

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Plavix 75 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg clopidogrelum (ve formě hydrogensulfátu).

Pomocné látky: jedna tableta obsahuje 3 mg laktózy a 3,3 mg hydrogenovaného ricinového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžové, kulaté, bikonvexní, na jedné straně s vyraženým číslem "75" a na druhé straně s vyraženým číslem "1171".

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Klopidogrel je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů:

- 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 prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin
- U 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 konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou léčbu.

Pro další informace viz bod 5.1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

- Dospělí a starší pacienti

Klopidogrel se užívá v jedné denní dávce 75 mg, spolu s jídlem nebo bez něj.

U pacientů s akutním koronárním syndromem:

- bez ST elevace (nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu) by léčba klopidogrelem měla být zahájena úvodní dávkou 300 mg a potom by měla 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 12ti měsíců, maximální účinek byl pozorován 3 měsíce po zahájení léčby (viz bod 5.1).
- akutní infarkt myokardu s ST elevací: klopidogrel by měl být podáván v dávce 75 mg jedenkrát denně s počáteční nárazovou dávkou 300 mg v kombinaci s ASA a s nebo bez

trombolytik. Léčba pacientů starších 75 let by měla být zahájena bez podání počáteční nárazové dávky. Kombinovaná terapie by měla být zahájena co nejdříve po nástupu příznaků a měla by pokračovat po dobu nejméně 4 týdnů. Přínos kombinované terapie klopidogrelem s ASA nebyl pro dobu delší než čtyři týdny v této indikaci/ v tomto souboru studován (viz bod 5.1).

- **Farmakogenetika**  
Status „poor metaboliser“ („pomalý metabolizátor“) CYP2C19 je spojován se sníženou odpovědí na klopidogrel. Pro tzv. „pomalé metabolizátory“ dosud nebyl stanoven optimální dávkovací režim (viz bod 5.2).
- **Použití u dětí**  
Bezpečnost a účinnost klopidogrelu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena.
- **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).

### 4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.
- Závažná porucha funkce jater.
- Aktivní patologické krvácení jako krvácení při peptickém vředu nebo intrakraniální hemoragie.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k riziku krvácení a hematologických nežádoucích účinků by v případě, že se objeví během léčby podezření na krvácení, mělo být neodkladně zvaženo vyšetření krevního obrazu a/nebo jiné vhodné vyšetření (viz bod 4.8). Stejně jako u ostatních antiagregancií by klopidogrel 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 klopidogrelu a ASA, heparinu, inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa nebo nesteroidních antiflogistik (NSAID) včetně cox-2 inhibitorů. 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 klopidogrelu 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 klopidogrel vysadit 7 dní před výkonem. Pacienti by měli před plánováním jakékoli operace nebo další farmakoterapie upozornit lékaře a zubní lékaře, že užívají klopidogrel. Klopidogrel 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 klopidogrel (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.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) byla po užití klopidogrelu 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.

Vzhledem k nedostatku údajů nelze klopidogrel doporučit během prvních 7 dnů po akutní ischemické cévní mozkové příhodě.

Farmakogenetika: Podle literárních údajů dochází u pacientů s geneticky sníženými funkcemi CYP2C19 ke snížené systémové expozici aktivnímu metabolitu klopidogrelu, ke snížení antiagregační odpovědi a obecně vykazují vyšší podíl kardiovaskulárních příhod po infarktu myokardu, než pacienti s normální funkcí CYP2C19 (viz bod 5.2).

Vzhledem k tomu, že klopidogrel je metabolizován na aktivní metabolit částečně cestou CYP2C19, je možné očekávat, že užití látek inhibujících aktivitu tohoto enzymu by se mohlo projevit snížením hladiny aktivního metabolitu klopidogrelu a snížením jeho klinické účinnosti. Je zapotřebí vyvarovat se současného užívání látek, které inhibují CYP2C19 (viz bod 4.5, kde je uveden seznam CYP2C19 inhibitorů, a také viz bod 5.2).

Přestože se v rámci třídy inhibitorů protonové pumpy důkazy inhibice CYP2C19 různí, výstupy z klinických studií naznačují interakci mezi klopidogrelem a pravděpodobně všemi členy této třídy. Proto je třeba vyvarovat se současného užívání inhibitorů protonové pumpy. Nejsou žádné důkazy, že ostatní látky, které snižují žaludeční kyselost, jako např. H2 blokátory nebo antacida, interferují s antiagregační aktivitou klopidogrelu.

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

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

Plavix obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorbci by neměli tento léčivý přípravek užívat.

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

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

*Perorální antikoagulancia:* současné podávání klopidogrelu s orálními antikoagulancii se nedoporučuje, neboť může mít za následek zvýšenou intenzitu krvácení (viz bod 4.4).

*Inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa:* klopidogrel by měl být užíván s opatrností u pacientů s možným rizikem zvýšeného krvácení po traumatu, operaci nebo v důsledku jiných patologických stavů, kteří současně užívají inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa (viz bod 4.4).

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

*Heparin:* V klinické studii prováděné na zdravých dobrovolnících si současné podání klopidogrelu nevyžádalo úpravu dávky heparinu ani nijak neovlivnilo účinek heparinu na koagulaci. Současné podávání heparinu nemělo žádný vliv na inhibici agregace destiček indukovanou klopidogrelem. Je možná farmakodynamická interakce mezi klopidogrelem 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).

#### *Jiné kombinace:*

Vzhledem k tomu, že klopidogrel je metabolizován na aktivní metabolit částečně cestou CYP2C19, je možné očekávat, že užití látek inhibujících aktivitu tohoto enzymu by se mohlo projevit snížením hladiny aktivního metabolitu klopidogrelu a snížením jeho klinické účinnosti. Je zapotřebí vyvarovat se současného užívání látek, které inhibují CYP2C19 (viz body 4.4 a 5.2).

Látky, které inhibují CYP2C19, zahrnují omeprazol a esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloxacín, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin a chloramfenikol.

#### *Inhibitory protonové pumpy:*

Přestože se v rámci třídy inhibitorů protonové pumpy důkazy inhibice CYP2C19 různí, výstupy z klinických studií naznačují interakci mezi klopidogrelem a pravděpodobně všemi členy této třídy. Proto je třeba vyvarovat se současného užívání inhibitorů protonové pumpy. Nejsou žádné důkazy, že ostatní látky, které snižují žaludeční kyselost, jako např. H<sub>2</sub> blokátory nebo antacida, interferují s antiagregační aktivitou klopidogrelu.

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

Farmakokinetika digoxinu nebo teofylinu se při současném podávání s klopidogrelem neměnila. Antacida neovlivňují rozsah absorpce klopidogrelu.

Údaje ze studií na lidských jaterních mikrozómech ukázaly, že karboxylovaný metabolit klopidogrelu může inhibovat aktivitu cytochromu P<sub>450</sub>2C9. Tato skutečnost by mohla vést ke zvýšení plazmatických hladin léčivých přípravků jako jsou fenytoin, tolbutamid a NSAID, která jsou metabolizována cytochromem P<sub>450</sub>2C9. Údaje ze studie CAPRIE ukazují, že fenytoin a tolbutamid lze bezpečně podávat současně s klopidogrelem.

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

## **4.6 Těhotenství a kojení**

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání klopidogrelu během těhotenství, proto se z preventivních důvodů nedoporučuje klopidogrel v průběhu těhotenství užívat.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé vlivy vzhledem k těhotenství, vývoji embrya/plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji (viz bod 5.3).

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

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Klopidogrel byl hodnocen z hlediska bezpečnosti na více než 42 000 pacientech, kteří se zúčastnili klinických hodnocení, včetně více než 9 000 pacientů, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku a déle. Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované ve studiích CAPRIE, CURE, CLARITY a COMMIT jsou uvedeny níže. Tolerabilita klopidogrelu 75 mg/den ve studii CAPRIE byla celkově srovnatelná s tolerabilitou ASA 325 mg/den, bez ohledu na věk, pohlaví a rasu. Mimo zkušeností z klinických hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny spontánně.

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

V CAPRIE byla u pacientů léčených buď klopidogrelem nebo ASA celková incidence jakéhokoli krvácení 9,3 %. Incidence závažných případů byla 1,4 % u klopidogrelu a 1,6 % u ASA.

V CURE byl počet velkých krvácivých příhod u klopidogrelu+ASA závislý na dávce ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), stejně jako počet velkých krvácivých příhod u placebo+ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Riziko krvácení (život ohrožujícího, velkého/závažného, malého/nevýznamného, ostatního) se snížilo během trvání studie: 0-1 měsíc (klopidogrel: 9,6%; placebo 6,6%), 1-3 měsíce (klopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 měsíců (klopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 měsíců (klopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 měsíců: klopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%). U těch pacientů, u kterých bylo přerušeno podávání klopidogrelu více než 5 dní před operací aortokoronárního bypassu, nedošlo při užívání klopidogrelu + ASA k žádnému zvýšení incidence velkých/závažných krvácení během 7 dnů po operaci (4,4% klopidogrel+ASA proti 5,3% placebo+ASA). U pacientů, kterým byl během 5 dnů před operací klopidogrel podáván, byl počet krvácivých příhod 9,6% u klopidogrelu+ASA a 6,3% u placebo+ASA.

V CLARITY došlo k celkovému zvýšení incidence krvácení ve skupině léčené klopidogrelem + ASA (17,4%) oproti skupině léčené placebem + ASA (12,9%). Incidence závažného/velkého krvácení byla u obou skupin podobná (1,3% oproti 1,1% pro klopidogrel + ASA skupinu oproti placebo + ASA skupině). Toto bylo patrné ve všech podskupinách pacientů nehladě 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 (0,6% oproti 0,5% v klopidogrel + ASA respektive placebo + ASA skupině).

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 ( $< 1/10\ 000$ ). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
--------------------------	-------	------------	--------	--------------

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, leukopenie, eozinofilie	Neutropenie včetně závažné neutropenie	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (viz bod 4.4), aplastická anémie, pancytopenie, agranulocytóza, těžká trombocytopenie, granulocytopenie, anémie
Poruchy imunitního systému				Sérová nemoc, anafylaktoidní reakce
Psychiatrické poruchy				Halucinace, zmatenost
Poruchy nervového systému		Intrakraniální krvácení (včetně některých fatálních případů), bolest hlavy, parestezie, závratě		Poruchy chuti
Poruchy oka		Oční krvácení (do spojivky, oka, retiny)		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Cévní poruchy	Hematomy			Závažné krvácení a krvácení z operačních ran, vaskulitida, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe			Krvácení do dýchacího traktu (hemoptýza, plicní krvácení), bronchospasmus, intersticiální pneumonie
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

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Podlitiny	Vyrážka, svědění, krvácení do kůže (purpura)		Bulózní dermatitida (toxická epidermální nekrolýza, Steven-Johnsonův syndrom, erythema multiforme), angioedém, erythematózní vyrážka, urtikárie, ekzém, lichen planus,
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Muskuloskeletální krvácení (haemartros), artralgie, artritida, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie		Glomerulonefritida, zvýšení hladiny kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Krvácení v místě vpichu			Horečka
Laboratorní vyšetření		Prodloužení doby krvácivosti, snížený počet neutrofilů, snížený počet destiček		

#### 4.9 Předávkování

Předávkování klopidogrelem 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 klopidogrelu. Pokud je nutná urychlená úprava prodloužené doby krvácivosti, lze k potlačení účinku klopidogrelu použít transfúzi trombocytů.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory agregace trombocytů kromě heparinu, ATC kód: B01AC-04.

Klopidogrel je proléčivo, jedním z jeho metabolitů je inhibitor agregace trombocytů. Klopidogrel musí být metabolizován enzymy CYP450, aby došlo k tvorbě aktivního metabolitu, který inhibuje agregaci destiček. Aktivní metabolit klopidogrelu selektivně inhibuje vazbu adenosindifosfátu (ADP) na jeho destičkový receptor P2Y<sub>12</sub> a následně ADP-zprostředkovanou aktivaci glykoproteinového komplexu GPIIb/IIIa, čímž je inhibována agregace destiček. Protože vazba je ireverzibilní, ovlivňuje destičky do konce jejich životnosti (přibližně 7 – 10 dní) a k obnově normální funkce destiček dochází stejnou rychlostí, 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 jsou inhibovány jinými léky, nedochází u všech pacientů k adekvátní inhibici destiček.



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.

Bezpečnost a účinnost klopidogrelu byla vyhodnocena ve 4 dvojité zaslepených studiích, ve kterých bylo zahrnuto přes 80 000 pacientů: studie CAPRIE, porovnávající klopidogrel a ASA, a CURE, CLARITY a COMMIT, studie porovnávající klopidogrel a placebo, přičemž byly oba léčivé přípravky podávány v kombinaci s ASA a jinou standardní terapií.

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

Do studie CAPRIE bylo zahrnuto 19185 pacientů s atherotrombózou projevující se nedávným infarktem myokardu (<35 dní), nedávnou cévní mozkovou příhodou (mezi 7 dny a 6 měsíci) nebo prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin (PAD). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících buď klopidogrel 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.

Klopidogrel signifikantně snížil incidenci nových ischemických příhod (kombinovaný cílový parametr zahrnoval: infarkt myokardu, ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo vaskulární smrt) ve srovnání s ASA. V analýze "intention to treat" bylo 939 příhod pozorováno ve skupině klopidogrelu a 1020 příhod ve skupině ASA (relativní snížení 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 klopidogrelem (5,8 %) a ASA (6,0 %).

V analýze podskupin podle kvalifikujícího onemocnění (infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda a PAD) se ukázalo, že největší přínos (dosahující statistické významnosti,  $p = 0,003$ ) je u pacientů zahrnutých do studie pro PAD (zvláště pak u těch, kteří měli zároveň v anamnéze infarkt myokardu) (RRR = 23,7 %; 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 klopidogrel 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 klopidogrelu u pacientů starších 75 let byl menší než u pacientů ve věku  $\leq 75$  let.

Vzhledem k tomu, že studie CAPRIE nebyla cílena na hodnocení účinnosti individuálních podskupin, není jasné, zda rozdíly v hodnotách relativního snížení 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 ischémii. Pacienti museli mít buď EKG změny odpovídající nové ischémii nebo zvýšené hodnoty srdečních enzymů nebo troponinu I nebo troponinu T minimálně na dvojnásobek horní hranice normy. Nemocní byli randomizováni do skupiny klopidogrelové (úvodní dávka 300 mg následována dávkou 75 mg/den, N=6259) nebo do skupiny placebové (N=6303). V obou skupinách byla současně podávána ASA (75-325 mg jednou denně) a další standardní léčba. Pacienti byli léčeni po dobu až 1 roku. 823 pacientů ve studii CURE (6,6%) bylo léčeno současně blokátory receptorů GPIIb/IIIa. Více než 90% pacientů bylo léčeno

současně i heparinem a relativní riziko krvácení ve skupině pacientů léčených klopidogrelem a skupině pacientů léčených placebem nebylo významně ovlivněno současnou léčbou heparinem.

Primární cílový parametr [kardiovaskulární (CV) smrt, infarkt myokardu (MI) nebo cévní mozková příhoda] byl zaznamenán dosáhlo 582 (9,3%) pacientů ve skupině léčené klopidogrelem a u 719 (11,4%) ve skupině léčené placebem. Relativní snížení rizika (RRR) byl ve skupině léčené klopidogrelem 20%, (95% IS 10% - 28%,  $p=0,00009$ ) ve prospěch léčby klopidogrelem (17% relativní snížení 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 relativní snížení rizika vzniku nové kardiovaskulární příhody (primární cílový parametr) následující: 22% (IS 8,6, 33,4), 32% (IS: 12,8, 46,4), 4% (IS: -26,9, 26,7), 6% (IS: -33,5, 34,3) a 14% (IS: -31,6, 44,2). Po více než třech měsících léčby se prospěch z kombinované léčby klopidogrel + ASA již nadále nezvyšoval, zatímco riziko krvácivých komplikací přetrvávalo (viz bod 4.4).

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

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

Výsledky u skupin pacientů rozdělených podle různých charakteristik (např. nestabilní angina pectoris nebo non-Q infarkt myokardu, nízká až vysoká rizikovitost, 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 klopidogrelem: relativní snížení rizika (RRR) pro koprimární cílový parametr (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a CMP) dosáhlo 26,2% a pro sekundární koprimární cílový parametr (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, CMP nebo refrakterní ischemie) dosáhlo RRR 23,9%. Bezpečnostní profil klopidogrelu 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 klopidogrelem byl nezávislý na jiných akutních či dlouhodobých terapiích kardiovaskulárními léčivými přípravky (např. heparin/LMWH, inhibitory GPIIb/IIIa, hypolipidemika, beta-blokátory a ACE inhibitory). Účinek klopidogrelu byl nezávislý na dávce ASA (75-325 mg 1x denně).

U pacientů s akutním infarktem myokardu s ST elevací byla bezpečnost a účinnost klopidogrelu ověřena ve 2 randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích, CLARITY 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 (nárazová dávka 300 mg a následně 75 mg/den,  $n=1752$ ) nebo placebo ( $n=1739$ ), oboje v kombinaci s ASA (nárazová dávka 150-325 mg, následované 75-162 mg/den), fibrinolytikem a ve vhodných případech heparin. Pacienti byli sledováni 30 dní. Primárním cílovým parametrem sledování byl výskyt uzavřené infarktové tepny prokázány koronarografií, provedenou před propuštěním nemocného, nebo úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu před provedením koronarografie. Pro ty pacienty, kterým nebyla provedena koronarografie, bylo primárním cílovým parametrem sledování úmrtí nebo rekurence infarktu myokardu do 8. dne nebo do propuštění z nemocnice. V celkové populaci pacientů bylo 19,7% žen, 29,2% pacientů bylo ve věku 65 a více let. Celkem 99,7% pacientů bylo léčeno fibrinolytiky (68,7% fibrin specifickými fibrinolytiky, 31,1%

fibrin nespecifickými fibrinolytiky), 89,5% heparinem, 78,7% betablokátory, 54,7% ACE inhibitory a 63% statiny.

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

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 klopido-grel (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 jakékoli příčiny a první relaps infarktu, cévní mozková příhoda a úmrtí. V celkové populaci bylo 27,8% žen, 58,4% nemocných bylo ve věku 60 roků a více (26% 70 roků a více) a 54,5% pacientů bylo léčeno fibrinolytiky.

Klopido-grel 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 absolutní snížení rizika o 0,5% resp. 0,9%. Tento prospěch byl konzistentní neohledě na věk, pohlaví, podání nebo nepodání fibrinolytik a byl patrný již po 24 hodinách.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpce*

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

### *Distribuce*

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

### *Metabolismus*

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

### *Eliminace*

Po podání perorální dávky klopido-grelu značeného  $^{14}\text{C}$  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 klopido-grelu přibližně 6 hodin. Eliminační poločas hlavního cirkulujícího (neaktivního) metabolitu činí 8 hodin po jednorázovém i opakovaném podání.

### *Farmakogenetika*

Klopido-grel je aktivován několika polymorfními enzymy CYP450. CYP2C19 se podílí na vzniku aktivního metabolitu i intermediárního metabolitu 2-oxo-klopido-grelu. Farmakokinetika a protisrážlivý účinek aktivního metabolitu klopido-grelu se liší v závislosti na genotypu CYP2C19, jak bylo měřeno *ex vivo* stanovením agregace destiček. Alela CYP2C19\*1 zabezpečuje plně funkční metabolismus,

zatímco alely CYP2C19\*2 a CYP2C19\*3 odpovídají za snížený metabolismus. Alely CYP2C19\*2 a CYP2C19\*3 představují 85 % alel se sníženou funkcí v bílé populaci a 99 % v asijské populaci. Ostatní alely spojené se sníženým metabolismem jsou CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 a 8, ty se však v celkové populaci vyskytují s menší frekvencí. Publikované údaje o obecné fenotypové a genotypové frekvenci CYP2C19 uvádí tabulka níže:

### Fenotypová a genotypová frekvence CYP2C19

	Frekvence (%)		
	Běloši (n=1356)	Černoši (n=966)	Číňané (n=573)
Rychlý metabolismus: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Středně rychlý metabolismus: CYP2C19*1/*2 nebo *1/*3	26	29	50
Pomalý metabolismus: CYP2C19*2/*2, *2/*3 nebo *3/*3	2	4	14

Vliv genotypu CYP2C19 na farmakokinetiku aktivního metabolitu klopidogrelu byl dosud hodnocen u 227 subjektů ze 7 různých studií. Při redukci CYP2C19 metabolismu u středně rychlých a pomalých metabolizátorů se snížila  $C_{max}$  a AUC aktivního metabolitu o 30–50 % po 300 mg nebo 600 mg úvodní dávce a 75 mg udržovací dávce. Nižší expozice aktivního metabolitu se odrazila v menší inhibici destiček nebo vyšší reziduální reaktivitě destiček. Do současnosti byla popsána menší protisrážlivá odpověď na klopidogrel u středně rychlých a pomalých metabolizátorů, a to celkem ve 21 studiích zahrnujících 4520 subjektů. Relativní rozdíl v antiagregační odpovědi mezi skupinami genotypů se ve studiích liší v závislosti na použité metodě hodnocení odpovědi, ale typicky je vyšší než 30 %.

Spojitosť mezi genotypem CYP2C19 a výsledkem léčby klopidogrelem byla hodnocena v analýzách 2 „post hoc“ klinických hodnocení (substudie CLARITY [n=465] a TRITON-TIMI 38 [n=1 477]) a v 5 kohortových studiích (celkem n=6 489). V CLARITY a v jedné kohortové studii (n=765; Trenk), neměl genotyp na podíl kardiovaskulárních příhod signifikantní vliv. Ve studii TRITON-TIMI 38 a ve 3 kohortových studiích (n= 3 516; Collet, Sibbing, Giusti) měli pacienti s poruchou metabolismu (kombinace středně rychlých a pomalých metabolizátorů) vyšší podíl kardiovaskulárních příhod (úmrť, infarkt myokardu a mozková příhoda) nebo trombózy stentu v porovnání s rychlými metabolizátory. V páté kohortové studii (n=2 208; Simon) byl zvýšený podíl příhod pozorován pouze u pomalých metabolizátorů.

Farmakogenetické testování může identifikovat genotypy spojené s variabilitou aktivity CYP2C19.

Schopnost tvořit aktivní metabolit klopidogrelu může být ovlivněna také genetickými variantami dalších enzymů CYP450.

#### Zvláštní populace

Farmakokinetika aktivního metabolitu klopidogrelu není známa u těchto populací:

##### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Porucha funkce jater*

Po opakovaných denních dávkách 75 mg klopidogrelu po dobu 10 dní u pacientů se závažným poškozením funkce jater byla inhibice ADP-indukované agregace trombocytů obdobná, jako u zdravých dobrovolníků. Průměrné prodloužení doby krvácivosti bylo v obou skupinách rovněž obdobné.

### *Rasa*

Prevalence alel CYP2C19, která se projeví středně rychlým a pomalým CYP2C19 metabolismem, se liší v závislosti na rase/etnické příslušnosti (viz Farmakogenetika). U asijské populace jsou dostupné omezené literární údaje pro hodnocení klinických důsledků genotypizace tohoto CYP na klinické případy.

## **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 25ti násobku expozice u člověka, které je dosaženo při podávání klinických dávek 75 mg/den, a byly důsledkem účinku na jaterní enzymy zúčastněné v metabolismu klopidogrelu. U člověka nebyl při terapeutických dávkách tento účinek na jaterní enzymy pozorován.

Při podávání velmi vysokých dávek byly u potkanů a paviánů zaznamenány trávící potíže/intolerabilita (gastritida, žaludeční eroze a/nebo zvracení).

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

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

Bylo zjištěno, že klopidogrel neovlivňuje fertilitu potkaních samců nebo samic a není teratogenní ani u potkanů ani u králíků. U laktujících potkanů způsobil klopidogrel nevýrazné zpomalení vývoje potomstva. Zvláštní farmakokinetické studie prováděné s radioaktivně značeným klopidogrelem 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:*

Mannitol (E421)  
Makrogol 6000  
Mikrokrytalická celulóza  
Hydrogenovaný ricinový olej  
Částečně substituovaná hydroxypropylcelulóza

#### *Potah:*

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

#### *Leštidlo:*

Karnaubský vosk

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Přípravek v PVC/PVDC/hliníkových blistrech uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Přípravek v celohliníkových blistrech nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PVC/PVDC/hliníkové blistry nebo celohliníkové blistry v papírových skládačkách, obsahující 7, 14, 28, 30, 84, 90 a 100 potahovaných tablet.

PVC/PVDC/hliníkové blistry nebo celohliníkové perforované jednodávkové blistry v papírových skládačkách, obsahující 50x1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC

174, Avenue de France

F-75013 Paris

Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/98/069/001a – Krabičky s 28 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech

EU/1/98/069/001b – Krabičky s 28 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech

EU/1/98/069/002a – Krabičky s 50x1 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech

EU/1/98/069/002b – Krabičky s 50x1 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech

EU/1/98/069/003a – Krabičky s 84 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech

EU/1/98/069/003b – Krabičky s 84 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech

EU/1/98/069/004a – Krabičky se 100 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech

EU/1/98/069/004b – Krabičky se 100 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech

EU/1/98/069/005a - Krabičky se 30 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech

EU/1/98/069/005b - Krabičky se 30 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech

EU/1/98/069/006a - Krabičky s 90 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech

EU/1/98/069/006b - Krabičky s 90 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech

EU/1/98/069/007a - Krabičky se 14 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech

EU/1/98/069/007b - Krabičky se 14 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech

EU/1/98/069/011a - Krabičky se 7 potahovanými tabletami v PVC/PVDC/hliníkových blistrech

EU/1/98/069/011b - Krabičky se 7 potahovanými tabletami v celohliníkových blistrech

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. červenec 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 15. červenec 2008

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

