

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocná látka se známým účinkem:

jedna potahovaná tableta obsahuje 13 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžové, kulaté a bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sekundární prevence aterotrombotických příhod

Klopidogrel je indikován k:

- U dospělých pacientů po infarktu myokardu (proběhlém před několika málo dny, nejvýše před dobou kratší než 35 dnů), po ischemické cévní mozkové příhodě (proběhlé před 7 dny až 6 měsíci) nebo s prokázaným onemocněním periferních cév.
- U dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem:
 - Akutní koronární syndrom bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu), včetně pacientů, kteří po perkutánní koronární intervenci podstupují implantaci stentu, v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (ASA).
 - Akutní infarkt myokardu s ST elevací v kombinaci s ASA u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (včetně pacientů podstupujících zavádění stentu) nebo u konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou/fibrinolytickou léčbu.

U pacientů se středně až vysoce rizikovou tranzitorní ischemickou atakou (TIA) nebo s lehkou ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP)

Klopidogrel v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikován u:

- U dospělých pacientů se středně až vysoce rizikovou TIA (ABCD²¹ skóre ≥ 4) nebo s lehkou ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) (NIHSS² ≤ 3) během 24 hodin buď od TIA nebo iCMP.

Prevence aterotrombotických a tromboembolických příhod u fibrilace síní

- U dospělých pacientů s fibrilací síní, kteří mají alespoň jeden rizikový faktor pro cévní příhody, nemohou být léčeni antagonisty vitamínu K (VKA) a mají nízké riziko krvácení, je k prevenci aterotrombotických a tromboembolických příhod včetně cévní mozkové příhody indikováno podávání klopidogrelu v kombinaci s ASA.

Pro další informace viz bod 5.1.

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

² Stupnice dle National Institutes of Health Stroke Scale

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

- Dospělí a starší pacienti

Klopidogrel se užívá v jedné denní dávce 75 mg.

U pacientů s akutním koronárním syndromem:

- bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu) by léčba klopidogrelem měla být zahájena nárazovou dávkou 300 mg nebo 600 mg. Nárazová dávka 600 mg může být zvážena u pacientů ve věku <75 let při zamýšlené perkutánní koronární intervenci (viz bod 4.4). Léčba klopidogrelem má pokračovat dávkou 75 mg jednou denně (s acetylsalicylovou kyselinou (ASA) 75–325 mg denně). Vzhledem k tomu, že vyšší dávky ASA byly spojeny s vyšším rizikem krvácení, nedoporučuje se podávat kyselinu acetylsalicylovou v dávkách vyšších než 100 mg. Optimální délka léčby nebyla formálně stanovena. Data z klinických studií hovoří pro trvání léčby do 12 měsíců, maximální účinek byl pozorován 3 měsíce po zahájení léčby (viz bod 5.1).
 - akutní infarkt myokardu s ST elevací:
 - U konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou/fibrinolytickou léčbu má být klopidogrel podáván v dávce 75 mg jedenkrát denně s počáteční nárazovou dávkou 300 mg v kombinaci s ASA a s nebo bez trombolitik. Léčba konzervativně léčených pacientů starších 75 let má být zahájena bez podání počáteční nárazové dávky. Kombinovaná terapie má být zahájena co nejdříve po nástupu příznaků a má pokračovat po dobu nejméně 4 týdnů. Přínos kombinované terapie klopidogrelem s ASA nebyl pro dobu delší než čtyři týdny v této indikaci/ v tomto souboru studován (viz bod 5.1).
 - Pokud je zvažována perkutánní koronární intervence (PCI):
 - Podávání klopidogrelu má být zahájeno nárazovou dávkou 600 mg u pacientů podstupujících primární PCI a u pacientů podstupujících PCI déle než 24 hodin od fibrinolytické léčby. U pacientů ≥ 75 let má být nárazová dávka 600 mg podávána s opatrností (viz bod 4.4).
 - Nárazová dávka 300 mg klopidogrelu má být podána u pacientů podstupujících PCI během 24 hodin od podstoupení fibrinolytické léčby.
- Léčba klopidogrelem má pokračovat v dávce 75 mg jednou denně v kombinaci s ASA v dávce 75 mg – 100 mg denně. Kombinovaná léčba má být zahájena co nejdříve od počátečního výskytu příznaků a má pokračovat po dobu až 12 měsíců (viz bod 5.1).

Dospělí pacienti se středně až vysoce rizikovou TIA nebo s lehkou iCMP:

Dospělým pacientům se střední až vysoce rizikovou TIA (ABCD2 skóre ≥ 4) nebo lehkou iCMP (NIHSS ≤ 3) má být podána nárazová dávka 300 mg klopidogrelu a následně jednou denně 75 mg klopidogrelu a ASA (75–100 mg jednou denně). Léčba klopidogrelem a ASA má být zahájena během 24 hodin od příhody a má pokračovat po dobu 21 dní s následnou jednorázovou protidestičkovou terapií.

U pacientů s fibrilací síní by měl být klopidogrel podáván v jednorázové denní dávce 75 mg.

V kombinaci s klopidogrelem se má zahájit podávání ASA (75-100 mg za den) a v podávání této kombinace se má pokračovat i nadále (viz bod 5.1).

V případě zapomenuté dávky:

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

Zvláštní skupiny pacientů

- *Starší pacienti*

Akutní koronární syndrom bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu):

- U pacientů ve věku <75 let při zamýšlené perkutánní koronární intervenci může být zvážena nárazová dávka 600 mg (viz bod 4.4).

Akutní infarkt myokardu s ST elevací:

- U konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou/fibrinolytickou léčbu: u pacientů starších 75 let má být léčba klopidoogrelm zahájena bez podání nárazové dávky.

U pacientů podstupujících primární PCI a u pacientů podstupujících PCI déle než 24 hodin od fibrinolytické léčby:

- U pacientů ve věku ≥ 75 let má být nárazová dávka 600 mg podávána s opatrností (viz bod 4.4).

- *Pediatrická populace*

Klopidoogrel nemá být použit u dětí z důvodu obav ohledně účinnosti (viz bod 5.1).

- *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

- *Porucha funkce jater*

U pacientů se středně těžkým onemocněním jater, kteří mohou mít sklon ke krvácení, jsou terapeutické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání

Přípravek může být užít s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 2 nebo v bodě 6.1.
- Závažná porucha funkce jater.
- Aktivní patologické krvácení, jako je krvácení při peptickém vředu nebo intrakraniální hemoragie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krvácení a hematologické poruchy

Vzhledem k riziku krvácení a hematologických nežádoucích účinků by v případě, že se objeví během léčby podezření na krvácení, mělo být neodkladně zváženo vyšetření krevního obrazu a/nebo jiné vhodné vyšetření (viz bod 4.8). Stejně jako u ostatních antiagregancí by klopidoogrel měl být užíván s opatrností u pacientů s možným rizikem zvýšeného krvácení následkem traumatu, operace nebo jiného patologického stavu a u pacientů léčených ASA, heparinem, inhibitory glykoproteinů IIb/IIIa nebo nesteroidními antiflogistiky včetně Cox-2 inhibitorů, nebo selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo silných induktorů CYP2C19, nebo jiné léčivé přípravky spojené s rizikem krvácení, jako je pentoxifylin (viz bod 4.5). Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení se trojitá antiagregační terapie (klopidoogrel + ASA + dipyridamol) pro sekundární prevenci cévní mozkové příhody nedoporučuje u pacientů s akutní nekardioembolickou ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo TIA (viz bod 4.5 a 4.8).

Pacienti by měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví jakékoliv známky krvácení včetně okultního krvácení, zvláště během prvních týdnů léčby a/nebo po invazivním kardiologickém výkonu nebo operaci. Současné podávání klopidoogrelu s perorálními antikoagulancií se nedoporučuje, neboť může zvýšit intenzitu krvácení (viz bod 4.5).

Pokud má pacient podstoupit plánovanou operaci a antiagregační účinek není dočasně žádoucí, je třeba klopido­gre­lu vysadit 7 dní před výkonem. Pacienti by měli před plánováním jakékoliv operace nebo další farmakoterapie upozornit lékaře a zubní lékaře, že užívají klopido­gre­lu. Klopido­gre­lu prodlužuje dobu krvácivosti a měl by tedy být podáván pacientům s tendencí ke krvácení (zvláště gastrointestinálnímu a intraokulárnímu) opatrně.

Pacienty je třeba informovat, že pokud užívají klopido­gre­lu (samotný nebo v kombinaci s ASA), mohla by zástava krvácení trvat déle než obvykle, a že by měli o každém nezvyklém krvácení (místě výskytu nebo délce) informovat svého lékaře.

Podávání nárazové dávky 600 mg klopido­gre­lu se nedoporučuje u pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevace segmentu ST a u pacientů ve věku ≥ 75 let kvůli zvýšenému riziku krvácení v této populaci.

Z důvodu omezených klinických dat u pacientů ve věku ≥ 75 let se STEMI PCI a zvýšeného rizika krvácení má být podání nárazové dávky 600 mg klopido­gre­lu zváženo pouze poté, co lékař u pacienta individuálně posoudí riziko krvácení.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombolytická trombocytopenická purpura (TTP) byla po užití klopido­gre­lu hlášena velmi zřídka, někdy po krátké expozici. Je charakterizována trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií spojenou s neurologickými nálezy, renální dysfunkcí nebo horečkou. TTP je potenciálně fatální stav vyžadující neodkladnou léčbu včetně plazmaferézy.

Získaná hemofilie

Po užití klopido­gre­lu byla hlášena získaná hemofilie. V případech, kdy je potvrzen ojedinělý výskyt prodloužení aPTT (activated Partial Thromboplastin Time) s krvácením nebo bez něj, je zapotřebí vzít v úvahu možnost získané hemofilie. Pacienty s potvrzenou diagnózou získané hemofilie má léčit specializovaný lékař a podávání klopido­gre­lu je nutné ukončit.

Nedávná cévní mozková příhoda

- *Zahájení terapie*
 - U pacientů s akutní lehkou iCMP nebo se středně až vysoce rizikovou TIA má být nejpozději do 24 hodin od příhody zahájena duální protideštičková léčba (klopido­gre­lu a ASA).
 - Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se poměru přínosů a rizik krátkodobé duální protideštičkové terapie u akutní lehké iCMP nebo u pacientů se středně až vysoce rizikovou TIA s anamnézou (netraumatického) intrakraniálního krvácení.
 - U pacientů s jinou než lehkou iCMP má být monoterapie klopido­gre­lem zahájena až po prvních 7 dnech od příhody.
- *Pacienti s jinou než lehkou iCMP (NIHSS >4)*

Vzhledem k nedostatku údajů se použití duální protideštičkové léčby nedoporučuje (viz bod 4.1).
- *Nedávná lehká iCMP nebo středně až vysoce riziková TIA u pacientů, u nichž je indikována nebo plánována intervence*

Nejsou k dispozici žádné údaje, které by podporovaly použití duální protideštičkové terapie u pacientů, u kterých je indikována léčba karotickou endarterektomií nebo intravaskulární trombektomií nebo u pacientů s plánovanou trombolýzou nebo antikoagulační terapií. V těchto situacích se nedoporučuje duální protideštičková terapie.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: U pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2C19, se při podávání doporučených dávek klopido­gre­lu tvoří menší množství aktivního metabolitu a podávání klopido­gre­lu má tak menší vliv na funkci krevních destiček. Jsou k dispozici testy pro jistění pacientova genotypu CYP2C19.

Vzhledem k tomu, že klopido­gre­l je me­ta­bo­lizován na ak­ti­vní me­ta­bo­lit částečně cestou CYP2C19, je možné očekávat, že užití léčivých přípravků inhibujících aktivitu tohoto enzymu by se mohlo projevit snížením hladiny aktivního metabolitu klopido­gre­lu. Klinický význam této interakce je nejasný. Z preventivních důvodů je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP2C19 (viz bod 4.5, kde je uveden seznam inhibitorů CYP2C19, a také viz bod 5.2).

Při použití léčivých přípravků indukujících aktivitu CYP2C19 lze očekávat zvýšení hladiny aktivního metabolitu klopido­gre­lu a může se zvýšit riziko krvácení. Z preventivních důvodů je třeba se vyhnout souběžnému používání silných induktorů CYP2C19 (viz bod 4.5).

CYP2C8 substráty

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů léčených současně klopido­gre­lem a léčivými přípravky s CYP2C8 substráty (viz bod 4.5).

Zkřížená reaktivita mezi thienopyridiny

U pacientů má být zhodnocena anamnéza přecitlivělosti na thienopyridiny (jako je klopido­gre­l, tiklopidin, prasugrel), protože mezi thienopyridiny byla hlášena zkřížená reaktivita (viz bod 4.8). Thienopyridiny mohou způsobit mírné až středně závažné alergické reakce jako je vyrážka, angioedém nebo zkřížené hematologické reakce jako je trombocytopenie či neutropenie. Pacienti, u kterých se zkřížená alergická reakce a/nebo hematologická reakce na thienopyridin objevila již dříve, mohou mít zvýšené riziko vzniku stejné nebo odlišné reakce na jiný thienopyridin. U pacientů se známou alergií na thienopyridiny se doporučuje monitorovat známky přecitlivělosti.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky spojené s rizikem krvácení: existuje zvýšené riziko krvácení z důvodu možného aditivního účinku. Současné podávání léčivých přípravků spojených s rizikem krvácení by mělo být prováděno s opatrností (viz bod 4.4).

Perorální antikoagulancia: současné podávání klopido­gre­lu s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může mít za následek zvýšenou intenzitu krvácení (viz bod 4.4). Ačkoliv podávání klopido­gre­lu v dávce 75 mg/den pacientům dlouhodobě léčeným warfarinem nezměnilo farmakogenetiku S-warfarinu ani INR (International Normalised Ratio), současné podávání klopido­gre­lu a warfarinu zvyšuje riziko krvácení z důvodu jejich nezávislých účinků na hemostázu.

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

Kyselina acetylsalicylová (ASA): ASA neovlivnila klopido­gre­lem zprostředkovanou inhibici ADP-indukované agregace trombocytů, ale klopido­gre­l zesílil účinek ASA na agregaci trombocytů indukovanou kolagenem. Nicméně současné podání 500 mg ASA 2x denně po dobu jednoho dne dále významně neprodloužilo prodlouženou dobu krvácivosti navozenou klopido­gre­lem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopido­gre­lem a kyselinou acetylsalicylovou, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4). Nicméně klopido­gre­l byl podáván společně s ASA po dobu jednoho roku (viz bod 5.1).

Heparin: V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících si současné podání klopidoogrelu nevyžádalo úpravu dávky heparinu, ani nijak neovlivnilo účinek heparinu na koagulaci. Současné podávání heparinu nemělo žádný vliv na inhibici agregace destiček indukovanou klopidoogrelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidoogrelem a heparinem vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4).

Trombolytika: Bezpečnost současného podávání klopidoogrelu, fibrin specifických nebo fibrin nespecifických trombolytických látek a heparinů byla posuzována u pacientů s akutním infarktem myokardu. Incidence klinicky významného krvácení byla podobná jako při podávání trombolytických látek a heparinu současně s ASA (viz bod 4.8).

Nesteroidní antiflogistika (NSAID): V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících zvýšilo současné podávání klopidoogrelu a naproxenu ztráty krve okultním krvácením do gastrointestinálního traktu. Vzhledem k nedostatku studií týkajících se interakcí s jinými NSAID není v současnosti jasné, dochází-li ke zvýšení rizika gastrointestinálního krvácení u všech léků této skupiny. Proto je nutno k podávání kombinace NSAID včetně Cox-2 inhibitorů a klopidoogrelu přistupovat opatrně (viz bod 4.4).

SSRI: Vzhledem k tomu, že SSRI mají vliv na aktivaci trombocytů a zvyšují riziko krvácení, je při současném podávání SSRI a klopidoogrelu zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Jiné kombinace:

Induktory CYP2C19

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

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

Inhibitory CYP2C19

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

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

Inhibitory protonové pumpy (PPI):

Omeprazol 80 mg podávaný jednou denně buď ve stejnou dobu jako klopidoogrel nebo v odstupu 12 hodin mezi podáními těchto dvou léčivých přípravků, snížil expozici aktivnímu metabolitu o 45 % (nárazová dávka) a o 40 % (udržovací dávka). Pokles byl spojen s 39% (nárazová dávka) a 21% (udržovací dávka) snížením inhibice agregace destiček. Očekává se, že podobné interakce vzniknou i při podávání esomeprazolu s klopidoogrelem.

Jak v observačních, tak v klinických studiích byly hlášeny rozporné údaje týkající se klinických důsledků této farmakokinetické (PK)/farmakodynamické (PD) interakce z hlediska vážných kardiovaskulárních příhod. Z preventivních důvodů je třeba vyvarovat se současného podávání omeprazolu nebo esomeprazolu (viz bod 4.4).

Méně výrazné snížení expozice metabolitu bylo pozorováno při podávání pantoprazolu nebo lansoprazolu.

Při současném podávání pantoprazolu v dávce 80 mg jednou denně byly plazmatické koncentrace aktivního metabolitu sníženy o 20 % (nárazová dávka) a o 14 % (udržovací dávka). To bylo spojeno se snížením střední hodnoty inhibice agregace destiček o 15 % resp. o 11 %. Tyto výsledky značí, že klopidoogrel může být s pantoprazolem podáván.

Nejsou žádné důkazy, že ostatní léčivé přípravky, které snižují žaludeční kyselost, jako např. blokátory H₂ nebo antacida, interferují s antiagregační aktivitou klopidoogrelu.

Potencovaná antiretrovirová terapie (ART):

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

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

Jiné léčivé přípravky: Byla provedena řada klinických studií současného podávání klopidoogrelu a jiných léčivých přípravků za účelem zjištění potenciálních farmakodynamických a farmakokinetických interakcí. Žádné klinicky významné farmakodynamické interakce nebyly pozorovány při současném podávání klopidoogrelu s atenololem ani nifedipinem nebo s atenololem a nifedipinem současně. Dále bylo zjištěno, že farmakodynamická aktivita klopidoogrelu nebyla významně ovlivněna současným podáváním fenobarbitalu, nebo estrogonu.

Farmakokinetika digoxinu nebo teofylinu se při současném podávání s klopidoogrelem neměnila. Antacida neovlivňují rozsah absorpce klopidoogrelu.

Údaje ze studie CAPRIE ukazují, že fenytoin a tolbutamid, jež jsou metabolizovány CYP2C9 lze bezpečně podávat současně s klopidoogrelem.

Léčivé přípravky s CYP2C8 substráty: U klopidoogrelu bylo prokázáno, že zvyšuje expozici repaglinidu u zdravých dobrovolníků. *In vitro* studie prokázaly, že zvýšení expozice repaglinidu je z důvodu inhibice CYP2C8 glukuronidovým metabolitem klopidoogrelu. Vzhledem k riziku zvýšených plazmatických koncentrací, by současné podávání klopidoogrelu a léčiv primárně vylučovaných CYP2C8 metabolismem (např. repaglinid, paclitaxel) mělo být provedeno s opatrností (viz bod 4.4).

Nehledě na specifické lékové interakce popsané výše, nebyly studie interakcí klopidoogrelu a dalších léčivých přípravků běžně podávaných pacientům s aterosklerotickými onemocněními prováděny. Nicméně, pacientům účastnícím se klinických studií s klopidoogrelem bylo současně podáváno množství léčivých přípravků včetně diuretik, beta-blokátorů, ACEI, blokátorů vápníkových kanálů, hypolipidemik, koronárních vazodilatačních látek, antidiabetik (včetně inzulínu), antiepileptik a inhibitorů GPIIb/IIIa bez výskytu klinicky významných nežádoucích interakcí.

Kombinovaná léčba s opioidovými agonisty, stejně jako s ostatními perorálními P2Y₁₂ inhibitory, potenciálně zpomaluje a snižuje absorpci klopidoogrelu, a to pravděpodobně z důvodu zpomaleného vyprazdňování žaludku. Klinický význam není znám. U pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří vyžadují současné podávání morfinu nebo jiných opioidních agonistů, je třeba zvážit použití parenterálního antikoagulancia.

Rosuvastatin:

Bylo prokázáno, že klopido­grel po­daný v dávce 300 mg zvyšuje u pacientů expo­zici ro­su­vas­ta­ti­nu 2krát (AUC) a 1,3krát (C_{max}) a klopido­grel po­daný opakovane v dávce 75 mg zvyšuje u pacientů expo­zici ro­su­vas­ta­ti­nu 1,4krát (AUC) bez vlivu na C_{max} .

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání klopido­gre­lu během těhotenství, a proto se z preventivních důvodů nedoporučuje klopido­grel v průběhu těhotenství užívat. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé vlivy vzhledem k těhotenství, vývoji embrya/plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda je klopido­grel vylučován do lidského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopido­gre­lu do mateřského mléka. Jako preventivní opatření by se nemělo v léčbě přípravkem Clopidogrel Taw Pharma během kojení pokračovat.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klopido­grel nemá žádný vliv nebo má pouze nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klopido­grel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti u více než 44000 pacientů, kteří se zúčastnili klinických hodnocení, včetně více než 12000 pacientů, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku a déle. Celkově byl klopido­grel 75 mg/den ve studii CAPRIE srovnatelný s ASA 325 mg/den bez ohledu na věk, pohlaví a rasu. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve studiích CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT a ACTIVE-A jsou uvedeny níže. Mimo zkušeností z klinických hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny spontánně.

Krvácení je nejběžnějším účinkem hlášeným z klinických hodnocení i po uvedení přípravku na trh, kdy bylo hlášeno nejčastěji během prvního měsíce léčby.

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

V CURE nedošlo při užívání klopido­gre­lu plus ASA k žádnému zvýšení incidence velkých/závažných krvácení během 7 dnů po operaci koronárního bypassu u pacientů, jimž bylo přerušeno podávání klopido­gre­lu více než 5 dní před operací. U pacientů, kterým byl během 5 dnů před operací bypassu klopido­grel podáván, byla frekvence výskytu počet krvácivých příhod 9,6 % u klopido­gre­lu plus ASA a 6,3 % u placeba plus ASA.

V CLARITY došlo k celkovému zvýšení incidence krvácení ve skupině léčené klopido­gre­lem plus ASA oproti skupině léčené placebem plus ASA. Incidence závažného/velkého krvácení byla u obou skupin podobná. Toto bylo patrné ve všech podskupinách pacientů nehlédě na rozdělení podle vstupních charakteristik a typu fibrinolytické nebo heparinové terapie.

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

Ve studii ACTIVE-A byl výskyt velkého krvácení vyšší ve skupině léčené klopido-grelem + ASA než ve skupině s placebem + ASA (6,7 % vs. 4,3 %). V obou skupinách měly případy velkého krvácení převážně extrakraniální původ krvácení (5,3 % ve skupině s klopido-grelem + ASA; 3,5 % ve skupině s placebem + ASA), především šlo o krvácení z gastrointestinálního traktu (3,5 % oproti 1,8 %). V případě intrakraniálního krvácení byl větší výskyt zaznamenán ve skupině léčené klopido-grelem + ASA ve srovnání se skupinou, již bylo podáváno placebo + ASA (1,4 % oproti 0,8 %). Žádný statisticky významný rozdíl mezi skupinami nebyl zaznamenán ve výskytu fatálního krvácení (1,1 % ve skupině klopido-grel + ASA a 0,7 % ve skupině placebo + ASA) a hemoragické mozkové příhody (0,8 % oproti 0,6 %).

Ve studii TARDIS měli pacienti s nedávnou ischemickou cévní mozkovou příhodou, kterým byla podávána intenzivní protideštičková léčba třemi léčivými přípravky (ASA+klopido-grel+dipyridamol), větší krvácení a krvácení s větší závažností ve srovnání buď se samotným klopido-grelem, nebo s kombinací ASA a dipyridamolu (upravený obvyklý poměr šancí [OR] 2,54, 95% CI 2,05–3,16, $p < 0,0001$).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které se buď vyskytly během klinických hodnocení, nebo byly spontánně hlášeny, jsou uvedeny v tabulce níže. Jejich frekvence je definována za použití následujících pravidel: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo*
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, leukopenie, eozinofilie	Neutropenie včetně závažné neutropenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (viz bod 4.4), aplastická anémie, pancytopenie, agranulocytóza, těžká trombocytopenie, získaná hemofilie A, granulocytopenie, anémie
Srdeční poruchy				Kounisův syndrom (vazospastická alergická angina / alergický infarkt myokardu) jako hypersenzitivní reakce na klopido-grel*

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo*
Poruchy imunitního systému				Sérová nemoc, anafylaktoidní reakce, zkřížená přecitlivělost na thienopyridiny (jako je tiklopidin, prasugrel) (viz bod 4.4)*, inzulínový autoimunitní syndrom, který může vést k těžké hypoglykemii, zejména u pacientů s podtypem HLA DRA4 (častější u japonské populace)*
Psychiatrické poruchy				Halucinace, zmatenost
Poruchy nervového systému		Intrakraniální krvácení (včetně některých hlášených fatálních případů), bolest hlavy, parestezie, závratě		Poruchy chuti, ageuzie
Poruchy oka		Oční krvácení (do spojivky, oka, retiny)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Cévní poruchy	Hematomy			Závažné krvácení a krvácení z operačních ran, vaskulitida, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe			Krvácení do dýchacího traktu (hemoptýza, plicní krvácení), bronchospasmus, intersticiální pneumonie, eozinofilní pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální krvácení, průjem, bolesti břicha a dyspepsie	Žaludeční a duodenální vřed, gastritida, zvracení, nevolnost, zácpa, flatulence	Retroperitoneální krvácení	Gastrointestinální a retroperitoneální krvácení s fatálními následky, pankreatitida, kolitida (včetně ulcerózní nebo lymfocytární kolitidy), stomatitida

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo*
Poruchy jater a žlučových cest				Akutní jaterní selhání, hepatitida, abnormální výsledky jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Podlitiny	Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)		Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)), erythema multiforme), angioedém, syndrom lékem indukované přecitlivělosti, vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythematózní vyrážka, urtikárie, ekzém, lichen planus
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Muskuloskeletální krvácení (haemartros), artralgie, artritida, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie		Glomerulonefritida, zvýšení hladiny kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení v místě vpichu			Horečka
Vyšetření		Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet destiček		

* Údaje týkající se klopidoogrelu s frekvencí „není známo“

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotické látky, inhibitory agregace trombocytů kromě heparinu, ATC kód: B01AC04.

Mechanismus účinku

Klopidoogrel je proléčivo, jedním z jeho metabolitů je inhibitor agregace trombocytů. Klopidoogrel musí být metabolizován enzymy CYP450, aby se vytvořil aktivní metabolit, který inhibuje agregaci destiček. Aktivní metabolit klopidoogrelu selektivně inhibuje vazbu adenosindifosfátu (ADP) na jeho destičkový receptor P2Y₁₂ a následně ADP-zprostředkovanou aktivaci glykoproteinového komplexu GPIIb/IIIa, čímž je inhibována agregace destiček. Protože vazba je ireverzibilní, ovlivňuje destičky po celou délku jejich života (přibližně 7 – 10 dní) a k obnově normální agregační funkce dochází se stejnou rychlostí, s jakou probíhá tvorba nových destiček. Agregace destiček, navozená agonisty jinými než je ADP, je rovněž inhibována zablokováním amplifikace aktivace destiček uvolněným ADP.

Vzhledem k tomu, že aktivní metabolit je tvořen enzymy CYP450, z nichž některé jsou polymorfni nebo mohou být inhibovány jinými léčivými přípravky, nedochází u všech pacientů k adekvátní inhibici agregace destiček.

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost klopidoogrelu byla vyhodnocena v 7 dvojité zaslepených studiích, ve kterých bylo zahrnuto přes 100 000 pacientů: studie CAPRIE, porovnávající klopidoogrel a ASA a studie CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT a ACTIVE-A porovnávající klopidoogrel a placebo, přičemž byly oba léčivé přípravky podávány v kombinaci s ASA a jinou standardní terapií.

Nedávný infarkt myokardu (IM), nedávná cévní mozková příhoda nebo prokázané onemocnění periferních tepen

Do studie CAPRIE bylo zahrnuto 19185 pacientů s atherotrombózou projevující se nedávným infarktem myokardu (<35 dní), nedávnou cévní mozkovou příhodou (mezi 7 dny a 6 měsíci) nebo prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin (PAD). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících buď klopidoogrel v dávce 75 mg denně nebo ASA v dávce 325 mg denně a byli sledováni po dobu 1 až 3 let. V podskupině po prodělaném infarktu myokardu většina pacientů užívala ASA po dobu několika prvních dnů po akutním infarktu myokardu.

Klopidogrel signifikantně snížil incidenci nových ischemických příhod (kombinovaný cílový parametr zahrnoval: infarkt myokardu, ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo vaskulární smrt) ve srovnání s ASA. V analýze „intention to treat“ bylo pozorováno 939 příhod ve skupině klopidogrelu a 1020 příhod ve skupině ASA (snížení relativního rizika (RRR) dosáhlo 8,7 % [95 % CI: 0,2 až 16,4]; $p = 0,045$), což odpovídá 10 pacientům navíc na každých 1,000 léčených po dobu 2 let [interval spolehlivosti IS: 0 - 20], u kterých se zabránilo vzniku nové ischemické příhody. Analýza celkové úmrtnosti jako druhého cílového parametru nevykázala žádný významný rozdíl mezi klopidogrelem (5,8 %) a ASA (6,0 %).

V analýze podskupin podle kvalifikujícího onemocnění (infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda a PAD) se ukázalo, že největší přínos (dosahující statistické významnosti, $p = 0,003$) je u pacientů zahrnutých do studie pro PAD (zvláště pak u těch, kteří měli zároveň v anamnéze infarkt myokardu) RRR = 23,7 %; CI: 8,9 až 36,2) a slabší přínos (ne významně odlišný od ASA) u pacientů po cévní mozkové příhodě (RRR = 7,3 %; CI: -5,7 až 18,7 [$p=0,258$]). U pacientů, kteří byli do studie zahrnuti výhradně pro nedávný infarkt myokardu, byl klopidogrel numericky méně účinný než ASA, ale statisticky shodný s ASA (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 až 11,7 [$p=0,639$]). Dále se při analýze podskupin podle věku ukázalo, že přínos klopidogrelu u pacientů starších 75 let byl menší než u pacientů ve věku ≤ 75 let.

Vzhledem k tomu, že studie CAPRIE nebyla cílena na hodnocení účinnosti individuálních podskupin, není jasné, zda rozdíly v hodnotách snížení relativního rizika, které se objevily u jednotlivých kvalifikujících onemocnění, skutečně existují nebo zda jsou výsledkem náhody.

Akutní koronární syndrom

Do studie CURE bylo zahrnuto 12562 pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu), kteří se dostavili k lékaři do 24 hodin od počátku poslední epizody bolesti na hrudi nebo obtíží, které odpovídaly ischemii. Pacienti museli mít buď EKG změny odpovídající nové ischemii nebo zvýšené hodnoty srdečních enzymů nebo troponinu I nebo troponinu T minimálně na dvojnásobek horní hranice normy. Nemocní byli randomizováni do skupiny klopidogrelové (nárazová dávka 300 mg následována dávkou 75 mg/den, $N=6259$) nebo do skupiny placebové ($N=6303$). V obou skupinách byla současně podávána ASA (75-325 mg jednou denně) a další standardní léčba. Pacienti byli léčeni po dobu až 1 roku. 823 pacientů ve studii CURE (6,6%) bylo léčeno současně blokátory receptorů GPIIb/IIIa. Více než 90% pacientů bylo léčeno současně i heparinem a relativní riziko krvácení ve skupině pacientů léčených klopidogrelem a skupině pacientů léčených placebem nebylo významně ovlivněno současnou léčbou heparinem.

Primární cílový parametr [kardiovaskulární (CV) smrt, infarkt myokardu (MI) nebo cévní mozková příhoda] byl zaznamenán u 582 (9,3%) pacientů ve skupině léčené klopidogrelem a u 719 (11,4%) ve skupině léčené placebem. Snížení relativního rizika (RRR) bylo ve skupině léčené klopidogrelem 20%, (95% IS 10% - 28%, $p=0,00009$) ve prospěch léčby klopidogrelem (17% snížení relativního rizika při konzervativní léčbě, 29% když pacienti podstoupili perkutánní transluminární koronární angioplastiku (PTCA) s implantací nebo bez implantace stentu a 10% když podstoupili aortokoronární bypass (CABG)). V následujících časových intervalech 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 a 9-12 měsíc, bylo snížení relativního rizika vzniku nové kardiovaskulární příhody (primární cílový parametr) následující: 22% (IS 8,6, 33,4), 32% (IS: 12,8, 46,4), 4% (IS: -26,9, 26,7), 6% (IS: -33,5, 34,3) a 14% (IS: -31,6, 44,2). Po více než třech měsících léčby se prospěch z kombinované léčby klopidogrel + ASA již nadále nezvyšoval, zatímco riziko krvácivých komplikací přetrvávalo (viz bod 4.4).

Užití klopidogrelu v CURE byla spojena s nižší potřebou podání trombolytické terapie (RRR=43,3%; IS: 24,3%, 57,5%) a inhibitorů GPIIb/IIIa (RRR=18,2%; IS: 6,5%, 28,3%).

Druhý primární cílový parametr sledování (kardiovaskulární smrt, IM, cévní mozková příhoda nebo refrakterní ischemie) byl zaznamenán u 1035 (16,5%) pacientů ve skupině léčené klopidogrelem a 1187 (18,8%) pacientů ve skupině léčené placebem, což představuje 14% snížení relativního rizika (95% IS 6%-21%, $p=0,0005$) ve skupině s klopidogrelem. Tohoto prospěchu bylo dosaženo především statisticky významným snížením incidence IM [287 (4,6%) ve skupině léčené klopidogrelem a 363

(5,8%) ve skupině léčené placebem]. Nebyl pozorován účinek na počet rehospitalizací pro nestabilní anginu pectoris.

Výsledky u skupin pacientů rozdělených podle různých charakteristik (např. nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu, nízká až vysoká rizikovost, diabetes mellitus, nutnost revaskularizace, věk, pohlaví atd.) byly konzistentní s výsledky primární analýzy. Zvláště údaje z post-hoc analýzy u 2172 pacientů (17% z celkové CURE populace), kterým byl implantován stent (Stent-CURE), prokázaly, že výrazně lepších výsledků bylo dosaženo ve skupině s klopido-grelem: snížení relativního rizika (RRR) pro koprimární cílový parametr (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a CMP) dosáhlo 26,2% a pro sekundární koprimární cílový parametr (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, CMP nebo refrakterní ischemie) dosáhlo RRR 23,9%. Bezpečnostní profil klopido-grelu v této podskupině pacientů navíc neukázal žádné zvláštní riziko. Proto jsou výsledky z této podskupiny pacientů ve shodě s celkovými výsledky studie.

Pozorovaný prospěch z léčby klopido-grelem byl nezávislý na jiných akutních či dlouhodobých terapiích kardiovaskulárními léčivými přípravky (např. heparin/LMWH, inhibitory GPIIb/IIIa, hypolipidemika, beta-blokátory a ACE inhibitory). Účinek klopido-grelu byl nezávislý na dávce ASA (75-325 mg 1x denně).

Infarkt myokardu s ST elevací

U pacientů s akutním infarktem myokardu s ST elevací (STEMI) byla bezpečnost a účinnost klopido-grelu ověřena ve 2 randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích, CLARITY, prospektivní podskupinové analýze studie CLARITY (CLARITY PCI) a COMMIT.

Studie CLARITY zahrnovala 3491 pacientů, kteří se dostavili k lékaři do 12 hodin od počátku akutního infarktu myokardu s ST elevací, u kterých byla plánována trombolytická léčba. Pacientům byl podáván klopido-grel (nárazová dávka 300 mg a následně 75 mg/den, n=1752) nebo placebo (n=1739), oboje v kombinaci s ASA (nárazová dávka 150-325 mg, následované 75-162 mg/den), fibrinolytikem a ve vhodných případech heparin. Pacienti byli sledováni 30 dní. Primárním cílovým parametrem sledování byl výskyt uzavřené infarktové tepny prokázaný koronarografií, provedenou před propuštěním nemocného, nebo úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu před provedením koronarografie. Pro ty pacienty, kterým nebyla provedena koronarografie, bylo primárním cílovým parametrem sledování úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu do 8. dne nebo do propuštění z nemocnice. V celkové populaci pacientů bylo 19,7 % žen, 29,2% pacientů bylo ve věku 65 a více let. Celkem 99,7 % pacientů bylo léčeno fibrinolytiky (68,7% fibrin specifickými fibrinolytiky, 31,1% fibrin nespecifickými fibrinolytiky), 89,5% heparinem, 78,7% betablokátory, 54,7% ACE inhibitory a 63% statiny.

Patnáct procent (15%) pacientů v klopido-grelové skupině a 21,7% pacientů v placebové skupině dosáhlo primárního cílového parametru sledování, což znamená 6,7% snížení absolutního rizika a 36% snížení relativního rizika ve prospěch klopido-grelu (95% IS: 24, 47%; p<0,001). Tento výsledek byl dán zejména snížením výskytu uzavřené infarktové tepny. Tento prospěch byl patrný ve všech předem specifikovaných podskupinách zahrnujících rozdělení pacientů podle věku a pohlaví, lokalizace infarktu, použitého fibrinolytika a heparinu.

Podskupinová analýza CLARITY PCI zahrnovala 1 863 STEMI pacientů podstupujících PCI. Pacienti užívající nárazovou dávku (LD) 300 mg klopido-grelu (n=933) měli po provedení PCI významný pokles incidence kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo CMP ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (n=930) (3,6 % s předlžením klopido-grelem oproti 6,2 % s placebem, OR: 0,54; 95% CI: 0,35–0,85; p=0,008). Pacienti užívající nárazovou dávku (LD) 300 mg klopido-grelu měli v průběhu 30 dní po provedení PCI významný pokles incidence kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo CMP ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (7,5 % s předlžením klopido-grelem oproti 12,0 % s placebem, OR: 0,59; 95% CI: 0,43–0,81; p=0,001). Nicméně tento kompozitní cílový parametr nebyl při hodnocení v celkové populaci studie CLARITY tak statisticky významný jako sekundární cílový parametr. U obou typů léčby nebyl pozorován žádný významný rozdíl v míře velkého nebo malého krvácení (2,0 % s předlžením

klopidogrelem oproti 1,9 % s placebem, $p>0,99$). Zjištění této analýzy podporují časné použití nárazové dávky klopidogrelu u STEMI a strategii rutinní předléčby klopidogrelem u pacientů podstupujících PCI.

Studie COMMIT měla 2x2 faktoriální design a zahrnovala 45 852 pacientů, kteří se dostavili k lékaři do 24 hodin od počátku příznaků suspektního infarktu myokardu s abnormálním nálezem na EKG (to je elevací ST, depresí ST nebo blokem levého raménka Tawarova). Pacientům byl podáván klopidogrel (75 mg/den, $n=22\,961$) nebo placebo ($n=22\,891$) v kombinaci s ASA (162 mg/den) po dobu 28 dní nebo do propuštění z nemocnice. Druhým primárním cílovým parametrem sledování bylo úmrtí z jakékoli příčiny a první relaps infarktu, cévní mozková příhoda a úmrtí. V celkové populaci bylo 27,8% žen, 58,4% nemocných bylo ve věku 60 roků a více (26% 70 roků a více) a 54,5% pacientů bylo léčeno fibrinolytiky.

Klopidogrel významně snížil relativní riziko úmrtí z jakékoli příčiny o 7% ($p=0,029$) a relativní riziko kombinovaného výskytu buď relapsu infarktu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí o 9% ($p=0,002$), což představuje snížení absolutního rizika o 0,5% resp. 0,9 %. Tento prospěch byl konzistentní neohledně na věk, pohlaví, podání nebo nepodání fibrinolytik a byl patrný již po 24 hodinách.

Nárazová dávka 600 mg klopidogrelu u pacientů s akutním koronárním syndromem podstupujících PCI

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

Tato randomizovaná faktoriální studie zahrnovala 25 086 jedinců s akutním koronárním syndromem (AKS) určených k brzké PCI. Pacientům byla náhodně přidělena buď dvojitá dávka klopidogrelu (600 mg ve dni 1, pak 150 mg ve dnech 2–7, a pak 75 mg denně) oproti standardní dávce klopidogrelu (300 mg ve dni 1 a pak 75 mg denně), a vysoká dávka ASA (300–325 mg denně) oproti nízké dávce ASA (75–100 mg denně). 24 835 zahrnutých pacientů s AKS podstoupilo koronární angiografii a 17 263 podstoupilo PCI. U 17 263 pacientů, kteří podstoupili PCI léčbu, snižovala dvojitá dávka klopidogrelu ve srovnání se standardní dávkou míru primárního cílového parametru (3,9 % oproti 4,5 % upravený HR=0,86, 95% CI: 0,74–0,99, $p=0,039$) a významně snížila trombózu stentu (1,6 % oproti 2,3 %, HR: 0,68, 95% CI: 0,55–0,85; $p=0,001$). Velké krvácení bylo častější při dvojitě dávce klopidogrelu než při standardní dávce (1,6 % oproti 1,1 %, HR=1,41, 95% CI: 1,09–1,83, $p=0,009$). V této studii vykazovala nárazová dávka 600 mg klopidogrelu konzistentní účinnost u pacientů ve věku ≥ 75 let i u pacientů ve věku < 75 let.

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

Tato randomizovaná, prospektivní, mezinárodní, multicentrická studie hodnotila předléčbu nárazovou dávkou 600 mg klopidogrelu oproti dávce 300 mg klopidogrelu při urgentní PCI u STEMI. Pacienti dostali nárazovou dávku 600 mg klopidogrelu ($n=103$) nebo nárazovou dávku 300 mg klopidogrelu ($n=98$) před PCI, a poté jim byla předepsána dávka 75 mg/den k užívání od prvního dne po PCI po dobu až 1 roku. Pacienti užívající nárazovou dávku 600 mg klopidogrelu měli významně menší rozsah infarktu ve srovnání s pacienty užívajícími nárazovou dávku 300 mg klopidogrelu. U nárazové dávky 600 mg klopidogrelu byla nižší frekvence trombolýzy u IM průtokového stupně < 3 po PCI (5,8 % oproti 16,3 %, $p=0,031$), zlepšená LVEF při propuštění ($52,1 \pm 9,5$ % oproti $48,8 \pm 11,3$ %, $p=0,026$), a 30denní závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody se vyskytovaly méně (5,8 % oproti 15 %, $p=0,049$). Nebylo pozorováno žádné zvýšené krvácení nebo vstupní komplikace (sekundární cílové parametry ve dni 30).

Studie HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Tato post-hoc analýza byla provedena za účelem vyhodnocení, zda nárazová dávka 600 mg klopidogrelu umožňuje rychlejší a větší inhibici aktivace krevních destiček. Tato analýza zkoumala vliv nárazové dávky 600 mg klopidogrelu oproti dávce 300 mg na 30denní klinické výsledky u 3 311 pacientů z hlavní studie ($n=1\,153$; skupina s nárazovou dávkou 300 mg; $n=2\,158$; skupina s nárazovou dávkou 600 mg) před srdeční katetrizací následovanou dávkou 75 mg/den po dobu ≥ 6 měsíců po

propuštění. Výsledky ukázaly významně nižší 30denní neupravenou míru úmrtnosti (1,9 % oproti 3,1 %, $p=0,03$), reinfarktu (1,3 % oproti 2,3 %, $p=0,02$) a jednoznačné nebo pravděpodobné trombózy stentu (1,7 % oproti 2,8 %, $p=0,04$) s nárazovou dávkou 600 mg bez vyšší míry krvácení. Podle multivariabilní analýzy byla nárazová dávka 600 mg nezávislým prediktorem nižšího výskytu 30denních závažných nežádoucích srdečních příhod (HR: 0,72 [95% CI: 0,53-0,98], $p = 0,04$). Výskyt velkého krvácení (bez souvislosti s CABG) byl 6,1 % ve skupině s nárazovou dávkou 600 mg a 9,4 % ve skupině s nárazovou dávkou 300 mg ($p=0,0005$). Výskyt malého krvácení byl 11,3 % ve skupině s nárazovou dávkou 600 mg a 13,8 % ve skupině s nárazovou dávkou 300 mg ($p=0,03$).

Dlouhodobá léčba (12 měsíců) klopido-grelem u STEMI pacientů po PCI

Studie CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena v USA a Kanadě s cílem zhodnotit přínos dlouhodobé (12měsíční) léčby klopido-grelem po PCI. 2 116 pacientů bylo randomizováno tak, že dostávali buď nárazovou dávku 300 mg klopido-grelu ($n=1 053$), anebo placebo ($n=1 063$) 3 až 24 hodin před PCI. Všichni pacienti také dostávali 325 mg ASA. Poté všichni pacienti v obou skupinách dostávali klopido-grel v dávce 75 mg/den až do 28. dne. Od 29. dne po dobu 12 měsíců dostávali pacienti v klopido-grelové skupině klopido-grel v dávce 75 mg/den a v kontrolní skupině placebo. Obě skupiny dostávaly v průběhu studie ASA (81 až 325 mg/den). Po 1 roce bylo u klopido-grelu pozorováno významné snížení kombinovaného rizika úmrtí, IM nebo cévní mozkové příhody (26,9 % relativní snížení, 95% CI: 3,9 %-44,4 %; $p=0,02$; absolutní snížení 3 %) ve srovnání s placebem. Po jednom roce nebylo pozorováno žádné významné zvýšení četnosti velkého krvácení (8,8 % u klopido-grelu oproti 6,7 % u placeba, $p=0,07$) nebo malého krvácení (5,3 % u klopido-grelu oproti 5,6 % u placeba, $p=0,84$). Hlavním zjištěním této studie je, že pokračování v léčbě klopido-grelem a ASA po dobu alespoň 1 roku vede ke statisticky a klinicky významnému snížení velkých trombotických příhod.

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

Tato prospektivní, otevřená, randomizovaná studie byla provedena v Koreji s cílem vyhodnotit, zda by 6měsíční duální antiagregační léčba (DAPT) byla noninferiorní k 12měsíční DAPT po implantaci lékových stentů. Tato studie zahrnovala 1 443 pacientů podstupujících implantaci randomizovaných tak, že dostávali buď 6 měsíců DAPT (ASA 100–200 mg/den plus klopido-grel 75 mg/den po dobu 6 měsíců a poté samotnou ASA až 12 měsíců), anebo 12 měsíců DAPT (ASA 100–200 mg/den plus klopido-grel 75 mg/den po dobu 12 měsíců). Nebyl pozorován žádný významný rozdíl v incidenci selhání cílové cévy (zahrnující srdeční úmrtí, IM nebo revaskularizaci cílové cévy), což byl primární cílový parametr, mezi 6měsíční a 12měsíční DAPT skupinou (HR: 1,14; 95% CI: 0,70-1,86; $p=0,60$). Tato studie také neprokázala žádný významný rozdíl v bezpečnostním cílovém parametru (složeném z úmrtí, IM, cévní mozkové příhody, trombózy stentu nebo velkého krvácení dle TIMI) mezi 6měsíční a 12měsíční DAPT skupinou (HR: 1,15; 95% CI: 0,64–2,06; $p=0,64$). Hlavním zjištěním této studie bylo, že 6měsíční DAPT nebyl horší než 12měsíční DAPT v riziku selhání cílové cévy.

Deeskalace inhibitorů P2Y₁₂ u akutního koronárního syndromu

Ve dvou randomizovaných studiích sponzorovaných zkoušejícími (ISS) - TOPIC a TROPICAL ACS - s klinickými výsledky, byl hodnocen přechod od silnějšího inhibitoru receptoru P2Y₁₂ na klopido-grel ve spojení s ASA po akutní fázi akutního koronárního syndromu (AKS).

Klinický přínos silnějších inhibitorů P2Y₁₂, tikagreloru a prasugrelu v pivotních studiích se vztahuje k významnému snížení recidivujících ischemických příhod (včetně akutní a subakutní trombózy stentu (ST), infarktu myokardu (MI) a urgentní revaskularizace). I když byl přínos u ischemických příhod v průběhu prvního roku konzistentní, větší snížení recidivy ischemických příhod po AKS bylo pozorováno během prvních dnů po zahájení léčby. Naproti tomu, *post-hoc* analýzy prokázaly statisticky významné zvýšení rizika krvácení u silnějších inhibitorů P2Y₁₂, vyskytujícího se převážně v průběhu udržovací fáze, po prvním měsíci po AKS. Studie TOPIC and TROPICAL ACS byly navrženy tak, aby zkoumaly, jak zmírnit krvácivé příhody při zachování účinnosti.

Studie **TOPIC** (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Tato zkoušejícím sponzorovaná, randomizovaná, otevřená studie zahrnovala pacienty s AKS vyžadujícími perkutánní koronární intervenci (PCI). Pacienti užívalí ASA a silnější blokátor P2Y₁₂ a bez nežádoucího účinku po dobu jednoho měsíce byli určeni k přechodu na léčbu fixní dávkou ASA s klopido-grelem (de-escalated dual antiplatelet therapy (DAPT)) nebo pokračovali v jejich původním léčebném režimu (nezměněný DAPT).

Analýza byla provedena celkem u 645 z 646 pacientů s infarktem myokardu s ST elevací (STEMI) nebo s infarktem myokardu bez ST elevace (NSTEMI) nebo nestabilní anginou pectoris (deeskalovaná DAPT (n=322); nezměněná DAPT (n=323)). V následném roce bylo provedeno sledování u 316 pacientů (98,1 %) v deeskalované DAPT skupině a u 318 pacientů (98,5 %) v nezměněné DAPT skupině. Medián doby sledování pro obě skupiny činil 359 dní. Charakteristiky sledovaného souboru byly podobné v obou skupinách.

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

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

Tato randomizovaná otevřená studie zahrnovala 2610 pacientů s AKS s pozitivním biomarkerem po úspěšném PCI. Pacienti byli randomizováni, aby užívali buď prasugrel 5 nebo 10 mg/den (dny 0-14) (n=1306) nebo prasugrel 5 nebo 10 mg/den (dny 0-7), a pak byli deeskalováni na klopido-grel 75 mg/den (dny 8-14) (n=1304) v kombinaci s ASA (< 100 mg/den). Ve dni 14 byl proveden test funkce krevních destiček (PFT). Pouze pacienti užívalí prasugrel pokračovali v léčbě 11,5 měsíce.

Deeskalování pacienti podstoupili testování reziduální vysoké reaktivity krevních destiček (HPR - high platelet reactivity). Pokud byla HPR ≥ 46 jednotek, pacienti byli převedeni zpět na prasugrel 5 nebo 10 mg/den po dobu 11,5 měsíce; pokud byla HPR < 46 jednotek, pacienti pokračovali v užívání klopido-grelu 75 mg/den po dobu 11,5 měsíce. Proto rameno řízené deeskalace zahrnovalo pacienty buď na prasugrelu (40 %) nebo klopido-grelu (60 %). Všichni pacienti pokračovali v léčbě ASA a byli sledováni po dobu jednoho roku.

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

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

DAPT při kombinaci klopido-grelu a ASA jako preventivní léčba před mozkovou příhodou po akutní lehké iCMP nebo středně až vysoce rizikové TIA byla hodnocena ve dvou randomizovaných studiích sponzorovaných zkoušejícím (ISS) - CHANCE a POINT - s výsledky klinické bezpečnosti a účinnosti.

Studie CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná klinická studie zahrnovala 5170 čínských pacientů s akutní TIA (ABCD2 skóre ≥ 4) nebo akutní lehkou mozkovou příhodou (NIHSS ≤ 3). Pacienti v obou skupinách dostávali první den nezaslepenou ASA (v dávce 75 až 300 mg, dle uvážení ošetřujícího lékaře). Pacienti náhodně vybraní do skupiny klopido-grel-ASA dostávali první den nárazovou dávku 300 mg klopido-grelu, následovanou dávkou 75 mg klopido-grelu denně ve dnech 2 až 90 a ASA v dávce 75 mg denně ve dnech 2 až 21. Pacienti, kteří byli náhodně zařazeni do skupiny ASA, dostávali placebo verzi klopido-grelu ve dnech 1 až 90 a ASA v dávce 75 mg denně ve dnech 2 až 90.

Primárním ukazatelem účinnosti byla jakákoli nová příhoda (ischemická a hemoragická) v prvních 90 dnech po akutní lehké iCMP nebo vysoce rizikové TIA. K tomu došlo u 212 pacientů (8,2 %) ve skupině klopido-grel-ASA ve srovnání s 303 pacienty (11,7 %) ve skupině ASA (poměr rizika [HR], 0,68; 95% interval spolehlivosti [CI], 0,57 až 0,81; $P < 0,001$). iCMP se vyskytla u 204 pacientů (7,9 %) ve skupině klopido-grel-ASA ve srovnání s 295 (11,4 %) ve skupině ASA (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 až 0,81; $P < 0,001$). Hemoragická cévní mozková příhoda se vyskytla u 8 pacientů v každé ze dvou studovaných skupin (0,3 % z každé skupiny). Středně těžké nebo těžké krvácení se vyskytlo u sedmi pacientů (0,3 %) ve skupině klopido-grel-ASA a u osmi (0,3 %) ve skupině ASA ($P = 0,73$). Četnost krvácivých příhod byla 2,3 % ve skupině klopido-grel-ASA ve srovnání s 1,6 % ve skupině ASA (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 až 2,10; $P = 0,09$).

Studie POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná klinická studie zahrnovala 4881 mezinárodních pacientů s akutní TIA (ABCD2 skóre ≥ 4) nebo lehkou mozkovou příhodou (NIHSS ≤ 3). Všichni pacienti v obou skupinách dostávali nezaslepenou ASA ve dnech 1-90 (50-325 mg, dle uvážení ošetřujícího lékaře). Pacienti náhodně vybraní do skupiny s klopido-grelem dostávali první den nárazovou dávku 600 mg klopido-grelu, následovanou dávkou 75 mg klopido-grelu denně ve dnech 2 až 90. Pacienti, kteří byli náhodně zařazeni do placebo skupiny, dostávali placebo verzi klopido-grelu ve dnech 1 až 90.

Primárním ukazatelem účinnosti byl komplex závažných ischemických příhod (iCMP, IM nebo úmrtí z důvodu ischemické cévní příhody) ke dni 90. K tomu došlo u 121 pacientů (5,0 %), kteří dostávali klopido-grel plus ASA ve srovnání se 160 pacienty (6,5 %), kteří dostávali ASA samostatně (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 až 0,95; $P = 0,02$). K sekundárnímu ukazateli iCMP došlo u 112 pacientů (4,6 %), kteří dostávali klopido-grel plus ASA ve srovnání se 155 pacienty (6,3 %), kteří dostávali ASA samostatně (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 až 0,92; $P = 0,01$). Primární bezpečnostní ukazatel těžkého krvácení se vyskytl u 23 z 2432 pacientů (0,9 %), kteří užívali klopido-grel plus ASA a u 10 z 2449 pacientů (0,4 %), kteří dostávali ASA samostatně (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 až 4,87; $P = 0,02$). Lehké krvácení se vyskytlo u 40 pacientů (1,6 %), kteří dostávali klopido-grel plus ASA a u 13 (0,5 %), kteří dostávali ASA samostatně (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 až 5,83; $P < 0,001$).

Analýza časového průběhu studie CHANCE a studie POINT

Po uplynutí 21 dnů nebyl při pokračování DAPT žádný přínos v účinnosti. Bylo provedeno časové rozložení těžkých ischemických příhod a těžkých krvácení přiřazením léčby, aby se analyzoval vliv krátkodobé časové úpravy DAPT.

Tabulka 1- Distribuce časového průběhu závažných ischemických příhod a těžkých krvácení přiřazením léčby u studie CHANCE a studie POINT

Výsledek studie CHANCE a studie POINT	Léčba	Počet příhod			
		Celkem	První týden	Druhý týden	Třetí týden
Těžké ischemické příhody	ASA (n=5,035)	458	330	36	21
	klopidogrel+ASA (n=5,016)	328	217	30	14
	Rozdíl	130	113	6	7
Těžké krvácení	ASA (n=5,035)	18	4	2	1
	klopidogrel+ASA (n=5,016)	30	10	4	2
	Rozdíl	-12	-6	-2	-1

Fibrilace síní

Studie ACTIVE-W a ACTIVE-A, které byly oddělenými studiemi v rámci programu ACTIVE, zahrnovaly pacienty s fibrilací síní (FS) a alespoň jedním rizikovým faktorem pro cévní příhodu. Na základě vstupních kritérií lékaři zařadili pacienty, kteří byli kandidáty na léčbu antagonisty vitamínu K (VKA) (jako je warfarin), do studie ACTIVE-W. Studie ACTIVE-A zahrnovala pacienty, kteří nemohli být léčeni VKA, protože nebyli schopni či ochotni léčbu přijmout.

Studie ACTIVE-W prokázala, že léčba antagonisty vitamínu K byla účinnější, než léčba klopidogrelem a ASA.

Studie ACTIVE-A (n = 7554) byla multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie, která srovnávala klopidogrel 75 mg/den + ASA (n=3772) s placebem + ASA (n= 3782). Doporučená dávka ASA byla 75 až 100 mg/den. Pacienti byli léčeni po dobu až 5 let.

Pacienti randomizovaní v rámci programu ACTIVE měli dokumentovanou FS, tj. buď permanentní FS nebo nejméně 2 epizody intermitentních FS během uplynulých 6 měsíců, a měli alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: věk ≥ 75 let nebo věk 55 až 74 let a buď diabetes mellitus vyžadující farmakologickou léčbu nebo dokumentovaný předchozí infarkt myokardu; dokumentovanou ischemickou chorobu srdeční; léčbu pro systémovou hypertenzi; v minulosti utrpěli cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku (TIA) nebo systémovou embolii nepostihující CNS; měli dysfunkci levé komory s ejekční frakcí levé komory $< 45\%$; nebo dokumentovanou periferní cévní chorobu. Střední hodnota skóre CHADS₂ byla 2,0 (rozsah 0-6).

Hlavní kritéria vylučující účast pacienta byla následující: dokumentovaný peptický vřed během posledních 6 měsíců, intracerebrální krvácení v anamnéze; významná trombocytopenie (počet destiček $< 50 \times 10^9/l$); nutnost léčby klopidogrelem nebo perorálními antikoagulancií (OAC) nebo intolerance jakékoli z obou látek.

U sedmdesáti tří procent (73 %) pacientů zahrnutých do studie ACTIVE-A nebylo možné podávat VKA z důvodu rozhodnutí lékaře, nemožnosti splnit kontroly INR (international normalised ratio), predispozice k pádům nebo traumatu hlavy nebo existence specifického rizika krvácení; u 26 % pacientů vycházelo rozhodnutí lékaře z neochoty pacienta užívat VKA.

Populace pacientů zahrnovala 41,8 % žen. Průměrný věk byl 71 let, 41,6 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Celkem 23,0 % pacientů dostávalo antiarytmika, 52,1 % betablokátory, 54,6 % ACE inhibitory a 25,4 % statiny.

Počet pacientů, kteří dosáhli primárního cílového parametru studie (doba do prvního výskytu mozkové příhody, IM, systémové embolie nepostihující CNS či úmrtí z vaskulárních příčin) byl 832 (22,1 %) ve skupině léčené klopidogrelem + ASA a 924 (24,4 %) ve skupině dostávající placebo + ASA (snížení

relativního rizika o 11,1 %; 95% CI = 2,4 až 19,1 %, $p=0,013$), primárně kvůli velkému snížení incidence cévních mozkových příhod. Cévní mozkové příhody se vyskytly u 296 (7,8 %) pacientů léčených klopido-grelem + ASA a u 408 (10,8 %) pacientů dostávajících placebo + ASA (snížení relativního rizika o 28,4 %, 95% CI = 16,8 % až 38,3 %, $p=0,00001$).

Pediatrická populace

Ve studii zvyšování dávky, která zahrnovala 86 novorozenců nebo kojenců ve věku do 24 měsíců s rizikem trombózy (PICOLO), bylo hodnoceno podávání klopido-grelu v následných dávkách 0,01; 0,1 a 0,2 mg/kg u novorozenců a kojenců, a 0,15 mg/kg pouze u novorozenců. Při dávce 0,2 mg/kg bylo dosaženo průměrné inhibice o 49,3 % (5 μ M ADP-indukovaná agregace destiček), což bylo srovnatelné s podáváním přípravku klopido-grelu v dávce 75 mg/den u dospělých.

V randomizované, dvojité zaslepené klinické studii s paralelní skupinou (CLARINET), která zahrnovala 906 pediatrických pacientů (novorozenců a kojenců) s cyanotickými vrozenými srdečními vadami, kterým byl zaveden systémově-plicnicový shunt, byli pacienti randomizováni k léčbě klopido-grelem 0,2 mg/kg ($n=467$) nebo placebem ($n=439$) při současném podávání základní léčby až do doby druhé fáze chirurgické léčby. Průměrná doba od zavedení shuntu do prvního podání léčby v rámci studie byla 20 dní. Přibližně 88 % pacientů dostávalo současně ASA (v rozmezí od 1 do 23 mg/kg/den). Mezi skupinami nebyl zjištěn signifikantní rozdíl z hlediska primárního složeného cíle studie, tj. úmrtí, trombóza shuntu nebo intervence z důvodu kardiální indikace před dosažením 120 dnů věku, které následovaly po události trombotického původu- (89 [19,1%] ve skupině léčené klopido-grelem a 90 [20,5%] ve skupině s placebem) (viz bod 4.2). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem ve skupině s klopido-grelem i placebem bylo krvácení, nicméně v četnosti výskytu krvácení nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl. V dlouhodobém sledování bezpečnosti v této studii dostávalo 26 pacientů, kteří měli v jednom roce věku stále zaveden shunt, klopido-grel až do věku 18 měsíců. Během tohoto dlouhodobého sledování po léčbě nebyla zaznamenána žádná nová podezření ohledně bezpečnosti přípravku.

Klinické studie CLARINET a PICOLO byly provedeny s rekonstituovaným roztokem klopido-grelu. Ve studii relativní biologické dostupnosti u dospělých byl při srovnání se schválenými tabletami prokázán u rekonstituovaného roztoku klopido-grelu obdobný rozsah a mírně vyšší rychlost absorpce hlavního (inaktivního) metabolitu v oběhovém systému.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázových a opakovaných perorálních dávkách 75 mg denně je klopido-grel rychle absorbován. Střední hodnoty maximálních hladin nezměněného klopido-grelu v plazmě (přibližně 2,2 – 2,5 ng/ml po jednorázovém perorálním podání 75 mg) je dosaženo zhruba 45 minut po podání. Na základě měření vylučování metabolitů klopido-grelu močí se jeho absorpce odhaduje na alespoň 50 %.

Distribuce

Klopido-grel a hlavní (neaktivní) cirkulující metabolit se *in vitro* reverzibilně vážou na plazmatické proteiny (z 98 % resp. z 94 %). V širokém rozmezí koncentrací není tato vazba *in vitro* satureovatelná.

Biotransformace

Klopido-grel je ve velké míře metabolizován v játrech. *In vitro* a *in vivo* je klopido-grel metabolizován dvěma hlavními metabolickými cestami: jedna je zprostředkována esterázami a vede k hydrolýze na inaktivní derivát kyseliny karboxylové (85 % cirkulujících metabolitů), druhá je zprostředkována mnoha cytochromy P450. Klopido-grel je nejprve metabolizován na intermediární metabolit 2-oxo-klopido-grel. Následkem přeměny intermediárního metabolitu 2-oxo-klopido-grelu vzniká aktivní metabolit, thiolový derivát klopido-grelu. Aktivní metabolit je tvořen převážně CYP2C19 s přispěním několika dalších CYP enzymů, včetně CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Aktivní thiolový metabolit, který byl izolován *in vitro*, se rychle a ireverzibilně váže na destičkové receptory, čímž inhibuje agregaci destiček.

$C_{\max}$ aktivního metabolitu po jedné nárazové dávce 300 mg klopido­gre­lu je dvakrát větší, než po čtyřech dnech podávání 75 mg udržovací dávky. $C_{\max}$ je dosažena přibližně 30 až 60 minut po podání.

Eliminace

Po podání perorální dávky klopido­gre­lu značeného ^{14}C se u člověka přibližně 50 % látky vyloučí močí a přibližně 46 % stolicí během 120 hodin po podání. Po jednorázové perorální dávce 75 mg je poločas klopido­gre­lu přibližně 6 hodin. Eliminační poločas hlavního cirkulujícího (neaktivního) metabolitu činí 8 hodin po jednorázovém i opakovaném podání.

Farmakogenetika

CYP2C19 se podílí na vzniku aktivního metabolitu i internediárního metabolitu 2-oxo-klopido­gre­lu. Farmakokinetika a protisrážlivý účinek aktivního metabolitu klopido­gre­lu se liší v závislosti na genotypu CYP2C19, jak bylo měřeno *ex vivo* stanovením agregace destiček.

Alela CYP2C19*1 je spojena s plně funkčním metabolismem, zatímco alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 jsou nefunkční. Alely CYP2C19*2 a CYP2C19*3 tvoří většinu alel se sníženou funkcí v kavkazské (85 %) a v asijské (99 %) populaci pomalých metabolizátorů. Ostatní alely spojované s nepřítomností nebo se sníženým metabolismem jsou méně časté a zahrnují: CYP2C19*4, *5, *6, *7 a 8. Jak je uvedeno výše, pacient se statutem pomalého metabolizátora bude mít dvě nefunkční alely. Publikované údaje o genotypových frekvencích pomalých metabolizátorů CYP2C19 udávají zhruba 2 % v kavkazské populaci, 4 % v černošské populaci a 14 % u Číňanů. Jsou k dispozici testy pro zjištění pacientova genotypu CYP2C19.

Ve zkřížené studii zahrnující 40 zdravých subjektů, přičemž v každé ze čtyř skupin metabolizátorů CYP2C19 (ultrarychlí, rychlí, středně rychlí a pomalí) bylo 10 subjektů, byly hodnoceny farmakokinetické a protisrážlivé odpovědi při podávání dávky 300 mg a následně 75 mg/den, a 600 mg a následně 150 mg/den, v obou případech celkem po dobu 5 dní (ustálený stav). Mezi ultrarychlými, rychlými a středně rychlými metabolizátory nebyly pozorovány žádné podstatné rozdíly v expozici aktivnímu metabolitu a ve střední hodnotě inhibice agregace destiček (IPA). U pomalých metabolizátorů byla expozice aktivnímu metabolitu snížena o 63–71 % ve srovnání s rychlými metabolizátory. V dávkovacím režimu 300 mg/75 mg byly u pomalých metabolizátorů se střední hodnotou IPA (5 μmol ADP) 24 % (24 hodin) a 37 % (den 5) protisrážlivé odpovědi sníženy, ve srovnání s IPA 39 % (24 hodin) a 58 % (den 5) u rychlých metabolizátorů a 37 % (24 hodin) a 60 % (den 5) u středně rychlých metabolizátorů. V případě dávkovacího režimu 600 mg/150 mg byla u pomalých metabolizátorů expozice aktivnímu metabolitu vyšší, než při režimu 300 mg/75 mg. Kromě toho byly hodnoty IPA 32 % (24 hodin) a 61 % (den 5), což byly hodnoty vyšší než u pomalých metabolizátorů v režimu 300 mg/75 mg, a byly obdobné jako u jiných skupin metabolizátorů CYP2C19 dostávajících dávky 300 mg/75 mg. V klinických studiích dosud nebyl pro tuto populaci pacientů stanoven odpovídající dávkovací režim.

V souladu s výše uvedenými výsledky bylo metaanalýzou 6 studií zahrnujících 335 subjektů léčených klopido­gre­lem v ustáleném stavu prokázáno, že expozice aktivnímu metabolitu u středně rychlých metabolizátorů byla snížena o 28 % a u pomalých metabolizátorů o 72 %, zatímco inhibice agregace destiček (5 μmol ADP) byla snížena, přičemž IPA byla o 5,9 % resp. 21,4 % nižší než u rychlých metabolizátorů.

Vliv genotypu CYP2C19 na klinický výsledek u pacientů léčených klopido­gre­lem ještě nebyl v prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studiích hodnocen. Pro vyhodnocení jeho vlivu však byla u pacientů léčených klopido­gre­lem provedena řada retrospektivních analýz, z nichž jsou známy výsledky genotypu: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), stejně jako množství publikovaných kohortních studií.

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

V CHARISMA a v jedné kohortní studii (Simon) byl pozorován zvýšený výskyt příhod pouze u pomalých metabolizátorů ve srovnání s rychlými metabolizátory.

V CURE, CLARITY, ACTIVE-A a v jedné kohortní studii (Trenk) nebyl zjištěn zvýšený výskyt příhod na základě metabolického statutu.

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

Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopidoogrelu není známa u těchto populací:

Porucha funkce ledvin

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidoogrelu u jedinců s těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu 5 - 15 ml/min) byla míra inhibice ADP-indukované agregace trombocytů byla nižší (25 %) než u zdravých jedinců, prodloužení doby krvácivosti bylo podobné jako u zdravých dobrovolníků užívajících 75 mg klopidoogrelu denně. Klinická snášenlivost přípravku byla dobrá u všech pacientů.

Porucha funkce jater

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidoogrelu po dobu 10 dní u pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla inhibice ADP-indukované agregace trombocytů obdobná jako u zdravých dobrovolníků. Střední hodnota prodloužení doby krvácivosti byla v obou skupinách rovněž obdobná.

Rasa

Prevalence alel CYP2C19, která má za následek středně rychlý a pomalý metabolismus CYP2C19, se liší v závislosti na rase/etnické příslušnosti (viz Farmakogenetika). U asijské populace jsou dostupné omezené údaje pro hodnocení klinických důsledků genotypizace tohoto CYP na klinické příhody.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejčastěji pozorovanými účinky v neklinických studiích na potkanech a pavíanech byly jaterní změny. Ty se objevily v dávkách odpovídajících alespoň 25násobku expozice u člověka, které je dosaženo při podávání klinických dávek 75 mg/den, a byly důsledkem účinku na jaterní enzymy účastnící se metabolismu klopidoogrelu. U člověka nebyl při terapeutických dávkách tento účinek na jaterní enzymy pozorován.

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

Nebyl nalezen žádný důkaz kancerogenního účinku klopidoogrelu podávaného po dobu 78 týdnů myším a 104 týdnů potkanům v dávkách až 77 mg/kg denně (což představuje více než 25násobek expozice u člověka při podávání klinických dávek 75 mg/den).

Klopidoogrel byl testován v řadě *in vitro* a *in vivo* studií genotoxicity a nevykazoval žádnou genotoxickou aktivitu.

Bylo zjištěno, že klopidoogrel neovlivňuje fertilitu potkaních samců nebo samic a není teratogenní ani u potkanů ani u králíků. U kojících potkanů v laktaci způsobil klopidoogrel nevýrazné zpomalení vývoje potomstva. Zvláštní farmakokinetické studie prováděné s radioaktivně značeným klopidoogrelem ukázaly, že původní látka nebo její metabolity jsou vylučovány do mléka. Nelze proto vyloučit jejich účinek, přímý (slabá toxicita) nebo nepřímý (nízká palatabilita).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon (typ A)
Makrogol 6000
Hydrogenovaný ricinový olej

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Mastek
Makrogol 3000 (Polyethylenglycol)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr OPA/Al/PVC-Al s obsahem 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 a 100 potahovaných tablet v krabičce.
Blistr (OPA/Al/PVC-Al) v kalendářním balení po 7, 14, 28, 56 a 84 potahovaných tabletách.
Perforovaný blistr (OPA/Al/PVC-Al) pro jednotlivé dávkování v krabičce po 30x1 a 50x1 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/559/001-016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské
lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg potahované tablety

klopidogrel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje hydrogenovaný ricinový olej.

Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
30x1 potahovaná tableta
50 potahovaných tablet
50x1 potahovaná tableta
56 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

7 potahovaných tablet: EU/1/09/559/001
14 potahovaných tablet: EU/1/09/559/002
28 potahovaných tablet: EU/1/09/559/003
30 potahovaných tablet: EU/1/09/559/004
50 potahovaných tablet: EU/1/09/559/005
56 potahovaných tablet: EU/1/09/559/006
84 potahovaných tablet: EU/1/09/559/007
90 potahovaných tablet: EU/1/09/559/008
100 potahovaných tablet: EU/1/09/559/009
30x1 potahovaná tableta: EU/1/09/559/010
50x1 potahovaná tableta: EU/1/09/559/011
7 potahovaných tablet - kalendářní balení: EU/1/09/559/012
14 potahovaných tablet - kalendářní balení: EU/1/09/559/013
28 potahovaných tablet - kalendářní balení: EU/1/09/559/014
56 potahovaných tablet - kalendářní balení: EU/1/09/559/015
84 potahovaných tablet - kalendářní balení: EU/1/09/559/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (Krábččkách po 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90 a 100)

1. NÁZEŤ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg potahované tablety

klopidogrel

2. NÁZEŤ DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže:

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**KALENÁRNÍM BLISTRU (Krabíčky po 7, 14, 28, 56, 84)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg potahované tablety

klopidogrel

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže:

5. JINÉPo
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

Týden 1

Týden 2 (pro balení po 14, 28, 56 a 84 tabletách)

Týden 3 (pro balení po 28, 56 a 84 tabletách)

Týden 4 (pro balení po 28, 56 a 84 tabletách)

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg potahované tablety klopidogrel

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte, pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Clopidogrel Taw Pharma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Clopidogrel Taw Pharma používat
3. Jak se přípravek Clopidogrel Taw Pharma užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Clopidogrel Taw Pharma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Clopidogrel Taw Pharma a k čemu se používá

Clopidogrel Taw Pharma obsahuje klopidogrel a patří do skupiny léků zvaných protidestičková léčiva. Krevní destičky jsou velmi malá tělíska v krvi, která se při srážení krve shlukují. Protidestičkové léky brání tomuto shlukování a snižují tak možnost vzniku krevní sraženiny (procesu, který se nazývá trombóza).

Clopidogrel Taw Pharma se užívá u dospělých k prevenci vzniku krevních sraženin (trombů) tvořících se ve zkrutnatělých tepnách (arteriích). Proces vzniku krevních sraženin v tepnách se nazývá ateroscleróza a může vést k aterosclerotickým příhodám (jako je např. mozková mrtvice, srdeční infarkt nebo smrt).

Clopidogrel Taw Pharma Vám byl předepsán, aby napomohl prevenci vzniku krevních sraženin a snížil riziko těchto závažných příhod, protože:

- trpíte kornatěním tepen (také známým jako ateroscleróza), a
- prodělal(a) jste srdeční infarkt, mrtvici nebo máte tzv. onemocnění periferních cév, nebo
- jste prodělal(a) „nestabilní anginu pectoris“ nebo „infarkt myokardu“ (srdeční infarkt), které se projeví jako bolest na hrudi. V rámci léčby tohoto onemocnění Vám možná byl do uzavřené nebo zúžené tepny umístěn stent (výztuž), aby se obnovil plynulý tok krve. Váš lékař Vám také může předepsat kyselinu acetylsalicylovou (látku přítomnou v mnoha lécích proti bolesti nebo na snížení horečky, stejně jako k prevenci srážení krve).
- se u Vás objevily příznaky mozkové mrtvice, které v krátké době odezní (také známé jako přechodný ischemický záchvat) nebo jste měl(a) lehkou ischemickou mozkovou mrtvici. Během prvních 24 hodin Vám lékař může rovněž podat kyselinu acetylsalicylovou.
- máte nepravidelný srdeční tep - onemocnění zvané „fibrilace síní“ - a nemůžete užívat léčivé přípravky známé jako perorální antikoagulantia (antagonisté vitamínu K), které brání vzniku nových krevních sraženin a zvětšování sraženin stávajících. Měl(a) byste vědět, že při tomto onemocnění jsou perorální antikoagulantia účinnější než užívání kyseliny acetylsalicylové nebo přípravku Clopidogrel Taw Pharma v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. Přípravek Clopidogrel Taw Pharma spolu s kyselinou acetylsalicylovou by Vám měl lékař předepsat v případě, že perorální antikoagulantia nemůžete užívat a není u Vás riziko velkého krvácení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Clopidogrel Taw Pharma užívat

Neužívejte Clopidogrel Taw Pharma:

- pokud jste alergický/á na klopidoogrel nebo některou z pomocných látek tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- pokud trpíte onemocněním, které je v současné době doprovázeno krvácením, např. žaludečním vředem nebo krvácením do mozku;
- pokud trpíte závažnou poruchou jater;

Pokud si myslíte, že se Vás některé z uvedených potíží týkají nebo máte-li jakékoli jiné pochybnosti, poraďte se, než začnete Clopidogrel Taw Pharma užívat, se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Pokud se Vás týká některá z níže uvedených situací, oznamte to svému lékaři předtím, než začnete užívat Clopidogrel Taw Pharma:

- jestliže máte zvýšené riziko krvácení např:
 - onemocnění, při kterém je riziko vzniku vnitřního krvácení (např. žaludeční vřed)
 - krevní poruchu, při které je zvýšena pravděpodobnost vzniku vnitřního krvácení (krvácení do jakýchkoli tkání, orgánů nebo kloubů)
 - nedávné závažné zranění
 - nedávný chirurgický zákrok (včetně zubního)
 - plánovanou operaci (včetně zubní) v příštích 7 dnech.
- jestliže u Vás v uplynulých 7 dnech byla zjištěna krevní sraženina v cévách v mozku (mozková mrtvice).
- jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jater.
- pokud jste měl(a) alergii nebo reakci na jakýkoli lék používaný k léčbě Vašeho onemocnění.
- pokud jste v minulosti prodělal(a) krvácení do mozku, které nebylo způsobeno úrazem.

Pokud užíváte Clopidogrel Taw Pharma:

- Informujte svého lékaře v případě plánované operace (včetně zubního zákroku).
- Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás objeví změny zdravotního stavu (rovněž známé jako trombotická trombocytopenická purpura nebo TTP) jako jsou horečka nebo podkožní podlitiny, které mohou vypadat jako červené drobné tečky současně s nebo bez nevysvětlitelné výrazné únavy, zmatenost, žloutnutí kůže nebo očí (žloutenka) (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky).
- Pokud se říznete nebo jinak zraníte, může zástava krvácení trvat déle. To souvisí s mechanismem účinku tohoto léku, který zabraňuje tvorbě krevních sraženin. V případě lehkého poranění, jako třeba říznutím, poranění při holení, se obvykle není třeba obávat. Přesto, pokud jste svým krvácením znepokojeni, měli byste ihned kontaktovat svého lékaře (viz bod 4 MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY).
- Váš lékař může provést krevní testy.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento lék dětem, protože u nich není účinný.

Další léčivé přípravky a Clopidogrel Taw Pharma

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat, včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé další léčivé přípravky mohou ovlivnit užívání přípravku Clopidogrel Taw Pharma a naopak.

Zvláště byste měl(a) svého lékaře upozornit, pokud užíváte:

- Léky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, jako jsou:
 - perorální antikoagulantia, tj. léčivé přípravky, které snižují srážení krve,
 - nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky obvykle používané k léčbě bolestivých a/nebo zánětlivých stavů svalů nebo kloubů,

- heparin nebo jakýkoliv další injekčně podávaný léčivý přípravek používaný ke snížení krevní srážlivosti,
- tiklopidin nebo další protidestičkové léky
- selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (včetně fluoxetinu či fluvoxaminu, ale i dalších těchto látek), léčivé přípravky obvykle užívané k léčbě deprese,
- rifampicin (užívaný k léčbě závažných infekcí),
- omeprazol nebo esomeprazol léčivé přípravky používané k léčbě žaludečních obtíží,
- flukonazol nebo vorikonazol, léčivé přípravky k léčbě bakteriálních a mykotických infekcí,
- efavirenz nebo jiné antiretrovirové přípravky (užívané k léčbě HIV infekce),
- karbamazepin léčivý přípravek k léčbě určitých forem epilepsie,
- moklobemid užívaný k léčbě deprese,
- repaglinid, lék k léčbě cukrovky,
- paclitaxel, lék k léčbě rakoviny,
- opioidy: pokud jste léčen(a) klopidogrelem, informujte o tom svého lékaře dříve, než Vám předepíše jakékoli opioidy (užívané k léčbě silné bolesti),
- rosuvastatin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu).

Pokud jste prodělal(a) silnou bolest na hrudi (nestabilní angina, srdeční infarkt), přechodný ischemický záchvat nebo lehkou ischemickou mozkovou mrtvici, může Vám být Clopidogrel Taw Pharma předepsán v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, látkou přítomnou v mnoha přípravcích používaných k úlevě od bolesti a snížení horečky. Příležitostné užití acetylsalicylové kyseliny (ne více než 1,000 mg kdykoliv během 24 hodin) by většinou nemělo způsobit potíže, ale dlouhodobé užívání za jiných podmínek byste měl(a) konzultovat se svým lékařem.

Přípravek Clopidogrel Taw Pharma s jídlem a pitím

Přípravek Clopidogrel Taw Pharma může být užíván s jídlem nebo nalačno.

Těhotenství a kojení

Je vhodnější neužívat tento léčivý přípravek během těhotenství.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete Clopidogrel Taw Pharma užívat. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Clopidogrel Taw Pharma, ihned o tom informujte svého lékaře, protože užívání klopidogrelu během těhotenství se nedoporučuje.

Pokud užíváte tento léčivý přípravek, neměla byste kojit.

Jestliže kojíte nebo kojení plánujete, poraďte se před zahájením užívání tohoto léčivého přípravku se svým lékařem.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že klopidogrel ovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Clopidogrel Taw Pharma obsahuje hydrogenovaný ricinový olej

Může působit žaludeční problémy nebo průjem.

3. Jak se přípravek Clopidogrel Taw Pharma užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka pro pacienty, včetně těch se stavem označeným jako „atriální fibrilace“ (nepravidelný srdeční rytmus), je jedna 75 mg tableta přípravku Clopidogrel Taw Pharma denně; přípravek se užívá ústy spolu s jídlem nebo bez jídla, a každý den ve stejnou dobu.

Pokud jste prodělali těžkou bolest na hrudi (nestabilní angina pectoris nebo infarkt myokardu), lékař Vám může předepsat 300 mg nebo 600 mg přípravku Clopidogrel Taw Pharma (4 nebo 8 tablet po 75 mg) jednou na začátku léčby, poté je doporučeno pokračovat v užívání jedné 75 mg tablety přípravku Clopidogrel Taw Pharma denně, jak je uvedeno výše.

Pokud se u Vás objevily příznaky mozkové mrtvice, které v krátké době odezní (také známé jako přechodný ischemický záchvat) nebo jste měl(a) lehkou ischemickou mozkovou mrtvici, může Vám lékař na začátku léčby podat jednu 300mg dávku přípravku Clopidogrel Taw Pharma (4 tablety 75 mg). Poté je doporučená dávka jedna 75mg tableta přípravku Clopidogrel Taw Pharma jednou denně tak, jak je popsáno výše, spolu s kyselinou acetylsalicylovou po dobu 3 týdnů. Poté Vám lékař může předepsat buď samotný Clopidogrel Taw Pharma nebo samotnou kyselinu acetylsalicylovou.

Měl(a) byste užívat Clopidogrel Taw Pharma tak dlouho, dokud Vám jej bude lékař předepisovat.

Pokud jste užil(a) více přípravku Clopidogrel Taw Pharma, než jste měl(a)

Vyhledejte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovostní službu v nemocnici kvůli zvýšenému riziku krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Clopidogrel Taw Pharma

V případě, že zapomenete užít dávku přípravku Clopidogrel Taw Pharma a uvědomíte si to během 12 hodin poté, co dávku obvykle užíváte, užijte opomenutou tabletu ihned a další tabletu užijte v obvyklou dobu.

V případě, že si vzpomenete později než 12 hodin poté, co jste měl(a) dávku užít, užijte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) zapomenutou tabletu.

U balení po 7, 14, 28, 56 a 84 tabletách (kalendářní balení) lze zjistit den posledního podání tak, že se podíváte na den v týdnu vytištěný na blistru.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Clopidogrel Taw Pharma

Nepřerušujte léčbu, pokud Vám to lékař nedoporučí. Před ukončením kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví:

- horečka, známky infekce nebo extrémní únava. Tyto stavy mohou být následkem vzácně se vyskytujícího snížení počtu některých krvinek
- známky poruchy jater jako je zežloutnutí kůže a/nebo očí (žloutenka), které mohou nebo nemusí být spojené s krvácením, které může vypadat jako červené drobné tečky pod kůží, a/nebo zmatenost (viz bod 2 Upozornění a opatření)
- otok v ústech, nebo kožní problémy, jako jsou vyrážka nebo svědění, puchýřky na kůži. Mohou to být příznaky alergické reakce.

Nejčastějším hlášeným nežádoucím účinkem u přípravku Clopidogrel Taw Pharma je krvácení.

Může se projevit jako krvácení do žaludku nebo do střev, podlitiny, krevní výrony (neobvyklé krvácení nebo krevní podlitiny pod kůží), krvácení z nosu, krev v moči. U malého množství případů bylo také hlášeno krvácení do očí, v hlavě, plicích nebo do kloubů.

Pokud se Vám prodlouží doba krvácení při užívání přípravku Clopidogrel Taw Pharma

Pokud se sami říznete nebo zraníte, zastavení krvácení může trvat trochu déle než obvykle. Toto je spojeno s působením léčiva, které zabraňuje tvorbě krevních sraženin. Při malých říznutích a úrazech, např. říznutím při holení, se obvykle není třeba znepokojovat. Nicméně pokud jste svým krvácením znepokojeni, měli byste ihned kontaktovat svého lékaře (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Ostatní nežádoucí účinky jsou:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

Průjem, bolesti břicha, poruchy trávení nebo pálení žáhy.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 osob):

Bolest hlavy, žaludeční vřed, zvracení, nevolnost, zácpa, žaludeční nebo střevní plynatost, vyrážky, svědění, závratě, pocit brnění a necitlivosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 1000 osob):

Vertigo, zvětšené prsní žlázy u mužů.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 000 osob):

Žloutenka, silná bolest břicha s nebo bez bolesti v zádech; horečka, dýchací potíže někdy spojené s kašlem; celkové alergické reakce (například pocit návalu celkové horkosti s náhlou nevolností až mdlobami); otoky v ústech; puchýře na pokožce; kožní alergie; zánět dutiny ústní (stomatitida); snížení krevního tlaku; zmatenost; halucinace; bolest kloubů a svalů; změny vnímání nebo ztráta chuti jídla.

Nežádoucí účinky s neznámou frekvencí (nemůže být stanovena na základě dostupných dat):

Alergická reakce s bolestí na hrudi nebo v oblasti břicha, přetrvávající příznaky nízké hladiny cukru v krvi.

Kromě toho Vám může lékař zjistit změny ve výsledcích vyšetření krve nebo moči.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Clopidogrel Taw Pharma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Neužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Clopidogrel Taw Pharma obsahuje

Léčivou látkou je klopidoogrel. Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (ve formě hydrochloridu).

Pomocnými látkami jsou:

- Jádno tablety: mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krosppovidon (typ A), makrogol 6000, hydrogenovaný ricinový olej (viz bod 2 „Clopidogrel Taw Pharma obsahuje hydrogenovaný ricinový olej“)
- Potahová vrstva: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), mastek a makrogol 3000.

Jak přípravek Clopidogrel Taw Pharma vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou růžové, kulaté a bikonvexní (oboustranně vypouklé).

Dodávají se krabičky po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 a 100 potahovaných tabletách balených v blistrech.

K dispozici jsou kalendářní balení po 7, 14, 28, 56 a 84 potahovaných tabletách.

K dispozici jsou balení po 30x1 a 50x1 potahovaných tabletách v balení s perforovanými blistry pro jednotlivé dávkování.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Irsko

Výrobci

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel.: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan B.V.
Tel: + 31 (0) 20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp.z.o.o
Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s. r.o
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Viatis OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

Viatis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské
lékové agentury: <http://www.ema.europa.eu/>.