p > 0,99$ ). Nález tejto analýzy podporujú skoré použitie nasycovacej dávky klopidogrelu pri STEMI a stratégiu rutinej liečby klopidogrelom u pacientov pred podstúpením PCI.

2x2 faktoriálny dizajn štúdie COMMIT zahŕňal 45 852 pacientov so začiatkom príznakov suspektného IM do 24 hodín so sprievodnými EKG abnormalitami (napr. ST elevácia, ST depresia 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. Primárne združené 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  $\geq$  60 rokov (26 %  $\geq$  70 rokov) a 54,5 % pacientov, ktorí dostávali fibrinolytiká.

Klopidogrel 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 redukcii 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 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  $\geq 75$  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 ( $52,1 \pm 9,5$  % 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** (*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  $\geq 6$  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) 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 placebo (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 cievej 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 noninferiorna 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 noninferiorný oproti 12-mesačnému DAPT v riziku zlyhania cieľovej cievy.

#### Deeskalácia P2Y<sub>12</sub> inhibičných látok pri akútnom koronárnom syndróme

Prechod z účinnejšieho inhibítora receptora P2Y<sub>12</sub> na klopidogrel v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou, 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 P2Y<sub>12</sub> inhibítormi, tikagrelomom a prasugrelom, 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 prvého 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 P2Y<sub>12</sub> inhibítorov, ktorý sa prevažne vyskytuje počas udržiavacej fázy, po prvom mesiaci po ACS. TOPIC a TROPICAL-ACS boli navrhnuté tak, aby skúmali ako zmierniť krvácané 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 kyselinu acetylsalicylovú a účinnejší P2Y<sub>12</sub> blokátor bez nežiaducich účinkov, bola po jednom mesiaci zmenená liečba na fixnú dávku kyseliny acetylsalicylovej 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 infarktomyokardu s eleváciou ST-segmentu (STEMI) alebo s infarktomyokardu bez elevácie ST-segmentu (NSTEMI) alebo nestabilnou angínou pectoris (deeskalovaná DAPT (n=322), nezmenená DAPT (n=323)). Po roku bolo vykonané sledovanie u 316 pacientov (98,1 %) deeskalovanej DAPT skupiny a 318 pacientov (98,5 %) u nezmenenej DAPT skupiny. Medián doby sledovania pre obe skupiny bol 359 dní. Charakteristiky študovanej kohorty boli podobné u oboch skupín.

Primárny ukazovateľ, zložený z kardiovaskulárnej smrti, náhlejšej cievnej mozgovej príhody, 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). Krvácané 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 prasugrel 5 alebo 10 mg/d (Dni 0-7) a následne boli deeskalovaní na klopidogrel 75 mg/d (Dni 8-14) (n=1 304), 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  $HPR \geq 46$  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. Z tohto dôvodu, rameno s usmernenou deeskaláciou obsahovalo pacientov, ktorí užívali buď prasugrel (40 %) alebo klopidogrel (60 %). Všetci pacienti pokračovali s užívaním kyseliny acetylsalicylovej a boli pozorovaní po dobu jedného roku.

Primárny cieľový ukazovateľ (kombinovaný výskyt CV smrti, MI, mŕtvice a BARC krvácanie stupňa  $\geq 2$  po 12 mesiacoch) preukázal neinferioritu. Deväťdesiatpäť pacientov (7 %) v skupine s usmernenou deeskaláciou 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 cieľového 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) bol 9 % (114 príhod) v skupine s usmernenou deeskaláciou 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 klopidogrelom 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, placebo 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 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 rizikovitom 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 siedmich pacientov (0,3 %) v skupine klopidogrel–ASA a u ôsmich (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, placebo 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 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 štúdií CHANCE a POINT

Ukazovatele v CHANCE a POINT	Počet príhod				
	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

Štúdia ACTIVE-W a ACTIVE-A, samostatné štúdie programu ACTIVE, zahŕňali pacientov s atriálnou fibriláciou (AF), ktorí mali minimálne jeden rizikový faktor cievnej príhody. 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 liečba antagonistami vitamínu K bola účinnejšia ako podávanie klopidogrelu a ASA.

Štúdia ACTIVE-A (N=7 554) bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia, ktorá porovnávala klopidogrel 75 mg/deň + ASA (N=3 772) s placebo + 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  $\geq$  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 CHADS2 bola 2,0 (rozpätie 0-6).

Hlavné vylučovacie kritériá boli dokumentovaná vredová choroba počas posledných 6 mesiacov, predchádzajúca intracerebrálna hemorágia, významná trombocytopenia (počet trombocytov < 50 x 10<sup>9</sup>/l); požiadavka na klopidogrel alebo perorálne antikoagulačnú (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 splniť monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, International Normalised Ratio), 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 z 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% 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 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 μmol/l ADP-indukovanej agregácie trombocytov), ktoré bolo porovnateľné s dospelými užívajúcimi klopidogrel 75 mg/deň.

V randomizovanej, dvojito-zaslepanej, 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 klopidogrelu (n=467) alebo placebo (n=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 kardiologickej intervencie pred 120 dňom života po udalosti považovanej za trombotickú príhodu (89 [19,1 %] v skupine užívajúcej klopidogrel a 90 [20,5 %] v skupine 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 sledovaní dlhodobej bezpečnosti v tejto štúdií dostalo 26 pacientov, ktorí mali vo veku jedného roku stále zavedený shunt, klopidogrel až do veku 18 mesiacov. Počas tohto dlhodobého sledovania nevznikli žiadne nové bezpečnostné obavy.

Štúdie CLARINET a PICOLO sa vykonali s použitím rekonštituovaného roztoku klopidogrelu. V štúdií relatívnej biologickej dostupnosti u dospelých preukázal rekonštituovaný roztok klopidogrelu podobný rozsah a mierne vyššiu rýchlosť vstrebávania hlavného cirkulujúceho (neaktívneho) metabolitu v porovnaní so zaregistrovanými tabletami.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Klopidogrel sa po jednorazovej a opakovanej dennej perorálnej dávke 75 mg rýchlo absorbuje. Priemerné maximálne hladiny nezmeneného klopidogrelu v plazme (približne 2,2 – 2,5 ng/ml po jednorazovej 75 mg perorálnej dávke) sa dosahujú približne 45 min po požití dávky. Na základe koncentrácie metabolitov klopidogrelu v moči sa absorpcia odhaduje na viac ako 50 %.

#### Distribúcia

Klopidogrel a jeho hlavný cirkulujúci (neaktívny) metabolit sa *in vitro* reverzibilne viažu na proteíny ľudskej plazmy (98 % resp. 94 %). Väzba je *in vitro* v širokom koncentračnom rozsahu nesaturovateľná.

#### Biotransformácia

Klopidogrel sa extenzívne metabolizuje v pečeni. *In vitro* a *in vivo* sa klopidogrel metabolizuje dvomi hlavnými metabolickými dráhami: jedna sprostredkovaná esterázami a vedúca k hydrolýze na neaktívny derivát kyseliny karboxylovej (85 % cirkulujúcich metabolitov) a jedna sprostredkovaná viacerými cytochrómami P450. Klopidogrel sa najprv metabolizuje na prechodný metabolit 2-oxo-klopidogrel. Následný metabolizmus prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu vyúsťuje do vzniku aktívneho metabolitu, tiolového derivátu 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 a tak 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 vylúčeného močom a približne 46 % stolicou počas 120 hodín po podaní dávky. Po jednorazovej perorálnej 75 mg dávke je polčas klopidogrelu približne 6 hodín. Po jednorazovom a opakovanom podaní bol eliminačný polčas hlavného cirkulujúceho (neaktívneho) metabolitu 8 hodín.

#### Farmakogenetika

Na tvorbe aktívneho metabolitu a prechodného metabolitu 2-oxo-klopidogrelu sa podieľa 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 Číňanov. K dispozícii sú testy, ktoré slúžia na zistenie CYP2C19 genotypu pacienta.

V skríženej („crossover“) klinickej štúdií sa hodnotila farmakokinetická a antiagregačná odpoveď u 40 zdravých dobrovoľníkov, rozdelených do 4 skupín po 10 dobrovoľníkov podľa CYP2C19 metabolizmu (ultraráchly, 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 ultraráchlymi, extenzívnymi a intermediálnymi metabolizérmi. Expozícia aktívnemu metabolitu klopidogrelu 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  $\mu$ mol/l ADP) znížila antiagregačná odpoveď na 24 % (24 hodín) a na 37 % (piaty deň) v porovnaní s hodnotami IPA u extenzívnych metabolizérov 39 % (24 hodín) a 58 % (piaty deň) a u intermediálnych metabolizérov 37 % (24 hodín) a 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 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 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  $\mu$ mol/l ADP) znížila s rozdielmi 5,9 % a 21,4 %, 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=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), 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 štúdií (Simon) sa zvýšil výskyt nežiaducich príhod iba u pomalých metabolizérov v porovnaní s extenzívnymi metabolizérmi.

V CURE, CLARITY, ACTIVE-A a jednej kohortnej štúdií (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 skupín populácií nie je známa farmakokinetika aktívneho metabolitu klopidogrelu.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidogrelu denne, u pacientov so závažným ochorením obličiek (klírens kreatinínu od 5 do 15 ml/min) bola inhibícia ADP-indukovanej agregácie trombocytov nižšia (25 %) v porovnaní so zdravými jedincami, avšak predĺženie doby krvácania bolo podobné ako u zdravých jedincov užívajúcich 75 mg klopidogrelu denne. Okrem toho bola klinická znášanlivosť u všetkých pacientov dobrá.

#### *Porucha funkcie pečene*

Po opakovanom podaní dávky 75 mg klopidogrelu denne počas 10 dní u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene bola inhibícia ADP-indukovanej agregácie trombocytov podobná tej, ktorá bola pozorovaná u zdravých jedincov. Priemerné predĺženie doby krvácania bolo tiež v oboch skupinách podobné.

#### *Rasa*

Prevalencia CYP2C19 aliel, ktorá vyúsťuje do intermediálneho a pomalého CYP2C19 metabolizmu sa líši podľa rasy/etnickej príslušnosti (pozri Farmakogenetika). Z literatúry je dostupné obmedzené množstvo údajov o ázijskej populácii, aby sa vyhodnotil klinický dosah genotypu tohto cytochrómu na výskyt klinických príhod.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Najčastejšie pozorovaným účinkom počas predklinických štúdií na potkanoch a na paviánoch boli zmeny týkajúce sa pečene. Tieto sa vyskytovali pri dávke predstavujúcej najmenej 25-násobok expozície pozorovanej u ľudí s klinickou dávkou 75 mg/deň a boli dôsledkom účinku na pečenevé enzýmy zúčastnené na metabolizme. Pri terapeutickej dávke nebol u ľudí užívajúcich klopidogrel pozorovaný účinok na pečenevé enzýmy.

Pri veľmi vysokých dávkach klopidogrelu sa u potkanov a paviánov vyskytli žalúdočné ťažkosti (gastritída, gastrické erózie a/alebo vracanie).

Nepreukázal sa karcinogénny účinok klopidogrelu pri podávaní myšiam počas 78 týždňov a potkanom počas 104 týždňov v dávke 77 mg/kg/deň (predstavujúcej najmenej 25-násobok expozície pozorovanej u ľudí s klinickou dávkou 75 mg/deň).

Genotoxicita klopidogrelu bola testovaná v rôznych *in vitro* a *in vivo* štúdiách. Nepreukázala sa žiadna genotoxická aktivita.

Zistilo sa, že klopidogrel nemá účinok na plodnosť samcov a samíc potkanov a nemá teratogénny potenciál ani u potkanov ani u králikov. Pri podávaní dojčiacim potkanom, spôsobil klopidogrel nevýrazné spomalenie vývoja potomstva. Špecifické farmakokinetické štúdie uskutočnené s rádioaktívne označeným klopidogrelom preukázali, že liečivo a jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka.

V dôsledku toho nie je možné vylúčiť možný priamy účinok (mierna toxicita), ako aj nepriamy účinok (nízka vnímavosť chuti).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety:

Laktóza  
Hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná  
Hydroxypropylcelulóza  
Celulóza, mikrokryštalická  
Ricínový olej, hydrogenovaný  
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

#### Obal tablety:

Hydroxypropylcelulóza  
Opadry II 31K34575 ružová:  
Laktóza, monohydrát  
Hypromelóza 15cP  
Oxid titaničitý (E171)  
Triacetín  
Červený oxid železitý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

OPA-Al-PVC/Al blister

Veľkosť balenia: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, a 100 filmom obalených tabliet.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

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

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

16/0261/22-S

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

Dátum prvej registrácie: 11. novembra 2022

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2023