

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Clopidogamma 75 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg hydrogenovaného ricínového oleja a 177,50 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Červené, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom 11 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sekundárna prevencia aterotrombotických príhod

Klopidoogrel je indikovaný:

- dospelým pacientom po infarkte myokardu (časový interval začiatku liečby je od niekoľkých dní až do 35 dní), po ischemickej náhlej 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 podstupujúcich sa zavedeniu stentu po perkutánnom koronárnom zákroku, v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA)
 - akútny infarkt myokardu s eleváciou segmentu ST v kombinácii s ASA u pacientov podstupujúcich perkutánnu 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)

Klopidoogrel je v kombinácii s ASA indikovaný u:

- dospelých pacientov so stredným až vysokým rizikom TIA (ABCD²¹ skóre ≥ 4) alebo s miernou IS (NIHSS² ≤ 3) do 24 hodín od TIA alebo IS príhody.

Prevenca 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 klopidoogrel indikovaný v kombinácii s ASA na prevenciu aterotrombotických a tromboembolických príhod vrátane náhlejšej cievnej mozgovej príhody.

Podrobnejšie informácie sú uvedené v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

- Dospelí a starší pacienti

Klopidoogrel sa má podávať ako jednorazová denná 75 mg dávka.

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom:

– bez elevácie segmentu ST (nestabilná angína pectoris alebo non Q-infarkt myokardu): liečba klopidoogrelom sa má začínať jednorazovou 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 klopidoogrelom sa má pokračovať v dávke 75 mg raz denne (spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v dávke od 75 mg do 325 mg denne). Vzhľadom na to, že vyššie dávky ASA boli spojené s vyšším rizikom krvácania, odporúča sa, aby dávkovanie ASA nepresahovalo 100 mg. Optimálna dĺžka liečby sa oficiálne nestanovila. Údaje získané z klinických skúšaní podporujú užívanie klopidoogrelu počas 12 mesiacov, pričom maximálny prínos sa pozoroval v 3. mesiaci užívania (pozri časť 5.1).

– pri akútnom infarkte myokardu s eleváciou segmentu ST: Pre farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolytickú/fibrinolytickú liečbu, klopidoogrel sa má podávať ako jednorazová 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 klopidoogrel má začať podávať bez nasycovacej dávky. Kombinovaná liečba sa má začínať podľa možnosti čím skôr, hneď po tom, ako sa objavia príznaky, a má trvať najmenej 4 týždne. Prínos kombinácie klopidoogrelu s ASA po období dlhšom ako 4 týždne sa v tomto nastavení neskúmal (pozri časť 5.1).

- Ak sa plánuje perkutánny koronárny zákrok (*percutaneous coronary intervention*, PCI):

- Liečba klopidoogrelom sa má začať nasycovacou dávkou 600 mg u pacientov podstupujúcich primárny PCI a u pacientov podstupujúcich PCI dlhšie ako 24 hodín po fibrinolytickej liečbe. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sa má LD 600 mg podávať opatrne (pozri časť 4.4).
- Nasycovacia dávka klopidoogrelu 300 mg sa má podať pacientom podstupujúcim PCI do 24 hodín po fibrinolytickej liečbe.

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

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

Dospelým pacientom so stredným až vysokým rizikom TIA (ABCD² skóre ≥ 4) alebo s miernou IS (NIHSS ≤ 3) sa má podať nasycovacia dávka klopidoogrelu 300 mg, po ktorej nasleduje klopidoogrel 75 mg

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

² Stupnica náhlejšej cievnej mozgovej príhody Národného zdravotníckeho inštitútu

jedenkrát denne a ASA (75 mg – 100 mg jedenkrát denne). Liečba klopidoogrelom 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 klopidoogrel musí podávať v jednej dennej dávke 75 mg. ASA (75 – 100 mg denne) sa musí iniciovať a následne podávať v kombinácii s klopidoogrelom (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 zvážiť nasycovacia dávka 600 mg, ak sa plánuje perkutánný 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 klopidoogrelom bez nasycovacej dávky.

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

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

• Pediatrická populácia

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

• Porucha funkcie obličiek

Terapeutické skúsenosti u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 4.4).

• Porucha funkcie pečene

Terapeutické skúsenosti u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie 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 alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 2 alebo 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

Poruchy krvi a krvácania

Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických reakcií sa má okamžite zvážiť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iných vhodných testov, len čo sa v priebehu liečby vyskytnú klinické symptómy svedčiace pre krvácanie (pozri časť 4.8). Podobne ako pri iných antiagregačných látkach, klopido­gre­l sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí môžu byť vystavení zvýšenému riziku krvácania po úraze, chirurgickom zákroku alebo 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; NSAIDs), vrátane Cox-2 inhibítorov, alebo selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (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 (klopido­gre­l + 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 sa majú pozorne sledovať akékoľvek známky krvácania, vrátane okultného krvácania a to najmä v prvých týždňoch liečby a/alebo po invazívnom kardiologickom alebo po chirurgickom zákroku. Súbežné podávanie klopido­gre­lu s perorálnymi antikoagulanciami sa neodporúča, pretože to môže zvýšiť intenzitu krvácania (pozri časť 4.5).

Ak je u pacienta plánovaný chirurgický zákrok a antiagregačný účinok je dočasne nežiaduci, klopido­gre­l sa má vysadiť 7 dní pred chirurgickým zákrokom. Pred akýmkoľvek plánovaným chirurgickým zákrokom alebo pred tým, ako začnú pacienti užívať nový liek, majú informovať lekára a zubára, že užívajú klopido­gre­l. Klopido­gre­l predlžuje čas krvácania a má sa používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú lézie s náchylnosťou ku krvácaniu (predovšetkým 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) majú 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 ≥ 75 rokov pre zvýšené riziko krvácania u tejto populácie.

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

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) bola po užívaní klopido­gre­lu hlásená veľmi zriedkavo, niekedy po krátkodobej expozícii. Vyznačuje sa trombocytopéniou a mikroangiopatickou hemolytickou anémiou sprevádzanou buď neurologickými príznakmi, renálnou dysfunkciou alebo horúčkou. TTP je potenciálne fatálne ochorenie, ktoré si vyžaduje 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 cievna ischemická 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 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 sa klopidoogrel 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 klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná.

Z bezpečnostného hľadiska 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 klopidoogrelu a môže zvýšiť riziko krvácania. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súbežnému používaniu liečiv silno indukujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.5).

Substráty CYP2C8

Opatrnosť je potrebná u pacientov liečených súbežne 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, 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 trombocytopenia a neutropénia. Pacienti, u ktorých sa alergická reakcia a/alebo hematologická reakcia na niektorý tienopyridín objavila už v minulosti, môžu mať zvýšené riziko vzniku rovnakej alebo odlišnej reakcie na iný tienopyridín. U pacientov so známou alergiou na tienopyridíny sa odporúča starostlivo sledovať príznaky hypersenzitivity.

Porucha funkcie obličiek

Terapeutické skúsenosti s klopidoogrelom u pacientov s poruchou renálnej funkcie sú nedostatočné. Klopidoogrel sa má preto 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. Klopidoogrel sa má preto podávať opatrne týmto pacientom (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

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

Tento liek obsahuje hydrogenovaný ricínový olej, ktorý môže spôsobiť 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 antikoagulancia: súbežné podávanie klopidoogrelu s perorálnymi antikoagulanciami sa neodporúča, pretože to 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.

Inhibitory glykoproteínu IIb/IIIa: klopidoogrel sa má používať opatrne u pacientov, ktorí sú liečení inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa (pozri časť 4.4).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): ASA neovplyvňuje klopidoogrelom sprostredkovanú inhibíciu agregácie krvných doštičiek indukovanej ADP, ale klopidoogrel zosilňuje účinok ASA na agregáciu krvných doštičiek indukovanú kolagénom. Napriek tomu súbežné podávanie 500 mg ASA dvakrát denne nepredlžuje výrazne čas krvácania spôsobený užívaním klopidoogrelu. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi klopidoogrelom a kyselinou acetylsalicylovou, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súbežnom podávaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). Napriek tomu sa klopidoogrel podával súčasne s ASA až po dobu 1 roka (pozri časť 5.1).

Heparín: v klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch si podávanie klopidoogrelu nevyžadovalo úpravu dávky heparínu ani klopidoogrel neovplyvňoval účinok heparínu na koaguláciu. Súbežné podávanie heparínu s klopidoogrelom nemalo žiadny vplyv na inhibíciu zrážania trombocytov indukovanú klopidoogrelom. Existuje možnosť farmakodynamických interakcií medzi klopidoogrelom a heparínom, ktorá vedie k zvýšenému riziku krvácania. Vzhľadom na to je pri ich súbežnom používaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Trombolytiká: bezpečnosť súbežného 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 výskytu pozorovanému pri súbežnom podávaní trombolytík a heparínu s ASA (pozri časť 4.8)

NSAIDs: v klinickej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch zvýšilo súbežné podávanie klopidoogrelu a naproxenu okultné gastrointestinálne krvácanie. Vzhľadom na chýbajúce interakčné štúdie s inými NSAIDs však nie je v súčasnosti jasné, či existuje zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania pri všetkých NSAIDs. Preto sa NSAIDs, vrátane Cox-2 inhibítorov, a klopidoogrel majú súbežne podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

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

Iné súbežné liečby:

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 CYP219, výsledkom je aj zvýšená hladina aktívneho metabolitu klopidoogrelu aj inhibícia trombocytov, ktoré môžu viesť najmä k zvýšenému riziku krvácania.

Z bezpečnostného hľadiska je potrebné zabrániť súbežnému používaniu liečiv silno indukujúcich CYP2C19 (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP2C19

Keďže sa klopidoogrel 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 klopidoogrelu. Klinická závažnosť tejto interakcie je nejasná. Z bezpečnostného hľadiska je potrebné vyhnúť sa súbežnému 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 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 % (nasyčovacia dávka) a o 40 % (udržiavacia dávka). Tento pokles bol spojený so znížením inhibície agregácie trombocytov o 39 % (nasyčovacia dávka) a 21 % (udržiavacia dávka). Predpokladá sa, že esomeprazol vykazuje s klopidoogrelom rovnakú interakciu.

Nekonzistentné údaje o klinických dôsledkoch tejto farmakokineticko (PK) / farmakodynamické (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 % (nasyčovacia 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, či iné liečivá, ktoré znižujú kyslosť žalúdočnej šťavy, ako napr. H₂ blokátory alebo antacidá, zasahujú do protidoštičkového pôsobenia klopidoogrelu.

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 nasyčovacej dávkovacej schémy klopidoogrelom. Pri súbežnom použití klopidoogrelu a ritonavíru môže byť znížená priemerná inhibícia krvných doštičiek. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu klopidoogrelu so zosilnenou ART.

Iné súbežne podávané lieky: Uskutočnilo sa viacero iných klinických štúdií, v ktorých sa klopidoogrel podával súbežne s inými liekmi na preskúmanie možných farmakodynamických a farmakokinetických

interakcií. Ak sa klopido­gre­l podával súbežne s atenololom, nifedipínom alebo spoločne s atenololom a nifedipínom, nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakodynamické interakcie. Okrem toho, súbežné podávanie fenobarbitalu alebo estrogénu významne neovplyvnilo farmakodynamickú aktivitu klopido­gre­lu.

Súbežné podávanie klopido­gre­lu neovplyvnilo farmakokinetiku digoxínu ani teofylínu. Antacidá neovplyvňovali mieru absorpcie klopido­gre­lu.

Údaje zo štúdie CAPRIE poukazujú na to, že fenytoín a tolbutamid, ktoré sú metabolizované CYP2C9 sa môžu bezpečne podávať súbežne s klopido­gre­lom.

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

Okrem informácií týkajúcich sa špecifických liekových interakcií uvedených vyššie, interakčné štúdie s klopido­gre­lom a s niektorými liekmi, ktoré sa bežne podávajú pacientom s aterotrombotickým ochorením, sa neuskutočnili. Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, však užívali súbežne s klopido­gre­lom rôzne lieky, vrátane diuretík, betablokátorov, ACEI, antagonistov vápnika, liekov znižujúcich cholesterol, koronárnych vazodilatancií, antidiabetík (vrátane inzulínu), antiepileptík a antagonistov GPIIb/IIIa bez dôkazu o klinicky významných nežiaducich interakciách.

Tak ako pri iných perorálnych inhibítoroch P2Y₁₂, 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 morfinu 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

Keďže nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o expozícii klopido­gre­lu počas gravidity, ako preventívne opatrenie sa neodporúča používať klopido­gre­l počas gravidity.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa klopido­gre­l vylučuje do materského mlieka u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie klopido­gre­lu do materského mlieka. Počas liečby klopido­gre­lom sa v rámci prevencie nemá pokračovať s dojčením.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv klopido­gre­lu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klopidogrel nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové 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. Celková tolerancia klopidogrelu 75 mg/deň v CAPRIE bola podobná ako tolerancia 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 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, ktorým bola zastavená liečba klopidogrelom a 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 klopidogrel plus ASA sa počet prípadov závažného krvácania vyskytol v 9,6 % a pri placebe plus ASA v 6,3 %.

V CLARITY bolo celkove zvýšené krvácanie v skupine klopidogrel plus ASA vs skupina placebo plus ASA. Výskyt závažného krvácania bol podobný medzi skupinami. Toto bolo konzistentné v celých podskupinách pacientov definovaných základnými charakteristikami, typom fibrinolytickej alebo heparinovej 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 bola prevaha intrakraniálneho krvácania v porovnaní so skupinou placebo + ASA (1,4 % oproti 0,8 %). Medzi skupinami sa nezaznamenal štatisticky významný rozdiel vo výskyte fatálneho krvácania (1,1 % v skupine klopidogrel + ASA a 0,7 % v skupine placebo + ASA) a hemoragickej náhlej cievnej mozgovej príhody (0,8 % a 0,6 %, v uvedenom poradí).

V 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 šancí (odds ratio, OR) 2,54, 95 % CI 2,05-3,16, $p < 0,0001$).

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli buď počas klinických štúdií alebo ktoré boli hlásené spontánne, sú uvedené v tabuľke nižšie. Ich frekvencia 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 skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme*
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia, leukopénia, eozinofília	Neutropénia, vrátane závažnej neutropénie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (pozri časť 4.4), aplastická anémia, pancytopenia, agranulocytóza, závažná trombocytopenia, získaná hemofília A, granulocytopenia, anémia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Kounisov syndróm (vazospastická alergická angína / alergický infarkt myokardu) v súvislosti s reakciou z precitlivenosti na klopido-grel*
Poruchy imunitného systému				Sérová choroba, anafylaktoidné reakcie, skrížená hypersenzitivita medzi tienopyridínmi (napr. tiklopidín, prasugrel) (pozri časť 4.4)*, inzulínový autoimunitný syndróm, ktorý môže viesť až k závažnej hypoglykémii, hlavne u pacientov s HLA DRA4 podtypom (ktorý sa frekventovanejšie vyskytuje u japonskej populácie)*
Psychické poruchy				Halucinácie, zmätenosť
Poruchy nervového systému		Intrakraniálne krvácanie (niektoré prípady boli hlásené s fatálnym následkom), bolesť hlavy, parestézia, závrat		Poruchy chuti, ageúzia
Poruchy oka		Krvácanie oka (konjunktiválne,		

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme*
		okulárne, sietnicové)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy ciev	Hematóm			Závažná hemorágia, hemorágia z operačnej rany, vaskulitída, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa			Krvácanie z respiračného traktu (hemoptýza, pľúcna hemorágia), bronchospazmus, intersticiálna pneumonitída, eozinofilná pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálna hemorágia, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia	Vred žalúdka a duodenálny vred, gastritída, vracanie, nauzea, zápcha, flatulencia	Retroperitoneálna hemorágia	Gastrointestinálna a retroperitoneálna hemorágia s fatálnym následkom, pankreatitída, kolitída (vrátane ulceróznej alebo lymfocytickej kolitídy), stomatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest				Akútne zlyhanie pečene, hepatitída, abnormálne hodnoty testov pečenej funkcie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Modrina	Vyrážka, svrbenie, 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 reprodukčného systému a			Gynekomastia	

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé, neznáme*
prsníkov				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Muskuloskeletálne 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, zníženie počtu neutrofilov, zníženie počtu trombocytov		

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po podaní klopidozolu môže viesť k predĺženiu času krvácania a následne ku komplikáciám z krvácania. Ak sa pozoruje krvácanie, je potrebné zvážiť primeranú liečbu. Nie je známe žiadne antidotum voči farmakologickému účinku klopidozolu. Ak sa vyžaduje rýchla korekcia predĺženého času krvácania, účinky klopidozolu môže zvrátiť transfúzia krvných doštičiek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory agregácie trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC04.

Mechanizmus účinku

Klopidozol je neaktívna forma, ktorej jeden z jej metabolitov je inhibítorom agregácie krvných doštičiek. Klopidozol musí byť metabolizovaný enzýmom CYP450, aby sa vytvoril aktívny metabolit, ktorý inhibuje agregáciu krvných doštičiek. Aktívny metabolit klopidozolu selektívne inhibuje väzbu adenosín-difosfátu (ADP) na jeho receptor krvných doštičiek P2Y₁₂ a následnú ADP-sprostredkovanú aktiváciu glykoproteínového komplexu GPIIb/IIIa, a tým inhibuje agregáciu krvných doštičiek. Z dôvodu ireverzibilnej väzby sú vystavené krvné doštičky postihnuté po zvyšok svojho prežívania (približne 7 – 10 dní) a obnovenie normálnej funkcie krvných doštičiek nastane rýchlosťou zodpovedajúcou rýchlosti obnovy krvných doštičiek. Agregácia krvných doštičiek indukovaná inými agonistami, ako je ADP, je tiež inhibovaná blokovaním amplifikácie aktivácie krvných doštičiek uvoľnením ADP.

Keďže sa aktívny metabolit tvorí enzýmami CYP450, z ktorých niektoré sú polymorfné alebo sú predmetom inhibície inými liekmi, nie u všetkých pacientov sa dosiahne adekvátna inhibícia krvných doštičiek.

Farmakodynamické účinky

Opakované dávky 75 mg denne spôsobujú významnú inhibíciu ADP-indukovanej agregácie krvných doštičiek od prvého dňa; inhibícia sa postupne zvyšuje a rovnovážny stav sa dosahuje medzi 3. a 7. dňom. Priemerná hodnota inhibície pozorovaná pri dávke 75 mg denne sa po dosiahnutí rovnovážneho stavu pohybovala medzi 40 % a 60 %. Agregácia krvných doštičiek a čas krvácania postupne klesali na východiskové hodnoty, zvyčajne v priebehu 5 dní po prerušení liečby.

Klinická bezpečnosť a účinnosť

Bezpečnosť a účinnosť klopidoogrelu sa hodnotila v 7 dvojito zaslepených štúdiách, ktoré zahŕňali až dosiaľ viac ako 100 000 pacientov: v štúdii CAPRIE sa klopidoogrel porovnával 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 ďalšiou štandardnou liečbou.

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

V štúdii CAPRIE bolo zahrnutých 19 185 pacientov s aterosklerotickou, ktorá sa prejavila nedávnym infarktom myokardu (< 35 dní), nedávnou ischemickou mozgovou príhodou (v rozmedzí 7 dní až 6 mesiacov) 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 počas 1 až 3 rokov. V podskupine po infarkte myokardu užívala väčšina pacientov ASA počas prvých niekoľkých dní po akútnom infarkte myokardu.

V porovnaní s ASA klopidoogrel významne znižoval výskyt nových ischemických príhod (kombinovaný koncový ukazovateľ infarkt myokardu, ischemická mozgová príhoda a úmrtie v dôsledku vaskulárnych príčin). V analýze so zameraním na liečbu bolo pozorovaných 939 príhod v klopidoogrelovej skupine a 1 020 príhod v súvislosti s ASA (zníženie relatívneho rizika (RRR) 8,7 % [95 % CI: 0,2 až 16,4]; $p = 0,045$), čo zodpovedá 10 [CI: 0 až 20] ďalším pacientom, u ktorých sa preventívnou liečbou zabránilo novovzniknutej ischemickej príhode, u všetkých z 1 000 pacientov liečených počas 2 rokov. Analýza celkovej úmrtnosti ako sekundárneho koncového ukazovateľa, nepreukázala žiadny významný rozdiel medzi klopidoogrelom (5,8 %) a ASA (6,0 %).

V analýze podskupín kvalifikovaných podľa príhody (infarkt myokardu, ischemická mozgová príhoda a PAO) sa ukázalo, že prínos je najväčší (dosahujúci štatistický význam pri $p = 0,003$) u pacientov zaradených na základe PAO (najmä tých, ktorí mali v anamnéze tiež infarkt myokardu) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 až 36,2) a slabší (nevýznamne odlišný od ASA) u pacientov s 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 nie štatisticky odlišný od ASA (RRR = -4,0%; CI: -22,5 až 11,7 [$p = 0,639$]). Okrem toho, analýza podskupín podľa veku naznačila, že prínos klopidoogrelu u pacientov vo veku nad 75 rokov bol menší ako prínos pozorovaný u pacientov vo veku ≤ 75 rokov.

Keďže 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 štúdii CURE bolo zaradených 12 562 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie

segmentu ST (nestabilná angína pectoris alebo non-Q infarkt myokardu) a u ktorých sa prejavil v priebehu 24 hodín začiatok záchvatu bolesti na hrudníku alebo symptómy svedčiace pre ischémiu. 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. 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 placebo 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 placebo, 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 (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: -3,5, 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 sa spájalo 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 ischémia), bol v skupine liečenej klopidoogrelom 1 035 (16,5 %) a v skupine liečenej placebo 1 187 (18,8 %); v skupine liečenej klopidoogrelom sa znížilo relatívne riziko o 14% (95 % CI: 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 placebo]. Nepozoroval sa 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 infarkt myokardu, pacienti s nízkym až vysokým rizikom, s diabetes, s potrebou revaskularizácie, rozdielnym vekom, pohlavím a pod.) sa zhodovali 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 placebo 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 ischémia). 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 štúdií CLARITY sa zúčastnilo 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=1752) alebo placebo (N=1739), v oboch skupinách s ASA (od 150 mg do 325 mg ako nasycovacia dávka, ďalej bola podávaná dávka od 75 do 162 mg/deň), fybrinolytikum 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 ≥ 65 rokov. Z celkového počtu 99,7 % pacientov dostávalo fybrinolytiká (s fibrínovou špecifitou: 68,7 %, bez fibrínovej špecifity: 31,1 %), 89,5 % heparín, 78,7 % betablokátory, 54,7 % ACE inhibítory a 63 % statíny.

Pätnásť percent (15,0 %) pacientov v skupine s klopidoogrelom a 21,7 % v skupine s placebo 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 redukcii okludovanej artérie spôsobujúcej infarkt. Prínos bol konzistentný vo všetkých vopred definovaných podskupinách vrátane veku a pohlavia pacientov, lokalizácie infarktu, typu použitého fybrinolytika alebo heparínu.

Analýza podskupiny **CLARITY PCI** zahŕňala 1 863 pacientov so STEMI podstupujúcich PCI. Pacienti, ktorí dostávali nasycovaciu dávku (*loading dose*, LD) klopidoogrelu 300 mg ($n=933$), mali významné zníženie výskytu kardiovaskulárnej smrti, IM alebo cievej 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 cievej 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 cieva mozgová príhoda, alebo smrť. Populácia zahŕňala 27,8 % žien, 58,4 % pacientov ≥ 60 rokov (26 % ≥ 70 rokov) a 54,5 % pacientov, ktorí dostávali fybrinolytiká.

Klopidoogrel signifikantne redukoval relatívne riziko výskytu smrti z akejkoľvek príčiny o 7 % ($p = 0,029$) a relatívne riziko výskytu kombinácie reinfarktu, náhlej cievej 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 s fybrinolytikami 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 (*Optimálna dávka klopidoogrelu a Aspirínu na zníženie opakujúcich sa udalostí, Siedma organizácia na hodnotenie stratégií pri ischemických syndrómocho*)

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 trombozu 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 (*Antiagregačná liečba na zníženie poškodenia myokardu počas angioplastiky - infarkt myokardu*)

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 klopidoogrelu, 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 klopidoogrelu poskytuje rýchlejšiu a väčšiu inhibíciu aktivácie krvných doštičiek. Analýza skúmala vplyv LD 600 mg v porovnaní s 300 mg na 30-dňové klinické výsledky u 3 311 pacientov z hlavného klinického skúšania (n=1 153; skupina LD 300 mg; n=2 158; skupina LD 600 mg) pred katetrizáciou srdca, po ktorej nasledovala dávka 75 mg/deň počas ≥ 6 mesiacov po prepustení. Výsledky preukázali významne nižšiu 30-dňovú neupravenú mieru úmrtnosti (1,9 % oproti 3,1 %, p=0,03), opakujúceho sa infarktu (1,3 % oproti 2,3 %, p=0,02) a definitívnej alebo pravdepodobnej trombozy 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) klopidoogrelom u pacientov so STEMI po PCI

CREDO (*klopidoogrel 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) klopidoogrelom po PCI. 2 116 pacientov bolo randomizovaných na podávanie LD 300 mg klopidoogrelu (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 klopidoogrel v dávke 75 mg/deň do 28. dňa. Od 29. dňa do 12. mesiacov dostávali pacienti v skupine s klopidoogrelom dávku 75 mg/deň klopidoogrelu 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 placebom. 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 (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 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 noninferiorný oproti 12-mesačnému DAPT v riziku zlyhania cieľovej cievy.

Deeskalácia P2Y₁₂ inhibičných látok pri ACS (akútny koronárny syndróm)

Prechod z účinnejšieho inhibítora receptora P2Y₁₂ na klopido-grel v kombinácii s aspirínom, po akútnej fáze ACS bol vyhodnotený v dvoch randomizovaných štúdiách sponzorovaných skúšajúcimi (investigator-sponsored studies, ISS) - TOPIC a TROPICAL-ACS – s údajmi o klinických výsledkoch. Klinický prínos sprostredkovaný účinnejšími 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 PCI. Pacientom, ktorí užívali aspirín a účinnejší P2Y₁₂ blokátor bez vedľajších účinkov, bola po jednom mesiaci zmenená liečba na fixnú dávku aspirínu a klopido-grelu (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 so STEMI alebo 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 ≥ 2 sa vyskytol po prvom roku po ACS

u 43 pacientov (13,4 %) v deeskalovanej DAPT skupine a u 85 pacientov (26,3 %) v nezmenenej DAPT skupine ($p < 0.01$). Tento štatisticky významný rozdiel bol spôsobený hlavne menším počtom prípadov krvácania, bez rozdielu v ischemických ukazovateľoch ($p = 0.36$), zatiaľ čo BARC ≥ 2 krvácanie sa vyskytlo menej frekventovane v deeskalovanej DAPT skupine (4,0 %) v porovnaní s 14,9 % v nezmenenej DAPT skupine ($p < 0.01$). Krvácavé príhody, definované ako všetky BARC sa vyskytli u 30 pacientov (9,3 %) v deeskalovanej DAPT skupine a u 76 pacientov (23,5 %) v nezmenenej DAPT skupine ($p < 0.01$).

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

Táto randomizovaná otvorená štúdia zahŕňala 2610 biomarker pozitívnych ACS pacientov po úspešnej PCI. Pacienti boli náhodne rozdelení k podávaniu buď prasugrelu 5 alebo 10 mg/d (Dni 0-14) ($n = 1309$) alebo prasugrel 5 alebo 10 mg/d (Dni 0-7) a následne boli deeskalovaní na klopidoogrel 75 mg/d (Dni 8-14) ($n = 1309$), v kombinácii s ASA (< 100 mg/day). Na 14. deň bola testovaná funkcia trombocytov (platelet function testing (PFT)). Pacienti užíajúci iba prasugrel pokračovali v užívaní tohto lieku po dobu 11,5 mesiaca.

Deeskalovaní pacienti podstúpili test vysokej doštičkovej reaktivity (high platelet reactivity (HPR)). Ak bol HPR ≥ 46 jednotiek, pacienti boli eskalovaní späť na prasugrel 5 alebo 10 mg/d po dobu 11,5 mesiaca. Ak bol HPR < 46 jednotiek, pacienti pokračovali v liečbe 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, mŕtvice a BARC krvácanie stupňa ≥ 2 po 12 mesiacoch) preukázal neinferioritu. Deväťdesiatpäť pacientov (7 %) v usmernennej deeskalovanej skupine a 118 pacientov (9 %) v kontrolnej skupine (p neinferiority $= 0.0004$) mali príhodu. Usmernená deeskalácia nespôsobila nárast kombinovaného rizika ischemických príhod (2,5 % v deeskalovanej skupine vs 3,2 % v kontrolnej skupine, p neinferiority $= 0,0115$), ani v prípade kľúčového sekundárneho ukazovateľa BARC krvácania ≥ 2 (5 %) u deeskalovanej skupiny vs 6 % v kontrolnej skupine ($p = 0,23$). Kumulatívny výskyt všetkých príhod s krvácaním (BARC trieda 1 až 5) bola 9 % (114 príhod) v usmernennej 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 náhlejšej 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 ≥ 4) alebo s akútnou miernou náhlou cievnu mozgovou príhodou (NIHSS ≤ 3). Pacienti v oboch skupinách dostávali v 1. deň nezaslepenú ASA (v dávke v rozmedzí od 75 do 300 mg, podľa uváženia 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 siedmich 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 ≥ 4) alebo s miernu náhlou cievnu mozgovou príhodou (NIHSS ≤ 3). Všetci pacienti v oboch 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 klopidoogrel 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 klopidoogrel 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 klopidoogrel 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	Zaradenie do liečebnej skupiny	Počet príhod			
		Celkovo	1. týždeň	2. týždeň	3. týždeň
Veľké ischemické príhody	ASA (n=5 035)	458	330	36	21
	KLP+ASA(n=5	328	217	30	14
	Rozdiel	130	113	6	7
Veľké krvácanie	ASA (n=5 035)	18	4	2	1
	KLP+ASA(n=5	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 klopidoogrelu a ASA.

Štúdia ACTIVE-A (N = 7 554) bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia, ktorá porovnávala klopidoogrel 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 ≥ 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 kritéria boli dokumentovaná vredová choroba počas posledných 6 mesiacov, predchádzajúca intracerebrálna hemorágia, významná trombocytopénia (počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$); požiadavka na klopidoogrel 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 spĺňať INR (International Normalised Ratio) monitoring, predispozíciu k pádu alebo zraneniu hlavy alebo mali špecifické riziko krvácania; v 26 % prípadov bolo rozhodnutie lekára založené na pacientovej neochote užívať VKA.

41,8% pacientov tvorili ženy. Priemerný vek bol 71 rokov, 41,6 % pacientov malo ≥ 75 rokov. Celkovo 23 % pacientov užívalo antiarytmiká, 52,1 % betablokátory, 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 klopidoogrelom + ASA a 924 (24,4 %) v skupine placebo + ASA (relatívne zníženie rizika o 11,1 %, 95 % CI 2,4 % až 19,1 %; $p=0,013$), a to predovšetkým vzhľadom na výrazné zníženie výskytu náhlej cievnej mozgovej príhody. Náhla cievna mozgová príhoda sa vyskytla u 296 (7,8 %) pacientov užívajúcich klopidoogrel + 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 štúdiu, 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 μ M ADP-indukovanej agregácie trombocytov), ktoré bolo porovnateľné s dospelými užívajúcimi Clopidogrel 75 mg/deň.

V randomizovanej, dvojito-zaslepenej, paralelnej štúdiu (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 hlásený nežiaduci účinok 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 zarobeného roztoku klopidoogrelu. V štúdií relatívnej biologickej dostupnosti u dospelých preukázal zarobený roztok klopidoogrelu podobný rozsah a mierne vyššiu rýchlosť vstrebávania hlavného cirkulujúceho (neaktívneho) metabolitu v porovnaní so zaregistrovanou tabletou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovej dávke a opakovaných perorálnych dávkach 75 mg denne sa klopidoogrel rýchlo absorbuje. Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie nezmeneného klopidoogrelu (približne 2,2-2,5 ng/ml po jednorazovej 75 mg perorálnej dávke) sa vyskytli približne 45 minút po podaní dávky. Na základe vylučovania metabolitov klopidoogrelu v moči je rozsah absorpcie minimálne 50 %.

Distribúcia

Klopidoogrel sa v 98 % a jeho hlavný cirkulujúci (neaktívny) metabolit v 94 % reverzibilne viažu *in vitro* na proteíny ľudskej plazmy. V širokom rozsahu koncentrácie je väzba *in vitro* nesaturovateľná.

Biotransformácia

Klopidoogrel sa extenzívne metabolizuje v pečeni. *In vitro* a *in vivo* sa klopidoogrel metabolizuje 2 hlavnými metabolickými cestami: prvá je sprostredkovaná esterázami a vedie k hydrolýze na jeho neaktívny derivát kyseliny karboxylovej (85 % cirkulujúcich metabolitov) a druhá je sprostredkovaná viacerými cytochrómami P450. Klopidoogrel sa najprv metabolizuje na intermediárny metabolit 2-oxo-klopidoogrel. Následne metabolizovanie intermediárneho metabolitu 2-oxo-klopidoogrelu vedie k tvorbe aktívneho metabolitu, tiolového derivátu klopidoogrelu. 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 tým inhibuje agregáciu trombocytov.

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

Eliminácia

Po perorálnej dávke klopidoogrelu značeného ¹⁴C u človeka sa približne 50 % klopidoogrelu vylúčilo močom a približne 46 % stolicou v priebehu 120 hodín po podaní dávky. Po jednorazovej perorálnej dávke 75 mg je polčas klopidoogrelu približne 6 hodín. Po jednorazovom a opakovanom podaní bol eliminačný polčas hlavného cirkulujúceho (neaktívneho) 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 (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 μ 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 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 μ M 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=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

Farmakokinetika aktívneho metabolitu klopidoogrelu nie je známa u týchto osobitných skupín populácií.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

Po opakovanom podaní dávok 75 mg klopidoogrelu denne podávaných počas 10 dní u pacientov so závažnou poruchou pečene bola inhibícia ADP-indukovanej agregácie krvných doštičiek podobná tej, ktorá bola pozorovaná u zdravých jedincov. Priemerné predĺženie času krvácania bolo tiež podobné v oboch skupinách.

Rasa

Prevalencia aliel CYP2C19, ktorých výsledkom je intermediárny a slabý metabolizmus CYP2C19 sa líši medzi jednotlivými rasami/etnikami (pozri Farmakogenetika). Z literatúry je dostupné obmedzené množstvo údajov o ázijskej populácii, aby bolo možné posúdiť klinický dosah genotypizácie tohto CYP na klinické výsledky udalostí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Najčastejšie pozorovanými účinkami počas neklinických štúdií na potkanoch a pavianoch boli zmeny týkajúce sa pečene. Vyskytovali sa pri dávkach predstavujúcich minimálne 25-násobok expozície pozorovanej u ľudí s klinickou dávkou 75 mg/deň a boli dôsledkom účinku na metabolizujúce enzýmy pečene. U ľudí užívajúcich klopidoogrel v terapeutickej dávke sa nepozoroval žiadny účinok na metabolizujúce enzýmy pečene.

Pri veľmi vysokých dávkach bola hlásená u potkanov a pavianov slabá žalúdočná znášanlivosť klopidoogrelu (gastritída, žalúdočné erózie a/alebo vracanie).

Nepreukázal sa karcinogénny účinok pri podávaní klopidoogrelu myšiam počas 78 týždňov a potkanom počas 104 týždňov v dávkach až do 77 mg/kg denne (čo predstavuje minimálne 25-násobok expozície pozorovanej u ľudí užívajúcich klinickú dávku 75 mg/deň).

Klopidoogrel sa testoval v rôznych *in vitro* a *in vivo* štúdiách genotoxicity a žiadna genotoxická aktivita sa nepreukázala.

Zistilo sa, že klopidoogrel nemá žiadny vplyv na fertilitu samcov a samiciek potkanov a nebol teratogénny ani u potkanov ani u králikov. Pri podávaní dojčiacim potkanom spôsoboval klopidoogrel mierne oneskorenie vývoja potomstva. Špecifické farmakokinetické štúdie uskutočnené s rádioaktívne značeným klopidoogrelom preukázali, že východisková látka alebo jej metabolity prechádzajú do materského mlieka. Preto nie je možné vylúčiť priamy účinok (mierna toxicita), ani nepriamy účinok (nízka vnímavosť chuti).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

manitol
bezvodá laktóza
mikrokryštalická celulóza
koloidný oxid kremičitý
butylhydroxyanizol
škrob, čiastočne predželatínový 1500 (kukuričný škrob)
hypromelóza
kyselina askorbová
ricínový olej, hydrogenovaný

Filmový obal:

hydroxypropylcelulóza
hypromelóza
makrogol 8000
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierové škatule s ALU/PVC/PE/PVDC blistrami obsahujúce 14, 28, 50, 84 alebo 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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0544/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. decembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2024