

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Grepid 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg klopidoogrelu (ve formě clopidogreli besilas)

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,47 mg laktosy (ve formě monohydrátu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sekundární prevence aterotrombotických příhod

Klopidoogrel je indikován

- U pacientů po infarktu myokardu (proběhlém před několika málo až méně než před 35 dny), po ischemické cévní mozkové příhodě (proběhlé před 7 dny až méně než před 6 měsíci) nebo s prokázaným periferním arteriálním onemocněním.
- 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 zavedení 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)

Klopidoogrel 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

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

² Stupnice dle National Institutes of Health Stroke Scale

aterotrombotických a tromboembolických příhod včetně cévní mozkové příhody indikováno podávání klopidoogrelu v kombinaci s ASA.

Pro další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

- Dospělí a starší pacienti

Klopidoogrel 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): léčba klopidoogrelem má být zahájena jednou 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 klopidoogrelem 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 klopidoogrel podáván v dávce 75 mg jedenkrát denně s počáteční nasycovací dávkou 300 mg v kombinaci s ASA a s nebo bez trombolitik. U konzervativně léčených pacientů starších 75 let má být léčba klopidoogrelem zahájena bez podání počáteční nasycovací dávky. Kombinovaná terapie má být zahájena co nejdříve po nástupu příznaků a má pokračovat po dobu nejméně 4 týdnů. Přínos kombinované terapie klopidoogrelem 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 klopidoogrelu 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 klopidoogrelu má být podána u pacientů podstupujících PCI během 24 hodin od podstoupení fibrinolytické léčby.

Léčba klopidoogrelem 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 klopidoogrelu a následně jednou denně 75 mg klopidoogrelu a ASA (75 mg – 100 mg jednou denně). Léčba klopidoogrelem a ASA má být zahájena během 24 hodin od příhody a má pokračovat po dobu 21 dní s následnou jednorázovou protideštičkovou terapií.

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

V kombinaci s klopidoogrelem se má zahájit podávání ASA (75-100 mg denně) 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 nezdvoujnásobova

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 užit 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.
- Těžká porucha funkce jater.
- Aktivní patologické krvácení jako 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 antiagregancií by klopidoogrel měl být užíván s opatrností u pacientů s možným rizikem zvýšeného krvácení po traumatu, operaci nebo v důsledku jiných patologických stavů a v případě současného podání klopidoogrelu a ASA, heparinu, inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa nebo nesteroidních antiflogistik (NSAID) včetně COX-2 inhibitorů nebo selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), nebo silných induktorů CYP2C19 nebo dalších léčivých přípravků spojených s rizikem krvácení, např. pentoxifylinu (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 nekaradioembolickou ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo TIA (viz bod 4.5 a 4.8). Pacienti by měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví jakékoli známky krvácení včetně okultního krvácení, zvláště během prvních týdnů léčby a/nebo po invazivním kardiologickém výkonu nebo operaci. Současné podávání klopidoogrelu s perorálními antikoagulancii 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 klopidoogrel vysadit 7 dní před výkonem. Pacienti by měli před plánováním jakékoli operace nebo další farmakoterapie upozornit lékaře a zubní lékaře, že užívají klopidoogrel. Klopidoogrel 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 klopidoogrel (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 klopidoogrelu 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 klopidoogrelu zvaženo pouze poté, co lékař u pacienta individuálně posoudí riziko krvácení.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) byla po užití klopidoogrelu hlášena velmi zřídka, někdy po krátké expozici. Je charakterizována trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií spojenou buď s neurologickým nálezem, renální dysfunkcí nebo horečkou. TTP je potenciálně fatální stav vyžadující neodkladnou léčbu včetně plasmafézy.

Získaná hemofilie

Po užití klopidoogrelu byla hlášena získaná hemofilie. V případech, kdy je potvrzen ojedinělý výskyt prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) 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 klopidoogrelu 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 (klopidoogrel 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 klopidoogrelem 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 klopidoogrelu tvoří menší množství aktivního metabolitu a podávání klopidoogrelu má tak menší vliv na funkci krevních destiček. Jsou k dispozici testy pro zjištění pacientova genotypu CYP2C19.

Vzhledem k tomu, že klopidoogrel 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 klopidoogrelu. 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 klopidoogrelu a může se zvýšit riziko krvácení. Z preventivních důvodů je třeba se vyhnout souběžnému používání silných induktorů CYP2C19 (viz bod 4.5).

Substráty CYP2C8

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří jsou současně léčeni klopidoogrelem a léčivými přípravky, které jsou substráty CYP2C8 (viz bod 4.5).

Zkřížená reaktivita mezi thienopyridiny

U pacientů má být zhodnocena anamnéza přecitlivělosti na thienopyridiny (jako je klopidoogrel, tiklopidin, prasogrel), protože mezi thienopyridiny byla hlášena zkřížená reaktivita (viz bod 4.8). Thienopyridiny mohou způsobit mírné až středně těžké 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 klopidoogrelem je u pacientů s poruchou funkce ledvin 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 klopidoogrelu těmto pacientům je nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Přípravek Grepid obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky spojené s rizikem krvácení: Z důvodu možného aditivního účinku je u těchto léčivých přípravků zvýšené riziko krvácení. Současné podávání léčivých přípravků spojených s rizikem krvácení vyžaduje opatrnost (viz bod 4.4).

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

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

Kyselina acetylsalicylová (ASA): ASA neovlivnila klopidoogrelem zprostředkovanou inhibici ADP-indukované agregace trombocytů, ale klopidoogrel 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 klopidoogrelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidoogrelem 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 klopidogrelu nevyžádalo úpravu dávky heparinu, ani nijak neovlivnilo účinek heparinu na koagulaci. Současné podávání heparinu nemělo žádný vliv na inhibici agregace destiček indukovanou klopidogrem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidogrem a heparinem, vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení. Proto je k podávání této kombinace třeba přistupovat opatrně (viz bod 4.4).

Trombolytika: Bezpečnost současného podávání klopidogrelu, 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).

NSAID: V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících zvýšilo současné podávání klopidogrelu 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 klopidogrelu 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 klopidogrelu zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Jiné kombinace: Vzhledem k tomu, že klopidogrel 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 klopidogrelu. 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 čivé přípravky, které jsou silnými nebo středně silnými inhibitory CYP2C19 patří: např., omeprazol a esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, , karbamazepin, a favirenz

Inhibitory protonové pumpy (PPI):

Omeprazol 80 mg podávaný jednou denně buď ve stejnou dobu jako klopidogrel 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 klopidogrem.

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 klopidogrel 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 klopidogrelu.

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 klopido-grelem. Při současném užívání klopido-grelu a ritonaviru může být průměrná inhibice trombocytů snížena. Současnému užívání klopido-grelu spolu s ART potencovanými terapiemi je proto třeba zabránit.

Jiné léčivé přípravky:

Induktory CYP2C19

Vzhledem k tomu, že klopido-grel 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 klopido-grelu

Rifampicin silně indukuje CYP2C19, což má za následek zvýšení hladiny aktivního metabolitu klopido-grelu 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

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

Farmakokinetika digoxinu nebo teofylinu se při současném podávání s klopido-grelem neměnila. Antacida neovlivňují rozsah absorpce klopido-grelu.

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

Léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2C8

Bylo prokázáno, že klopido-grel zvyšuje expozici repaglinidu u zdravých dobrovolníků. *In vitro* studie prokázala, že zvýšená expozice repaglinidu je způsobena inhibicí CYP2C8 glukuronidovým metabolitem klopido-grelu. Vzhledem k riziku zvýšení plazmatických koncentrací má být klopido-grel s léčivy, která jsou primárně metabolizována CYP2C8 (např. repaglinid, paklitaxel), současně podáván se zvýšenou opatrností.

Nehledě na specifické lékové interakce popsané výše, nebyly studie interakcí klopido-grelu a dalších léčivých přípravků běžně podávaných pacientům s aterosklerotickými onemocněními prováděny. Nicméně pacientům účastnícím se klinických studií s klopido-grelem bylo současně podáváno množství léčivých přípravků včetně diuretik, beta-blokátorů, ACEI, blokátorů vápníkových kanálů, hypolipidemik, koronárních vazodilatačních látek, antidiabetik (včetně inzulínu), antiepileptik a antagonistů 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 klopido-grelu, 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 klopidoogrel podaný v dávce 300 mg zvyšuje u pacientů expozici rosuvastatinu 2krát (AUC) a 1,3krát (C_{max}) a klopidoogrel podaný opakovaně 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 klopidoogrelu během těhotenství, proto se z preventivních důvodů nedoporučuje klopidoogrel 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 klopidoogrel vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování klopidoogrelu do mateřského mléka. Jako preventivní opatření by se nemělo v léčbě přípravkem Grepid během kojení pokračovat.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klopidoogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti na více než 44 000 pacientech, kteří se zúčastnili klinických studií, včetně více než 12 000 pacientů, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku nebo déle. Klopidoogrel 75 mg/den ve studii CAPRIE byl celkově srovnatelný s ASA 325 mg/den, bez ohledu na věk, pohlaví a rasu. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve studiích CAPRIE, CURE, CLARITY a COMMIT a ACTIVE-A jsou uvedeny níže. Mimo zkušeností z klinických hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny spontánně.

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

V CAPRIE byla u pacientů léčených buď klopidoogrelem nebo ASA celková incidence jakéhokoli krvácení 9,3 %. Incidence závažných případů byla obdobná u klopidoogrelu i ASA.

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

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

V COMMIT byl celkový počet velkých/významných mimocerebrálních 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 % oproti 4,3 %). V obou skupinách měly případy velkého krvácení převážně extrakraniální původ (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 vyskytly buď během klinických hodnocení, nebo byly spontánně hlášeny, jsou uvedeny v tabulce níže. Jejich frekvence je definována za použití následujících pravidel: časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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 anemie, pancytopenie, agranulocytóza, těžká trombocytopenie, získaná hemofilie A, granulocytopenie, anemie
Srdeční poruchy				Kounisův syndrom (vazospastická alergická angina / alergický infarkt myokardu) jako hypersenzitivní reakce na klopidogrel*
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 fatálních případů), bolest hlavy, parestezie, závratě		Poruchy chuti, ageuzie
Poruchy oka		Oční krvácení (do spojivky, oka, retiny)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo*
Cévní poruchy	Hematomy			Závažné krvácení, 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
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, Stevens- Johnsonův syndrom, erythema multiforme, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)), angioedém, syndrom lékem indukované přecitlivělosti, vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythematózní nebo exfoliativní vyrážka, kopřivka, ekzém, lichen planus
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Gynekomastie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Muskuloskeletální krvácení (hemartros), artralgie, artritida, myalgie

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné, není známo*
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie		Glomerulonefritida, zvýšení hladiny kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení v místě vpichu			Horečka
Laboratorní 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 klopidoogrelem 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: 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 CURE, CLARITY, a COMMIT, CHANCE, POINT a ACTIVE-A studie 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 prokázaným periferním arteriálním onemocněním (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 po dobu prvních několika dnů po infarktu ASA.

Klopidoogrel 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 939 příhod pozorováno ve skupině klopidoogrelu a 1020 příhod ve skupině ASA (snížení relativního rizika (RRR) dosáhlo 8,7 %, [95% interval spolehlivosti IS: 0,2 - 16,4]; $p=0,045$), což odpovídá 10 pacientům navíc na každých 1000 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 klopidoogrem (5,8 %) a ASA (6,0 %).

V analýze podskupin podle kvalifikace onemocnění (infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda a ICHDK) se ukázalo, že největší přínos (dosahující statistické významnosti, $p=0,003$) je u pacientů zahrnutých do studie pro ICHDK (zvláště pak u těch, kteří měli zároveň v anamnéze infarkt myokardu) (RRR = 23,7 %; IS: 8,9 - 36,2) a slabší přínos (ne významně odlišný od ASA) pak u pacientů po cévní mozkové příhodě (RRR = 7,3 %; IS: -5,7 - 18,7 [$p=0,258$]). U pacientů, kteří byli do studie zahrnuti výhradně pro nedávný infarkt myokardu, byl klopidoogrel numericky méně účinný než ASA, ale statisticky s ASA shodný (RRR = -4,0 %; IS: -22,5 - 11,7 [$p=0,639$]). Dále se při analýze podskupin podle věku ukázalo, že přínos klopidoogrelu 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 klopido-grelové (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 klopido-grelem 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 klopido-grelem a u 719 (11,4%) ve skupině léčené placebem. Snížení relativního rizika (RRR) bylo ve skupině léčené klopido-grelem 20%, (95% IS 10% - 28%, $p=0,00009$) ve prospěch léčby klopido-grelem (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 klopido-grel + ASA již nadále nezvyšoval, zatímco riziko krvácivých komplikací přetrvávalo (viz bod 4.4).

Užití klopido-grelu 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 klopido-grelem 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 klopido-grelem. Tohoto prospěchu bylo dosaženo především statisticky významným snížením incidence IM [287 (4,6%) ve skupině léčené klopido-grelem 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 koprímární cílový parametr (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a CMP) dosáhlo 26,2% a pro sekundární koprímární 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 klopido­gre­lu 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 klopido­gre­l (nasycovací dávka 300 mg a následně 75 mg/den, n=1752) nebo placebo (n=1739), oboje v kombinaci s ASA (nasycovací 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 klopido­gre­lové 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 klopido­gre­lu (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 1863 STEMI pacientů podstupujících PCI. Pacienti užívající nárazovou dávku (LD) 300 mg klopido­gre­lu (n=933) měli po provedeném PCI významný pokles incidence kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo CMP ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (n=930) (3,6 % s předlécením klopido­gre­lem oproti 6,2 % s placebem, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; $p=0,008$). Pacienti užívající nárazovou dávku (LD) 300 mg klopido­gre­lu měli v průběhu 30 dní po provedeném PCI významný pokles incidence kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo CMP ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (7,5 % s předlécením klopido­gre­lem 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 předlécením klopido­gre­lem oproti 1,9 % s placebem, $p>0,99$). Zjištění této analýzy podporují časně použití nárazové dávky klopido­gre­lu u STEMI a strategii rutinní předlěčby 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 a ASA (162 mg/den) po dobu 28 dní nebo do propuštění z nemocnice. Druhým primárním cílovým parametrem sledování bylo úmrtí z jakékoliv 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 ne­hle­dě 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 klopidoogrelu (600 mg ve dni 1, pak 150 mg ve dnech 2–7, a pak 75 mg denně) oproti standardní dávce klopidoogrelu (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 klopidoogrelu 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 klopidoogrelu 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 klopidoogrelu 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 klopidoogrelu oproti dávce 300 mg klopidoogrelu při urgentní PCI u STEMI. Pacienti dostali nárazovou dávku 600 mg klopidoogrelu (n=103) nebo nárazovou dávku 300 mg klopidoogrelu (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 klopidoogrelu měli významně menší rozsah infarktu ve srovnání s pacienty užívajícími nárazovou dávku 300 mg klopidoogrelu. U nárazové dávky 600 mg klopidoogrelu byla nižší frekvence trombolýzy u MI 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 30-denní 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 klopidoogrelu umožňuje rychlejší a větší inhibici aktivace krevních destiček. Tato analýza zkoumala vliv nárazové dávky 600 mg klopidoogrelu 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) klopidoogrelem 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 (12 měsíční) léčby klopidoogrelem po PCI. 2 116 pacientů bylo randomizováno tak, že dostávali buď nárazovou dávku 300 mg klopidoogrelu (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 klopidoogrel v dávce 75 mg/den až do 28.dne. Od 29. dne po dobu 12 měsíců dostávali pacienti v klopidoogrelové skupině klopidoogrel 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 klopidoogrelu 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 klopidoogrelu oproti 6,7 % u placeba, $p=0,07$) nebo malého krvácení (5,3 % u klopidoogrelu oproti 5,6 % u placeba, $p=0,84$). Hlavním zjištěním této studie je, že pokračování v léčbě klopidoogrelem 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 klopidoogrel 75 mg/den po dobu 6 měsíců a poté samotnou ASA až 12 měsíců) anebo 12 měsíců DAPT (ASA 100–200 mg/den plus klopidoogrel 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 (AKS)

Ve dvou randomizovaných studiích sponzorovaných zkoušejícími (ISS) - TOPIC a TROPICAL ACS - s klinickými výsledky, byl hodnocen přechod od silnějšího inhibitoru receptoru P2Y₁₂ na klopidoogrel ve spojení s ASA po akutní fázi 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 užívající ASA a silnější blokátor P2Y₁₂ a bez nežádoucího účinku po dobu jednoho měsíce byli určeni k přechodu na léčbu fixní dávkou ASA s klopidoogrelem (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 užívací 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 klopidoogrelem dostávali první den nárazovou dávku 600 mg klopidoogrelu, následovanou dávkou 75 mg klopidoogrelu denně ve dnech 2 až 90. Pacienti, kteří byli náhodně zařazeni do placebo skupiny, dostávali placebo verzi klopidoogrelu 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 klopidoogrel 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 klopidoogrel 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 klopidoogrel 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 klopidoogrel 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

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

Studie ACTIVE-A (n = 7554) byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie, která srovnávala klopidoogrel 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 embolií 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, dřívější intracerebrální krvácení v anamnéze; významná trombocytopenie (počet destiček < 50x10⁹/l); nutnost léčby klopido-grelem nebo perorálními antikoagulanty (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 % betablokatory, 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 klopido-grelem + 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 μM ADP-indukovaná agregace destiček), což bylo srovnatelné s podáváním 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 cílového parametru 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 klopidoogrel rychle absorbován. Střední hodnoty maximálních hladin nezměněného klopidoogrelu 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 klopidoogrelu močí se jeho absorpce odhaduje na alespoň 50 %.

Distribuce

Klopidoogrel 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

Klopidoogrel je ve velké míře metabolizován v játrech. *In vitro* a *in vivo* je klopidoogrel 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. Klopidoogrel je nejprve metabolizován na intermediární metabolit 2-oxo-klopidoogrel. Následkem přeměny intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidoogrelu vzniká aktivní metabolit, thiolový derivát klopidoogrelu. Aktivní metabolit je vytvářen převážně CYP2C19 za pomoci několika dalších izoenzymů CYP, 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 klopidoogrelu 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 klopidoogrelu 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 klopidoogrelu 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 intermediárního metabolitu 2-oxo-klopidoogrelu. Farmakokinetika a protisrážlivý účinek aktivního metabolitu klopidoogrelu 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 bělošské (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 statem pomalého metabolizátora bude mít dvě nefunkční alely. Publikované údaje o genotypových frekvencích pomalých metabolizátorů CYP2C19 udávají zhruba 2 % v bělošské 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 ultrarychlymi, rychlymi a středně rychlymi 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 rychlymi metabolizátory. V dávkovacím režimu 300 mg/75 mg byly u pomalých metabolizátorů se střední hodnotou IPA (5 μ mol 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 klopido-grelem 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 μ mol 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 klopido-grelem ještě nebyl v prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studiích hodnocen. Pro vyhodnocení jeho vlivu však byla u pacientů léčených klopido-grelem 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), and ACTIVE-A (n=601), stejně jako množství publikovaných kohortních studií.

V TRITON-TIMI 38 a 3 kohortních studiích (Collet, Sibbig, Giusti) byl u kombinované skupiny pacientů se statusem 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 statusu.

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

Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopido-grelu není známa u těchto populací:

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopido-grelu 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 paviánech 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 zúčastněné

v 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/intolerabilia (gastritida, 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 ani samic a není teratogenní ani u potkanů ani u králíků. U kojících potkanů 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
Hyprolosa (E463)
Mannitol (E421)
Krospovidon typ A
Monohydrát kyseliny citronové
Makrogol 6000
Kyselina stearová
Natrium-stearyl-fumarát

Potah

Hypromelosa (E464)
Červený oxid železitý (E172)
Monohydrát laktosy
Triacetin (E1518)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z bílé PVC/PE/PVDC-hliníkové fólie.

Balení obsahující 10, 14, 28, 30, 84, 90 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/535/001	14	potahovaných tablet	Blistry (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/09/535/002	28	potahovaných tablet	Blistry (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/09/535/003	30	potahovaných tablet	Blistry (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/09/535/004	50	potahovaných tablet	Blistry (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/09/535/005	84	potahovaných tablet	Blistry (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/09/535/006	90	potahovaných tablet	Blistry (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/09/535/007	100	potahovaných tablet	Blistry (PVC/PE/PVDC/Al)

EU/1/09/535/015	10	potahovaných tablet	Blistry (PVC/PE/PVDC/Al)
EU/1/09/535/016	28	potahovaných tablet	Blistry (PVC/PE/PVDC/Al), kalendářní

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. červenec 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 11 duben 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

<DD měsíc RRRR>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <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. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Řecko

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Řecko

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S,
Dánsko

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 pro blistry obsahující 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 nebo 100 potahovaných tablet

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Grepid 75 mg potahované tablety
klopidogrel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (ve formě clopidogreli besilas)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktosu. Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA 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

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Řecko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/535/001-007
EU/1/09/535/015-016

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Grepid 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo}
SN: {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
BLISTR / 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 nebo 100 potahovaných tablet

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Grepid 75 mg potahované tablety
klopidogrel

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Kalendářní dny

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele
Grepid 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 jakékoli 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 kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Grepid a k čemu se užívá

Přípravek Grepid 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).

Přípravek Grepid se užívá u dospělých k prevenci vzniku krevních sraženin (trombů) tvořících se ve zkratovaných cévách (tepších). Proces vzniku krevních sraženin v cévách se nazývá atherotrombóza a může vést k atherotrombotickým příhodám (jako např. cévní mozková příhoda, srdeční záchvat nebo úmrtí).

Přípravek Grepid Vám byl předepsán, aby napomohl prevenci vzniku krevních sraženin a snížil riziko těchto závažných příhod, protože:

- Trpíte kornatěním tepen (také známým jako ateroskleróza), a
- Prodělal(a) jste srdeční infarkt, mozkovou mrtvici nebo máte ischemickou chorobu dolních končetin (onemocnění, při kterém jsou zúžené tepny v dolních končetinách) nebo
-
- Nebo jste prodělal(a) silnou bolest na hrudi nazývanou "nestabilní angina pectoris" nebo "infarkt myokardu" (srdeční záchvat), 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 (z nedokrevnosti mozku). 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 antikoagula (antagonisté vitamínu K), které brání vzniku nových krevních sraženin a zvětšování sraženin stávajících. Měl(a) byste vědět, že při tomto onemocnění jsou perorální antikoagula účinnější než užívání kyseliny acetylsalicylové nebo přípravku Grepid v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. Přípravek Grepid spolu

s kyselinou acetylsalicylovou by Vám měl lékař předepsat v případě, že perorální antikoagulancia nemůžete užívat a není u Vás riziko velkého krvácení

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Grepid užívat

Neužívejte přípravek Grepid

- pokud jste alergický(á) na klopidogrel nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- pokud trpíte onemocněním, které je v současné době doprovázeno krvácením, např. žaludeční vřed nebo krvácení do mozku,
- pokud máte závažnou poruchu jater.

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Grepid se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- 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.
- pokud u Vás v uplynulých 7 dnech byla zjištěna krevní sraženina v cévách v mozku (cévní mozkopříhoda).
- pokud 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 přípravek Grepid:

- Informujte svého lékaře v případě plánované operace (včetně zubního zákroku).
- Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás objeví onemocnění (rovněž známé jako trombotická trombocytopenická purpura nebo TTP) zahrnující horečku a podkožní podlitiny, které mohou vypadat jako červené drobné tečky současně s nebo bez nevysvětlitelné výrazné únavy, zmatenosti, 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 říznutí, poranění při holení, se obvykle není třeba obávat. Přesto pokud jste svým krvácením znepokojen(a), měl(a) 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 přípravek Grepid

Informujte prosím 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 Grepid a naopak.

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

- léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení, např.:
 - perorální antikoagulancia, tj. léčivé přípravky, které snižují srážení krve, užívané ústy,

- 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 (plísňových) infekcí,
- efavirenz nebo jiné antiretrovirové přípravky (užívané k léčbě HIV infekce),
- karbamazepin, léčivé přípravky k léčbě určitých forem epilepsie,
- moklobemid užívaný k léčbě deprese,
- repaglinid, léčivý přípravek k léčbě diabetu,
- paklitaxel, léčivý přípravek k léčbě nádorových onemocnění,
- opioidy: pokud jste léčen(a) klopido-grelem, 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 záchvat), přechodný ischemický záchvat nebo lehkou ischemickou mozkovou mrtvici, může Vám být přípravek Grepid 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 1000 mg kdykoli během 24 hodin) by většinou nemělo způsobit potíže, ale dlouhodobé užívání za jiných podmínek byste měl(a) konzultovat s Vaším lékařem.

Přípravek Grepid s jídlem a pitím

Přípravek Grepid 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 přípravek Grepid užívat. Pokud otěhotníte během užívání přípravku Grepid, ihned o tom informujte svého lékaře, neboť se užívání klopido-grelu během těhotenství 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 přípravek Grepid ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Grepid obsahuje laktosu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry (např. laktosu), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Grepid obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Grepid 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 Grepid 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 přípravek Grepid v dávce 300 mg nebo 600 mg (4 nebo 8 tablet po 75 mg) jednorázově na začátku léčby.

Poté je doporučeno pokračovat v užívání jedné 75mg tablety přípravku Grepid 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 300 mg dávku přípravku Grepid (4 tablety 75 mg). Poté je doporučená dávka jedna 75 mg tableta přípravku Grepid jednou denně tak, jak je popsáno výše, spolu s kyselinou acetylsalicylovou po dobu 3 týdnů. Poté Vám lékař může předepsat buď samotný Grepid nebo samotnou kyselinu acetylsalicylovou.

Měl(a) byste užívat přípravek Grepid tak dlouho, dokud Vám jej bude lékař předepisovat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Grepid, než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Grepid

V případě, že zapomenete užít přípravek Grepid a uvědomíte si to během 12 hodin poté, co dávku běžně 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.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Grepid

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

Máte-li jakékoli 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 problémů s játry 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 zmateností (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 nežádoucím účinkem hlášeným u přípravku Grepid je krvácení. Krvácení se může 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 Grepid

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

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob):
průjem, bolest břicha, poruchy trávení nebo pálení žáhy.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 osob):
bolest hlavy, žaludeční vřed, zvracení, pocit na zvracení, 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 (závratě).

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 náhlými nepříjemnými pocity až mdlobami); otok 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 jítla.

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 Grepid uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené, na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakýchkoli viditelných známek poškození.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky 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 Grepid obsahuje

- Léčivou látkou je klopido[®]grel. Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg klopido[®]grelu ve formě klopido[®]grelu besilas).
- Dalšími složkami jsou (viz bod 2 „Přípravek Grepid obsahuje laktosu“):
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, hyprolóza (E463), mannitol (E421), krospovidon typ A, monohydrát kyseliny citronové, makrogol 6000, kyselina stearová, natrium-stearyl-fumarát
Potah tablety: hypromelosa (E464), červený oxid železitý (E172), monohydrát laktosy, triacetin (E1518), oxid titaničitý (E171).

Jak přípravek Grepid vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Grepid jsou růžové, kulaté a bikonvexní. Jsou dodávány v PVC/PE/PVDC/Al blistrech zabalených v papírových krabičkách obsahujících 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobci

Držitel rozhodnutí o registraci:

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Řecko

Výrobci:

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Řecko
nebo
Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Řecko
nebo
Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S,
Dánsko

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

България

Pharmathen S.A.
Тел.: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Magyarország

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Danmark
Orifarm Generics A/S
Tlf: +45 63 95 27 00

Deutschland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

España
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

France
Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska
Pharmathen S.A.
Tel: + 30 210 66 04 300

Ireland
Pinewood Healthcare
Tel: + 353 52 6186000

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Malta
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland
Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)8003355533

Norge
Orifarm Generics AS
Tlf: + 47 21 69 69 10

Österreich
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska
Symphar Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 822 93 06

Portugal
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România
Neola Pharma SRL
Tel: +40-(0)21-233 17 81

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika
Valeant Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 6920 3921

Suomi/Finland
Ailon Pharma Oy
Puh/Tel: +358 40 702 4992

Sverige
Orifarm Generics AB
Tel: +46 40 680 02 60

United Kingdom (Northern Ireland)
Athlone Pharmaceuticals
Tel: +44 (0) 845 4375565

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{měsíc RRRR}>

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

