

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Clopidix, 75 mg, film tablete

INN: klopidoĝrel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Clopidix, 75 mg, film tableta:

Jedna film tableta sadrži:

klopidoĝrel 75 mg

(u obliku 97, 88 mg klopidoĝrel-hidrogensulfata)

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži laktozu monohidrat i ricinusovo ulje, hidrogenizovano.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Clopidix, 75 mg, film tableta

Film tablete (okrugle, bikonveksne, ružičaste film tablete).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sekundarna prevencija aterotrombotskih događaja

Klopidoĝrel je indikovao kod:

- odraslih pacijenata koji su pretrpeli infarkt miokarda (u rasponu od nekoliko dana do najviše 35 dana posle infarkta), ishemijski moždani udar (u rasponu od 7 dana do najviše 6 meseci posle moždanog udara) ili kod pacijenata kod kojih je potvrđena bolest perifernih arterija;
- odraslih pacijenata koji boluju od akutnog koronarnog sindroma:
 - akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q zupca), uključujući i pacijente koji se podvrgavaju ugradnji stenta nakon perkutane koronarne intervencije, u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK);
 - akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, u kombinaciji sa ASK kod pacijenata lečenih lekovima, pogodnih za primenu trombolitičke terapije.

Kod pacijenata sa umerenim do visokorizičnim tranzitornim ishemijskim atakom (TIA) ili manjim ishemijskim moždanim udarom (IMU)

Klopidoĝrel je indikovao u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK) kod:

- odraslih pacijenata sa umerenim do visokorizičnim TIA (ABCD²¹ skor ≥ 4) ili manjeg IMU (NIHSS² ≤ 3) u okviru 24 sata od nastanka tih događaja, bilo TIA bilo IMU.

Prevenција aterotrombotskih i tromboembolijskih događaja u atrijsalnoj fibrilaciji

Kod odraslih pacijenata sa atrijsalnom fibrilacijom (AF) koji imaju najmanje jedan faktor rizika za nastanak vaskularnih događaja, koji nisu podobni za terapiju antagonistima vitamina K (AVK) i koji imaju nizak rizik za nastanak krvarenja, klopidoĝrel je indikovao u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK) za prevenciju aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja, uključujući i moždani udar.

Za dodatne informacije pogledajte odeljak 5.1.

¹ ***Starost, krvni pritisak, kliničke odlike, trajanje i dijagnoza Dijabetes mellitusa***

² ***Skala za procenu moždanog udara Nacionalnih instituta za zdravlje***

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

- Odrasli i stariji pacijenti:

Klopidoĝrel se daje u obliku jednokratne doze od 75 mg.

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q zupca): terapiju klopidoĝrelom treba inicijalno započeti jednokratnom udarnom dozom od 300 mg ili 600 mg. Primena udarne doze od 600 mg može se razmotriti kod pacijenata mlađih od 75 godina kod kojih je indikovana perkutana koronarna intervencija (videti odeljak 4.4). Terapiju klopidoĝrelom treba nastaviti sa jednokratnom dnevnom dozom od 75 mg (u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK) u dnevnoj dozi od 75 mg do 325 mg). S obzirom na to da su veće doze ASK bile povezane sa povećanim rizikom od krvarenja, preporučuje se da doza ASK ne bude veća od 100 mg. Optimalno trajanje lečenja još nije formalno utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podržavaju trajanje terapije do 12 meseci, a najveći učinak zabeležen je u trećem mesecu lečenja (videti odeljak 5.1).
- Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta: terapiju klopidoĝrelom treba započeti udarnom dozom od 300 mg u kombinaciji sa ASK, sa ili bez trombolitičke terapije i nastaviti sa jednokratnom dnevnom dozom od 75 mg. Kod lečenih pacijenata starijih od 75 godina, terapiju klopidoĝrelom treba započeti bez udarne doze. Kombinovanu terapiju treba započeti što je pre moguće nakon pojave simptoma i nastaviti je u periodu od najmanje četiri nedelje. Korisni efekti terapije kombinacijom klopidoĝrela i ASK, u trajanju dužem od četiri nedelje, pod ovim okolnostima nisu ispitivani (videti odeljak 5.1).

Odrasli pacijenti koji imaju umeren do visok rizik za pojavu TIA ili manjeg IMU:

Odrasli pacijenti koji imaju umeren do visok rizik za pojavu TIA (ABCD² skor ≥ 4) ili manjeg IMU (NIHSS ≤ 3) terapiju treba da započnu udarnom dozom klopidoĝrela od 300 mg u roku od 24 sata od nastanka događaja i nastave sa jednokratnom dnevnom dozom od 75 mg klopidoĝrela u kombinaciji sa ASK (75 mg - 100 mg jednom dnevno) narednih 21 dan a nakon toga terapiju treba nastaviti sa pojedinačnom antiagregacijskom terapijom.

Kod pacijenata sa atrijsalnom fibrilacijom, klopidoĝrel treba primeniti u pojedinačnoj dnevnoj dozi od 75 mg. Terapiju ASK (75-100 mg dnevno) treba započeti i nastaviti u kombinaciji sa klopidoĝrelom (videti odeljak 5.1)

Ukoliko se propusti doza:

- Ako je proteklo manje od 12 sati nakon uobičajenog termina uzimanja leka: pacijent treba odmah da uzme lek, a sledeću dozu treba da uzme prema uobičajenom rasporedu.
- Ako je proteklo više od 12 sati: pacijent treba sledeću dozu da uzme prema uobičajenom rasporedu (u predviđeno vreme i bez dupliranja doze leka).

- **Pedijatrijska populacija**

Klopidogrel se ne primenjuje kod dece zbog nedovoljnih podataka o efikasnosti (videti odeljak 5.1).

- **Oštećenje funkcije bubrega**

Terapijsko iskustvo u primeni ovog leka kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega je ograničeno (videti odeljak 4.4).

- **Oštećenje funkcije jetre**

Terapijsko iskustvo kod pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom jetre, koji mogu imati hemoragijsku dijatezu, je ograničeno (videti odeljak 4.4).

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Lek se može uzimati uz obrok ili nezavisno od njega.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na klopidogrel ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Aktivno patološko krvarenje (npr. kod čira na želucu ili kod intrakranijalnog krvarenja).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Krvarenje i hematološki poremećaji

Zbog povećanog rizika od krvarenja i neželjenih hematoloških dejstava, potrebno je odmah proveriti krvnu sliku odnosno uraditi druga odgovarajuća ispitivanja uvek kada u toku lečenja dođe do pojave kliničkih znakova koji ukazuju na krvarenje (videti odeljak 4.8). Kao i pri primeni drugih antitrombocitnih lekova, klopidogrel sa oprezom treba primenjivati kod pacijenata koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog povreda, hirurških zahvata ili drugih patoloških stanja kao i kod pacijenata koji se leče acetilsalicilnom kiselinom, heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa ili nesteroidnim antiinflamatornim lekovima uključujući i COX-2 inhibitore ili selektivne inhibitore preuzimanja serotonina (SSRI) ili snažne induktore CYP2C19 ili druge lekove čija je primena udružena sa povećanim rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (videti odeljak 4.5). Treba pažljivo pratiti pacijenta i reagovati na pojavu bilo kog znaka krvarenja, uključujući i okultno krvarenje, posebno tokom prvih nekoliko nedelja lečenja i/ili nakon invazivnih kardioloških ili drugih hirurških zahvata. Ne preporučuje se istovremena primena klopidogrela sa oralnim antikoagulansima jer se može pojačati intenzitet krvarenja (videti odeljak 4.5).

U slučaju planiranih hirurških zahvata, kada antitrombocitni efekt nije poželjan, primenu klopidogrela treba prekinuti 7 dana pre hirurške intervencije. Pacijenti treba da obaveste svog lekara ili stomatologa o uzimanju klopidogrela pre nego što se planira bilo kakav hirurški ili stomatološki zahvat i pre nego što se započne uzimanje bilo kog novog leka. Klopidogrel produžava vreme krvarenja i mora se primenjivati sa oprezom pacijentima koji imaju lezije sklone krvarenju (naročito gastrointestinalne ili intraokularne).

Pacijentima koji uzimaju klopidogrel (kao monoterapiju ili u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom) potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati duže nego obično i da treba da obaveste lekara o bilo kakvom neočekivanom krvarenju (mesto i trajanje krvarenja).

Upotreba udarne doze klopidozela od 600 mg se ne preporučuje kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta i kod ≥ 75 godina starosti zbog povećanog rizika od krvarenja u ovoj populacionoj grupi.

Trombotička trombocitopenijska purpura (TTP)

Trombotička trombocitopenijska purpura (TTP) je registrovana veoma retko nakon primene klopidozela, ponekad i posle kraćeg izlaganja leku. Karakteriše je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija a mogu se javiti i neurološki ispadi, bubrežni poremećaji ili povišena telesna temperatura. Trombocitopenijska purpura TTP je potencijalno životno ugrožavajuće stanje koje zahteva hitno lečenje uključujući i plazmaferezu.

Stečena hemofilija

Nakon primene klopidozela prijavljena je stečena hemofilija. U slučajevima kada je potvrđeno izolovano produženje aktiviranog parcijalnog trombotičkog vremena (aPTT), sa krvarenjem ili bez njega, treba uzeti u obzir mogućnost stečene hemofilije. Pacijente sa potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije moraju lečiti specijalisti, a primena klopidozela se mora prekinuti.

Nedavni ishemijski moždani udar

• Inicijalno lečenje

- Kod pacijenata s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umerenim do visokorizičnim prolaznim TIA, potrebno je započeti sa dualnom antitrombotičnom terapijom (klopidozel i ASK) najkasnije 24 sata od pojave događaja.
- Nema podataka o koristi i riziku kratkoročne dualne antitrombotične terapije kod pacijenata s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadom s (netraumatskim) intrakranijalnim krvarenjem u istoriji bolesti.
- Kod pacijenata s (engl. *non-minor*) ishemijskim moždanim udarom, monoterapija klopidozela treba da se započne tek nakon prvih 7 dana od pojave događaja.

*• Pacijenti s (engl. *non-minor*) ishemijskim moždanim udarom (NIHSS >4)*

- S obzirom da nema podataka, ne preporučuje se primena dualne antiagregacione terapije (videti odeljak 4.1).

• Nedavni manji ishemijski moždani udar ili umereni do visokorizični TIA kod pacijenata kod kojih je intervencija indikovana ili planirana

Nema podataka koji idu u prilog primeni dvojne antitrombotične terapije kod pacijenata kod kojih je indikovano lečenje karotidnom endarterektomijom ili intravaskularnom tromboektomijom, kao ni kod pacijenata kod kojih je planirana tromboliza ili antikoagulantna terapija. Ne preporučuje se dualna antitrombotična terapija u ovim situacijama.

Citohrom P450C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Pacijenti koji su slabi CYP2C19 metabolizeri, primenom klopidozela u preporučenim dozama stvaraju manje aktivnog metabolita i ima manje dejstvo na funkciju trombocita. Postoje testovi koji identifikuju CYP2C19 genotip.

S obzirom na to da se klopidozel metaboliše u aktivni metabolit uglavnom preko CYP2C19 enzima, primena lekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima može dovesti do smanjenog nivoa aktivnog metabolita klopidozela. Klinički značaj ove interakcije nije potpuno definisan. Kao mera opreza, ne preporučuje se istovremena primena snažnih ili umerenih CYP2C19 inhibitora (videti odeljke 4.5 i 5.2) sa klopidozelom.

Očekivano je da primena lekova koji indukuju aktivnost CYP2C19 dovede do povećanih vrednosti aktivnog metabolita klopidozela i potenciranja rizika od krvarenja. Kao mera opreza, ne preporučuje se istovremena primena snažnih CYP2C19 induktora (videti odeljak 4.5).

Lekovi koji se metabolišu preko citohroma CYP2C8

Potreban je oprez kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji klopidogetrelom i lekovima koji predstavljaju supstrat za dejstvo CYP2C8 (videti odeljak 4.5).

Unakrsne reakcije između tienopiridina

Treba obratiti posebnu pažnju tokom uzimanja anamnestičkih podataka od pacijenata da li postoji preosetljivost na tienopiridine (kao što su klopidogetrel, tiklopidin, prasugrel) jer je unakrsna preosetljivost na tienopiridine prijavljena (videti odeljak 4.8). Tienopiridini mogu izazvati umerene do teške alergijske reakcije kao što su osip, angioedem ili hematološke unakrsne reakcije kao što su trombocitopenija i neutropenija. Pacijenti koji su već imali alergijsku i/ili hematološku reakciju na neki od tienopiridina mogu biti u riziku od nastanka iste ili slične alergijske reakcije na neki drugi tienopiridin. Savetuje se praćenje znakova preosetljivosti kod pacijenata sa poznatom alergijom na tienopiridine.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega savetuje se oprez, s obzirom na to da nema dovoljno iskustva u primeni leka kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Iskustvo je ograničeno kod pacijenata sa umerenim poremećajem funkcije jetre koji mogu imati hemoragijsku diatezu. Prema tome, klopidogetrel treba primenjivati sa oprezom kod ove populacije (videti odeljak 4.2).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Clopidix sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozo-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Lek Clopidix sadrži ulje ricinusa što može dovesti do stomačnih tegoba i dijareje.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi čija je primena udružena sa povećanjem rizika od krvarenja: postoji povećan rizik od krvarenja zbog potencijalnog aditivnog efekta. Potreban je oprez kod istovremene primene lekova koji mogu povećati rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4).

Oralni antikoagulansi: istovremena primena klopidogetrela sa oralnim antikoagulansima se ne preporučuje jer se može povećati intenzitet krvarenja (videti odeljak 4.4). Iako primena klopidogetrela u dozi od 75 mg dnevno nije uticala na kinetiku S-varfarina ili na INR (Internacionalni standardizovani odnos) kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji varfarinom, istovremena primena klopidogetrela i varfarina povećava rizik od krvarenja (nezavisni efekti na hemostazu).

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa: klopidogetrel se sa oprezom mora primenjivati pacijentima koji primaju inhibitor glikoproteina IIb/IIIa (videti odeljak 4.4).

Acetilsalicilna kiselina (ASK): ASK nije uticala na promenu inhibicije agregacije trombocita posredovanu klopidogetrelom (ADP indukovanu), ali klopidogetrel pojačava dejstvo acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita izazvanu kolagenom. Istovremena primena 500 mg acetilsalicilne kiseline dva puta dnevno tokom jednog dana nije značajno produžila vreme krvarenja izazvanog uzimanjem klopidogetrela. Farmakodinamska interakcija između klopidogetrela i acetilsalicilne kiseline se može javiti i povećati opasnost od krvarenja. Zbog toga se savetuje oprez pri istovremenoj primeni ova dva leka (videti odeljak 4.4). Međutim, klopidogetrel i acetilsalicilna kiselina su se istovremeno primenjivali u trajanju do jedne godine (videti odeljak 5.1).

Heparin: u jednoj kliničkoj studiji sa zdravim ispitanicima, primena klopidogetrela nije zahtevala promenu doze heparina, niti je menjala efekat heparina na koagulaciju. Istovremena primena heparina nije delovala na inhibiciju agregacije trombocita indukovanu klopidogetrelom. Farmakodinamska interakcija između klopidogetrela i heparina se može javiti i povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je pri istovremenoj primeni potreban oprez (videti odeljak 4.4).

Trombolitici: bezbednost istovremene primene klopidogeta, fibrin specifičnih ili fibrin nespecifičnih trombolitika i heparina je procenjivana kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Incidenca klinički značajnog krvarenja je bila slična onoj primećenoj pri istovremenoj primeni trombolitika i heparina sa acetilsalicilnom kiselinom (videti odeljak 4.8).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL): u jednom kliničkom ispitivanju sprovedenom kod zdravih ljudi, istovremena primena klopidogeta i naproksena povećala je gastrointestinalno okultno krvarenje. Međutim, zbog nepostojanja studija interakcije sa drugim lekovima iz te grupe za sada nije jasno da li se povećani rizik od gastrointestinalnih krvarenja odnosi na sve nesteroidne antiinflamatorne lekove. Zato je potreban oprez pri istovremenoj upotrebi klopidogeta i nesteroidnih antiinflamatornih lekova, uključujući i COX-2 inhibitore (videti odeljak 4.4).

Inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)

S obzirom na to da SSRI utiču na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, treba ih oprezno primenjivati istovremeno sa klopidogetom.

Ostala terapija koja se istovremeno primenjuje

Induktori CYP2C19

S obzirom na to da se klopidoget metabolizuje do svog aktivnog metabolita delimično preko CYP2C19, primena lekova koji indukuju aktivnost ovog enzima može dovesti do povećanja nivoa aktivnog metabolita klopidogeta.

Rifampicin snažno indukuje CYP2C19, što dovodi do povećanja i nivoa aktivnog metabolita klopidogeta kao i inhibicije trombocita, što može potencirati rizik od krvarenja. Kao mera opreza se ne preporučuje istovremena primena lekova koji snažno indukuju CYP2C19 (videti odeljak 4.4).

Inhibitori CYP2C19

S obzirom na to da se klopidoget metabolizuje u aktivni metabolit delimično preko CYP2C19, primena lekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima može dovesti do smanjenja nivoa aktivnog metabolita klopidogeta u krvi. Klinički značaj ove interakcije nije jasno određen. Kao mera opreza se ne preporučuje istovremena primena lekova koji snažno ili umereno inhibiraju CYP2C19 (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Snažni ili umereni inhibitori CYP2C19 su na primer sledeći lekovi: omeprazol i esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin i efavirenc.

Inhibitori protonске pumpe:

Omeprazol, primenjen u dozi od 80 mg jednom dnevno, istovremeno sa klopidogetom ili u intervalu od 12 sati, je smanjio izloženost aktivnom metabolitu za 45% (udarna doza) i 40% (doza održavanja).

Smanjenje koncentracija je bilo udruženo sa 39% (udarna doza) i 21% (doza održavanja) redukcijom inhibicije agregacije trombocita. Očekuje se da primena esomeprazola istovremeno sa klopidogetom može izazvati sličnu interakciju.

Rezultati studija (observacione i kliničke) su bili nekonzistentni kako bi se ispitalo da li postoji mogućnost za pojavu farmakodinamskih i farmakokinetičkih interakcija u pogledu velikih kardiovaskularnih događaja. Istovremenu primenu omeprazola ili esomeprazola sa klopidogetom treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Primena pantoprazola ili lansoprazola, istovremeno sa klopidogetom, dovodi do manje izražene redukcije koncentracije metabolita.

Koncentracije aktivnog metabolita u plazmi su bile smanjene za 20% (udarna doza) i 14% (doza održavanja) kada je klopidoget primenjivan istovremeno sa 80 mg pantoprazola jednom dnevno. To je bilo povezano sa smanjenjem prosečne vrednosti inhibicije agregacije trombocita od 15% odnosno 11%. Ovi rezultati sugerišu da se klopidoget može primenjivati istovremeno sa pantoprazolom.

Nema dokaza da ostali lekovi koji smanjuju nivo želudačne kiseline kao što su H₂ blokatori ili antacidi interferiraju sa antitrombotnom aktivnošću klopidogeta.

Pojačana anti-retrovirusna terapija (ART): pacijenti sa HIV infekcijom lečeni pojačanom anti-retroviralnom terapijom (ART) izloženi su velikom riziku od vaskularnih događaja.

Signifikantno manja izloženost aktivnom metabolitu klopidogetrela i smanjena inhibicija agregacije trombocita je pokazana kod HIV-inficiranih pacijenata koji su bili na anti-retroviralnoj terapiji ritonavinom ili kobicistatom kao pojačivačem (ART). Iako je klinički značaj ovih nalaza nesiguran, bilo je spontanih izveštaja o slučajevima HIV-inficiranih pacijenata koji su dobijali terapiju pojačivačem (ART) i imali događaje reokluzije posle deopstrukcije ili su doživeli trombotičke događaje tokom primene udarne doze klopidogetrela. Izloženost klopidogetrelu i prosečna inhibicija agregacije trombocita mogu biti smanjeni tokom istovremene primene ritonavira. Prema tome, treba izbegavati istovremenu primenu klopidogetrela i terapiju pojačivačem (ART).

Ostali lekovi: Sprovedeno je nekoliko kliničkih studija u kojima je istovremeno primenjivan klopidogetrel i drugi lekovi, kako bi se ispitalo da li postoji mogućnost za pojavu farmakodinamskih i farmakokinetičkih interakcija.

Nisu registrovane klinički značajne farmakodinamske interakcije kada je klopidogetrel primenjivan istovremeno sa atenololom ili nifedipinom, ili istovremeno i sa atenololom i nifedipinom. Takođe, farmakodinamska aktivnost klopidogetrela nije bila značajno izmenjena kada je klopidogetrel istovremeno primenjivan sa fenobarbitonom ili estrogenom.

Farmakokinetika digoksina ili teofilina nije bila promenjena pri istovremenoj primeni sa klopidogetrelom. Antacidi nisu uticali na stepen resorpcije klopidogetrela.

Podaci iz CAPRIE studije ukazuju da se fenitoin i tolbutamid, koji se metabolišu preko CYP2C9 mogu bezbedno istovremeno primenjivati sa klopidogetrelom.

Lekovi koji se metabolišu preko CYP2C8: pokazano je da klopidogetrel povećava izloženost repaglinidinu kod zdravih ispitanika. *In vitro* ispitivanja su pokazala da je ovo povećanje posledica inhibicije CYP2C8 od strane glukuronid metabolita klopidogetrela. Zbog rizika od povećanja koncentracije, istovremena primena klopidogetrela i lekova koji se primarno metabolišu preko CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) treba da je pod nadzorom (videti odeljak 4.4).

Pored specifičnih informacija o interakcijama koje su gore opisane, studije interakcija sa klopidogetrelom i lekovima koji se primenjuju kod pacijenata sa aterotrombotičkim oboljenjima nisu sprovedene. Međutim, pacijenti koji su uključivani u kliničke studije sa klopidogetrelom su istovremeno primali i lekove kao što su diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti kalcijuma, lekovi za smanjenje holesterola, koronarni vazodilatatori, lekovi za dijabetes (uključujući i insulin), antiepileptici i GPIIb/IIIa antagonisti i pri tome nisu potvrđene klinički značajne interakcije.

Kao i kod drugih oralnih P2Y₁₂ inhibitora, istovremena primena opioidnih agonista može potencijalno da odloži i smanji resorpciju klopidogetrela, pretpostavlja se zbog usporenog želudačnog pražnjenja. Klinički značaj je nepoznat. Potrebno je razmotriti primenu parenteralnog antitrombotičnog leka kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom kod kojih se mora istovremeno primeniti morfin ili drugi opioidni agonista.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

S obzirom na to da nema dovoljno kliničkog iskustva sa primenom klopidogetrela u periodu trudnoće, kao mera opreza ne preporučuje se primena ovog leka u periodu trudnoće.

Eksperimentalne studije na životinjama nisu pokazale direktan ili indirektan štetan uticaj na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Nije poznato da li se klopidogetrel izlučuje u mleko. Studije na životinjama su pokazale da se klopidogetrel izlučuje u mleko. Kao mera opreza, treba prekinuti sa dojenjem za vreme terapije klopidogetrelom.

Plodnost

U studijama na životinjama nije pokazano da klopido^grel utiče na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Klopido^grel nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Procena bezbednosti klopido^grela je vršena kod više od 44 000 pacijenata koji su učestvovali u kliničkim studijama, uključujući više od 12 000 pacijenata lečenih u periodu od godinu dana ili više.

Ukupna podnošljivost klopido^grela 75 mg/dan u CAPRIE studiji je bila slična podnošljivosti doze acetilsalicilne kiseline (325 mg dnevno) bez obzira na uzrast, pol i rasnu pripadnost. Klinički značajne neželjene reakcije su zabeležene u studijama CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A, opisane su u daljem tekstu. Pored iskustva iz kliničkih studija, neželjene reakcije su i spontano prijavljivane.

Krvarenje je najčešće prijavljena reakcija, i u kliničkim studijama kao i u postmarketinškom praćenju leka gde se najčešće prijavljuje u prvom mesecu lečenja.

U CAPRIE studiji, kod pacijenata lečenih klopido^grelom ili acetilsalicilnom kiselinom (ASK), incidenca krvarenja je bila 9,3%. Incidenca težih slučajeva je bila slična pri primeni klopido^grela i acetilsalicilne kiseline. U studiji CURE, nije bilo povećanja učestalosti većih krvarenja primenom klopido^grela i acetilsalicilne kiseline tokom 7 dana nakon hirurške intervencije koronarnog bypass-a, kod pacijenata koji su prestali sa terapijom više od 5 dana pre hirurške intervencije. Kod pacijenata koji su dobijali terapiju i u periodu kraćem od 5 dana pre iste hirurške intervencije, učestalost događaja je bila 9,6% za klopido^grel + ASK a 6,3% za placebo + ASK.

U CLARITY studiji, uočen je ukupni porast krvarenja u grupi klopido^grel+ASK, u odnosu na grupu koja je primala placebo+ASK. Incidencija velikih krvarenja bila je slična među grupama. Dobijeni podaci bili su konzistentni u podgrupama pacijenata definisanih prema osnovnim karakteristikama i tipu terapije fibrinolitikima ili heparinom.

U studiji COMMIT ukupni stepen necerebralnog masivnog krvarenja ili cerebralnog krvarenja bio je mali i sličan u obe grupe.

U studiji ACTIVE-A, masivno krvarenje je bilo češće u grupi koja je primala klopido^grel + ASK nego u grupi koja je primala placebo + ASK (6,7% u odnosu na 4,3%). Obilna krvarenja su bila uglavnom ekstrakranijalnog porekla u obe grupe (5,3% u grupi koja je primala klopido^grel+ASK; 3,5% u grupi koja je primala placebo + ASK), i to uglavnom iz gastrointestinalnog trakta (3,5% prema 1,8%).

Povećanje intrakranijalnih hemoragija je bilo registrovano u grupi koja je primala klopido^grel+ASK u odnosu na grupu koja je primala placebo+ASK (1,4% u odnosu na 0,8%). Nije bilo statistički značajne razlike u incidenci životno ugrožavajućih krvarenja (1,1% u grupi koja je primala klopido^grel + ASK i 0,7% u grupi koja je primala placebo + ASK) i hemoragijskog moždanog udara (0,8% i 0,6%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjena dejstva, koja su registrovana tokom kliničkih studija ili su spontano prijavljena, navedena su niže u tabeli. Njihova učestalost javljanja je predstavljena na sledeći način:

često ($\geq 1/100$, $<1/10$); *povremeno* ($\geq 1/1000$, $1 < 1/100$); *retko* ($\geq 1/10\,000$, $<1/1000$); *veoma retko*

($<10\,000$). U okviru svakog organskog sistema, neželjene reakcije su prikazane od većeg ka manjem stepenu ozbiljnosti.

	<i>Često</i>	<i>Povremeno</i>	<i>Retko</i>	<i>Veoma retko, nepoznate učestalosti*</i>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		Trombocitopenija, leukopenija i eozinofilija	Neutropenija, uključujući i tešku neutropeniju	Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) (videti odeljak 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza; teška trombocitopenija, stečena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
<i>Kardiološki poremećaji</i>				<i>Kounis</i> sindrom (vazospastična alergijska angina/alergijski infarkt miokarda) u kontekstu reakcije preosetljivosti na klopogrel *
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>				Serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, unakrsna preosetljivost na lek u okviru tienopiridina (kao što su tiklopidin, prasugrel) (videti odeljak 4.4) *, insulinski autoimunski sindrom koji može dovesti do teške hipoglikemije, posebno kod pacijenata sa HLA DRA4 subtipom (češće u populaciji Japanaca) *
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>				Halucinacije, konfuzija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Intrakranijalno krvarenje (zabeleženi su slučajevi i sa smrtnim ishodom), glavobolja,		

		parestezije, vrtoglavica		
<i>Poremećaji oka</i>		Krvarenje u oku (konjunktivalno, okularno, retinalno)		
<i>Poremećaji uha i lavirinta</i>			Vertigo	
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Hematom			Ozbiljna krvarenja, krvarenje iz operativne rane, vaskulitis, hipotenzija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Epistaksa			Krvarenje u respiratornom traktu (hemoptizije, plućna hemoragija), bronhospazam, intersticijalna pneumonija, eozinofilna pneumonija
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Krvarenje u digestivnom traktu, dijareja, abdominalni bol, dispepsija	Ulkus u želucu i duodenumu, gastritis, povraćanje, mučnina, konstipacija, flatulencija	Retroperitonealna hemoragija	Gastrointestinalna i retroperitonealna hemoragija sa smrtnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerativni ili limfocitni kolitis), stomatitis
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>				Akutna insuficijencija jetre, hepatitis, patološki nalaz testova funkcije jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Krvni podlivi	Osip, pruritus, (krvarenja po koži) purpura		Bulozni dermatitis, (toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-</i> <i>ov sindrom,</i> <i>erythema</i> <i>multiforme,</i> akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP) angioedem, lekom

				izazvan sindrom preosetljivosti, osip uzrokovan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), osip, eritematozni ili eksfolijativni, urtikarija, ekcem, <i>lichen planus</i>
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			Ginekomastija	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>				Krvarenje u mišićno-skeletnom sistemu (hemartroza), artritis, artralgiya, mijalgija
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		Hematurija		Glomerulonefritis, povećane vrednosti kreatinina u krvi
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Krvarenje na mestu punktiranja			Povišena telesna temperatura
<i>Ispitivanja</i>		Produženo vreme krvarenja, smanjen broj neutrofila, smanjen broj trombocita		

*Informacija se odnosi na klopidoarel sa učestalošću nepoznato.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje klopidoarelom može dovesti do produženog vremena krvarenja i posledičnih komplikacija krvarenja. U tom slučaju treba razmotriti primenu odgovarajuće terapije.

Ne postoji antidot u slučaju predoziranja klopidogrelom. Ukoliko je potrebna hitna korekcija produženog vremena krvavljenja, transfuzija trombocita može antagonizovati dejstvo klopidogrela.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori agregacije trombocita isključujući heparin

ATC šifra: B01AC04

Mehanizam dejstva

Klopidogrel je prolek, čiji je jedan od metabolita inhibitor agregacije trombocita. Da bi prešao u aktivni metabolit koji inhibira agregaciju trombocita, klopidogrel se metaboliše putem CYP450 enzima. Aktivni metabolit klopidogrela selektivno inhibira vezivanje adenosin-difosfata (ADP) za njegove P2Y₁₂ receptore na trombocitima i na taj način, preko ADP-posredovane aktivacije glikoproteina IIb/IIIa kompleksa, inhibira agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezivanja, na zahvaćene trombocite uticaj inhibicije traje čitavo vreme do kraja njihovog životnog ciklusa u plazmi (7 - 10 dana), a ponovno uspostavljanje normalne trombocitne funkcije dešava se brzinom koja odgovara brzini stvaranja novih trombocita. Klopidogrel, takođe, inhibira agregaciju trombocita izazvanu drugim agonistima, pored ADP-a i to blokadom pojačavanja aktivacije trombocita oslobođenim ADP-om.

S obzirom na to da aktivni metabolit klopidogrela nastaje putem enzima CYP450, od kojih su neki polimorfni ili mogu biti podložni inhibiciji od strane drugih lekova, neće se kod svih pacijenata razviti adekvatna inhibicija trombocitne aktivnosti.

Farmakodinamsko dejstvo

Ponovljene doze od 75 mg na dan dovode do značajne inhibicije ADP-om indukovane agregacije trombocita, već od prvog dana primene. Ovaj efekat se progresivno pojačava i dostiže stanje dinamičke ravnoteže (*"steady state"*) između 3. i 7. dana. U stanju dinamičke ravnoteže, prosečno zabeležena vrednost inhibicije primenom doze od 75 mg dnevno, iznosi između 40% i 60%. Agregacija trombocita i vreme krvarenja se postepeno vraćaju na početne vrednosti, u roku od 5 dana nakon prekida primene terapije.

Klinička efikasnost i bezbednost

Bezbednost i efikasnost klopidogrela procenjene su kroz 7 dvostruko slepih studija koje su uključivale preko 100 000 pacijenata: studija CAPRIE poredila je primenu klopidogrela i ASK, a studije CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT i ACTIVE-A su poredile klopidogrel sa placebom, obe terapije su primenjivane u kombinaciji sa ASK i drugim standardnim terapijama.

Nedavni infarkt miokarda (MI), nedavni moždani udar ili ustanovljena periferna arterijska bolest

Studija CAPRIE je uključivala 19185 pacijenata sa aterotrombozom koja se manifestovala nedavnim infarktom miokarda (<35 dana), nedavnim ishemijskim moždanim udarom (između 7 dana i 6 meseci) ili razvijenom perifernom arterijskom bolešću perifernih (engl. *peripheral arterial disease*, PAD). Pacijenti su randomizovani u dve grupe i primali su klopidogrel u dozi od 75 mg, odnosno 325 mg ASK dnevno i praćeni su tokom 1 do 3 godine. U podgrupi pacijenata sa infarktom miokarda, većina ih je primala acetilsalicilnu kiselinu prvih nekoliko dana nakon akutnog infarkta miokarda.

Klopidogrel je, u poređenju sa acetilsalicilnom kiselinom, značajno smanjio incidencu pojave novih ishemijskih događaja (parametar praćenja ishoda kao kombinacija infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara i vaskularne smrti). U statističkoj analizi (engl. *intention to treat analysis*, ITT), u grupi koja je primala klopidogrel registrovano je 939 događaja, a u grupi koja je primala acetilsalicilnu kiselinu 1020 [relativno smanjenje rizika (engl. *relative risk reduction*, RRR) 8,7% (95% CI: 0,2 do 16,4); p=0,045], što znači da na svakih 1000 pacijenata lečenih tokom 2 godine dolazi dodatnih 10 pacijenata (CI: 0 do 20) kod kojih je sprečeno javljanje novog ishemijskog događaja. Analiza ukupne smrtnosti kao sekundarnog krajnjeg ishoda nije pokazala postojanje značajnije razlike između klopidogrela (5,8%) i acetilsalicilne kiseline (6,0%).

Analiza podgrupa prema oboljenju koje ih kvalifikuje (infarkt miokarda, ishemijski moždani udar i periferna arterijska bolest - PAD) pokazala je da je najveća korist ovog leka bila (dostižući statističku značajnost na nivou $p = 0,003$) kod pacijenata uključenih u ispitivanje zbog PAD (posebno onih koji su u anamnezi imali i infarkt miokarda) (RRR=23,7%; interval pouzdanosti 8,9 do 36,2), a manja (ne statistički značajno različita od dejstva acetilsalicilne kiseline) kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom (RRR=7,3%; interval pouzdanosti -5,7 do 18,7 [$p=0,258$]). Kod pacijenata koji su u ispitivanje uključeni isključivo na osnovu nedavnog infarkta miokarda, klopidogetrel se pokazao numerički slabijim, ali se statistički nije razlikovao od acetilsalicilne kiseline (RRR= -4,0%; interval pouzdanosti -22,5 do 11,7 [$p=0,639$]). Osim toga, analiza podgrupa prema starosti upućuje na to da je korist od primene klopidogetrela manja kod pacijenata starijih od 75 godina nego kod onih koji imaju 75 godina i mlađih.

S obzirom na to da CAPRIE studija nije koncipirana tako da obuhvati procenu efikasnosti pojedinačnih podgrupa, ostalo je nejasno da li su razlike u pogledu redukcije relativnog rizika po podgrupama stvarne, ili slučajne.

Akutni koronarni sindrom

Studija CURE je uključivala 12 562 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q zupca), koji su se javili unutar 24 sata po nastupanju poslednje epizode bola u grudima ili simptoma koji odgovaraju ishemiji. Pacijenti su morali imati neki od sledećih pokazatelja: promene na EKG-u, koje odgovaraju novoj ishemiji ili povećane vrednosti srčanih enzima ili vrednosti troponina I ili T, najmanje dvostruko veće od gornje granice normale. Pacijenti su randomizovani u grupu koja je primala klopidogetrel (udarna doza od 300 mg, a zatim 75 mg, dnevno, N=6259) ili u grupu koja je dobijala placebo (N=6303). U obe grupe terapija je sprovedena u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (75-325 mg jednom dnevno) i drugom standardnom terapijom. Pacijenti su lečeni u trajanju do godinu dana. U CURE studiji 823 (6,6%) pacijenta je istovremeno primalo i terapiju antagonistom receptora glikoproteina IIb/IIIa. Heparin je primalo više od 90% pacijenata. Istovremena primena heparina nije značajno uticala na relativan odnos učestalosti krvarenja između grupe na klopidogetrelu i grupe na placebo.

Broj pacijenata koji su imali primarni kombinovani ishod [kardiovaskularna (KV) smrt, infarkt miokarda (MI) ili moždani udar] u grupi koja je primala klopidogetrel bio je 582 (9,3%) odnosno 719 (11,4%) u grupi koja je primala placebo, što predstavlja smanjenje relativnog rizika od 20% (95% interval pouzdanosti 10%-28%; $p=0,00009$) u grupi koja se lečila klopidogetrelom (17% smanjenje relativnog rizika kod konzervativno lečenih pacijenata, 29% kod pacijenata podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA), sa ili bez ugradnje stenta, i 10% pacijenata kod kojih je urađen koronarni arterijski bajpas (CABG, engl. *Coronary Artery Bypass Graft*). Novi kardiovaskularni događaji su prevenirani sa smanjenjem relativnog rizika od 22% (interval pouzdanosti 8,6, 33,4), 32% (interval pouzdanosti 12,8, 46,4), 4% (interval pouzdanosti -26,9, 26,7), 6% (interval pouzdanosti -33,5, 34,3) i 14% (interval pouzdanosti -31,6, 44,2), tokom studijskih perioda od 0 do 1 meseca, 1 do 3 meseca, 3 do 6 meseci, 6 do 9 meseci, odnosno 9 do 12 meseci. Tako se, nakon 3 meseca, korist lečenja kombinacijom klopidogetrela i acetilsalicilne kiseline nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i dalje postojala (videti odeljak 4.4.).

Primena klopidogetrela u CURE studiji bila je povezana sa smanjenjem potrebe za tromboliticima (RRR=43,3%; interval pouzdanosti 24,3, 57,5%) i inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa (RRR=18,2%; interval pouzdanosti 6,5%, 28,3%).

Broj pacijenata kod kojih se javio drugi primarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija) bio je 1035 (16,5%) u grupi lečenoj klopidogetrelom, odnosno 1 187 (18,8%) u grupi lečenoj placebo, što predstavlja redukciju relativnog rizika za 14% (95% interval pouzdanosti 6%-21%, $p=0,00005$) u grupi koja je primala klopidogetrel. Korist od primene klopidogetrela potiče uglavnom od značajnog smanjenja učestalosti javljanja infarkta miokarda [287 (4,6%) u grupi lečenoj klopidogetrelom, odnosno 363 (5,8%) u grupi koja je primala placebo]. Nije primećeno dejstvo na stopu ponovne hospitalizacije zbog nestabilne angine.

Rezultati koji su dobijeni u populacijama sa različitim karakteristikama (npr. nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q talasa, pacijenti sa visokim ili niskim rizikom, dijabetesom, potrebom za revaskularizacijom,

različitim godištem, polom, itd.) nisu odstupali od rezultata primarnih analiza. Konkretno, u tzv *post-hoc* analizi 2 172 pacijenta (17% svih pacijenata uključenih u CURE studiju) kod kojih je ugrađen stent (Stent-CURE), podaci analize su pokazali da je klopido­grel po pitanju pojave koprimarnog krajnjeg ishoda (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar) u poređenju sa placebo­m pokazao znatno smanjenje relativnog rizika (RRR) od 26,2%. Isto tako, kod pojave drugog ko-primarnog krajnjeg ishoda (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktarna ishemija) klopido­grel je takođe pokazao znatno smanjenje relativnog rizika (RRR) od 23,9% u odnosu na placebo. Osim toga, bezbednosni profil klopido­gre­la u ovoj podgrupi nije zahtevao posebna razmatranja. Rezultati dobijeni u ovoj podgrupi su, dakle, sasvim u skladu sa rezultatima ispitivanja u celini.

Korisni efekti primene klopido­gre­la bili su potpuno nezavisni od drugih akutno ili dugotrajno primenjenih lekova (kao što su heparin/niskomolekularni heparini, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, lekovi za smanjenje holesterola (hipolipemici), beta blokatori i ACE inhibitori). Efikasnost klopido­gre­la nije zavisila od doze acetilsalicilne kiseline (75-325 mg dnevno).

Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta bezbednost i efikasnost klopido­gre­la procenjavana je putem dve randomizovane, placebo-kontrolisane, dvostruko slepe studije: CLARITY i COMMIT.

Studija CLARITY uključila je 3 491 pacijenta koji su se javili unutar 12 sati od početka simptoma infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta, koji su bili predviđeni za trombolitičku terapiju. Pacijenti su primali klopido­grel (udarna doza od 300 mg, a potom 75 mg/dan, n=1 752) ili placebo (n=1 793); oba u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (udarna doza od 150 do 325 mg, a nakon toga 75 do 162 mg/dan), fibrinolitičkim agensom, i po potrebi, heparinom. Pacijenti su praćeni tokom 30 dana. Primarni ishod bila je pojava kombinacije okluzije arterije usled infarkta na angiogramu urađenom pred otpust ili smrtni ishod ili ponovni infarkt miokarda pre koronarne angiografije. Za pacijente kojima nije urađena angiografija primarni ishod bio je smrt ili ponovljeni infarkt miokarda do 8. dana ili do dana otpuštanja iz bolnice. Populacija pacijenata obuhvatala je 19,7% žena i 29,2% pacijenata starosti 65 godina i više. Ukupno 99,7% pacijenata je dobijalo fibrinolitičke lekove (fibrin-specifične: 68,7%, fibrin-nespecifične: 31,1%); heparin je primalo 89,5%, beta blokatore 78,7%, ACE inhibitore 54,7% i 63% statine.

Primarni ishod je zabeležen kod 15% pacijenata u grupi koja je primala klopido­grel i kod 21,7% pacijenata u grupi koja je primala placebo, što predstavlja apsolutno smanjenje za 6,7% i 36% smanjenja rizika u korist klopido­gre­la (interval pouzdanosti 95%: 24, 47%; p<0,001), uglavnom vezano za smanjenje okluzije arterije odgovorne za infarkt. Ovaj pozitivan efekat se javio, bez izuzetka, kod svih predefinisanih podgrupa formiranih prema starosti pacijenata, polu, lokalizaciji infarkta i po tipu primenjenog fibrinolitika ili heparina.

Studija COMMIT, sa 2x2 faktorijskim dizajnom, obuhvatila je 45 852 pacijenta koji su se javili unutar 24 sata od pojave simptoma koji upućuju na infarkt miokarda, sa pratećim poremećajima EKG nalaza (tj. ST elevacija, ST-depresija ili bloka leve grane snopa). Pacijenti su dobijali klopido­grel u dozi od (75 mg dnevno, n= 22 961) ili placebo (n=2 891) u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (162 mg dnevno), tokom 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Primarni krajnji ishodi su bili smrt usled bilo kog uzroka i pojava prvog ponovnog infarkta, moždanog udara ili smrti. Populacija je uključivala 27,8% žena, 58,4% pacijenata starosti ≥ 60 godina (26% ≥70 godina) i 54,5% pacijenata koji su primali i fibrinolitičku terapiju.

Klopido­grel je značajno redukovao relativni rizik od smrti bilo kog uzroka, i to za 7% (p=0,029), kao i relativni rizik od kombinacije ponovnog infarkta, moždanog udara ili smrti, za 9% (p=0,002), što predstavlja apsolutnu redukciju od 0,5%, odnosno 0,9%. Ovaj koristan efekat se javio kod pacijenata svih starosnih grupa, oba pola sa ili bez istovremene primene fibrinolitika, a primećeno je već nakon 24 sata.

De-eskalacija P2Y₁₂ inhibitora u akutnom koronarnom sindromu (AKS)

Prelazak sa snažnijeg inhibitora P2Y₁₂ receptora na klopido­grel u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom nakon akutne faze akutnog koronarnog sindroma (AKS) je procenjen u dva randomizovana ispitivanja sponzorisana od strane istraživača (engl. *investigator-sponsored studies* - ISS) TOPIC i TROPICAL ACS - sa podacima o kliničkom ishodu.

Klinička korist koju obezbeđuju snažni inhibitori P2Y₁₂, tikagrelor i prasugrel, u njihovim pivotalnim studijama su povezani sa značajnim smanjenjem ponovljenih ishemijskih događaja (uključujući akutnu i

subakutnu trombozu stenta (ST), infarkt miokarda (MI) i hitnu revaskularizaciju). Iako je korist kod ishemije bila konzistentna tokom prve godine, veće smanjenje ishemijskog ponavljanja posle AKS-a je primećeno tokom prvih dana nakon početka terapije. Nasuprot tome, *post-hoc* analize su pokazale statistički značajno povećanje rizika od krvarenja kod primene snažnih inhibitora P2Y₁₂, koja su se javljala pretežno tokom faze održavanja, u toku prvog meseca nakon pojave AKS-a. TOPIC i TROPICAL-ACS su dizajnirani da prouče kako ublažiti krvarenja uz održavanje efikasnosti.

TOPIC (engl. *Timing of Platelet Inhibition after Acute Coronary Syndrome*, TOPIC)

Ovo randomizovano, otvoreno ispitivanje uključivalo je pacijente sa akutnim koronarnim sindromom AKS kod kojih je bilo potrebno sprovesti perkutanu koronarnu intervenciju (PCI). Pacijenti koji su primali acetilsalicilnu kiselinu i snažan blokator P2Y₁₂ i koji nisu imali neželjene događaje u poslednjih mesec dana počeli su da uzimaju fiksne doze acetilsalicilne kiseline i klopidoigrela (de-eskalirajuća dualna antiagregacijska terapija (engl. *Dual Antiplatelet Therapy*, DAPT) ili su nastavili sa svojom terapijom (nepromenjena DAPT).

Sveukupno, analizirano je 645 od 646 pacijenata sa infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI) ili infarktom miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) ili nestabilnom anginom (de-eskalirajuća DAPT (n = 322), nepromenjena DAPT (n = 323)). Tokom prve godine praćeno je 316 pacijenata (98,1%) u grupi deeskalirajuće DAPT i 318 pacijenata (98,5%) u grupi nepromenjene DAPT. Mediana praćenja za obe grupe bila je 359 dana. Karakteristike ispitane kohorte bile su slične u obe grupe.

Do primarnog ishoda, u koji spadaju kardiovaskularna smrt, moždani udar, urgentna revaskularizacija i BARC (engl. *Bleeding Academic Research Consortium*) stepena krvarenja ≥ 2 u prvoj godini nakon akutnog koronarnog sindroma, dogodio se kod 43 pacijenta (13,4%) u grupi sa de-eskaliranim DAPT-om, i kod 85 pacijenata (26,3%) u grupi sa nepromenjenim DAPT-om ($p < 0,01$). Ova statistički značajna razlika je uglavnom bila posledica manjeg broja događaja krvarenja, bez prijavljene razlike u ishemijskim krajnjim merama ishoda ($p = 0,36$), dok se BARC ≥ 2 stepen krvarenje javljao ređe u grupi de-eskaliranim DAPT-om (4,0%) u odnosu na 14,9% u grupi sa nepromenjenim DAPT-om ($p < 0,01$). Događaji krvarenja definisani kao sva BARC krvarenja javila su se kod 30 pacijenata (9,3%) u grupi sa de-eskaliranim DAPT-om, a kod 76 pacijenata (23,5%) u grupi sa nepromenjenim DAPT-om ($p < 0,01$).

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

Ukupno 2 610 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom sa pozitivnim biomarkerima bilo je uključeno u randomizovano, otvoreno ispitivanje nakon uspešne perkutane koronarne intervencije. Pacijenti su bili tako randomizovani da primaju ili prasugrel 5 ili 10 mg/dan (0-14 dana) (n = 1309) ili prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (0-7 dana), nakon čega su prebaćeni na de-eskaliranu terapiju-klopidoigrelom u dozi od 75 mg/dan (8-14 dana) (n = 1309), u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (< 100 mg/dan). Ispitivanje funkcije trombocita je sprovedeno 14-og dana. Pacijenti koji su uzimali samo prasugrel nastavili su da uzimaju prasugrel još 11,5 meseci.

Pacijenti na de-eskaliranoj terapiji bili su podvrgnuti ispitivanju visoke reaktivnosti trombocita (engl. *High Platelet Reactivity* -HPR). Ako je HPR ≥ 46 jedinica, pacijenti su vraćeni nazad na lečenje prasugrelom u dozi od 5 ili 10 mg/dan tokom 11,5 meseci. Ako je HPR bio < 46 jedinica, pacijenti su nastavili lečenje klopidoigrelom u dozi od 75 mg/dan tokom 11,5 meseci. Dakle, u grupi sa de-eskalacijom vođenoj na osnovu vrednosti HPR-a, pacijenti su primali ili prasugrel (40%) ili klopidoigrel (60%). Svi pacijenti su nastavili da primaju acetilsalicilnu kiselinu i bili su praćeni godinu dana.

Primarni parametar praćenja ishoda (kombinovana incidenca kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara i BARC stepena krvarenja ≥ 2 u 12 meseci) je ostvaren i pokazana je neinferiornost. Devedeset pet pacijenata (7%) u grupi sa vođenom de-eskalacijom i 118 pacijenata (9%) u kontrolnoj grupi (p neinferiornosti = 0,0004) imalo je događaj. Vođena de-eskalacija nije dovela do povećanja kombinovanog rizika od ishemijskih događaja (2,5% u grupi de-eskalacije nasuprot 3,2% u kontrolnoj grupi, p neinferiornosti = 0,0115), niti u ključnom sekundarnom parametru praćenja ishoda, BARC stepena krvarenja ≥ 2 (5%) u grupi sa vođenom de-eskalacijom u odnosu na 6% u kontrolnoj grupi ($p = 0,23$). Kumulativna incidenca svih događaja krvarenja (BARC stepena krvarenja 1 do 5) iznosila je 9% (114 događaja) u grupi sa vođenom de-eskalacijom u odnosu na 11% (137 događaja) u kontrolnoj grupi ($p = 0,14$).

DAPT (engl. *Dual Antiplatelet Therapy* – DAPT) kod akutnih manjih IMU ili TIA umerenog do visokog rizika

DAPT sa kombinacijom klopidogetela i acetilsalicilnom kiselinom kao lečenje za prevenciju moždanog udara nakon akutnog manjeg IMU ili TIA umerenog do visokog rizika procenjena je u dva randomizovana ispitivanja koja je sponzorisao istraživač (engl. *Investigator-sponsored studies* - ISS) – CHANCE i POINT – sa podacima o bezbednosti i efikasnosti iz tih kliničkih studija.

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

Ovo randomizovano, dvostruko-slepo, multicentrično, placebo kontrolisano kliničko ispitivanje uključivalo je 5170 pacijenata žute rase sa akutnim TIA (ABCD2 skor ≥ 4) ili akutnim manjim moždanim udarom (NIHSS ≤ 3). Pacijentima iz obe grupe propisana je acetilsalicilna kiselina 1. dana (doze su se kretale od 75 mg do 300 mg, u zavisnosti od slobodne procene lekara). Pacijenti koji su randomizovani u klopidogetel-ASK grupu primili su udarnu dozu od 300 mg klopidogetela prvog dana, a od 2. do 90. dana su primali doze od 75 mg klopidogetela jednom dnevno i acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 75 mg od 2. do 21. dana. Pacijenti randomizovani u ASK grupu dobijali su placebo verziju klopidogetela od 1. do 90. dana i ASK u dozi od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana.

Primarni ishod efikasnosti je bio bilo koji novi moždani udar (ishemijski i hemoragijski) u prvih 90 dana nakon blagog IMU ili TIA visokog rizika. On se pojavio kod 212 pacijenata (8,2%) u klopidogetel-ASK grupi u odnosu na 303 pacijenta (11,7%) u ASK grupi (hazard ratio [HR], 0,68; 95% interval pouzdanosti [CI], 0,57 do 0,81; $P < 0,001$). IMU se pojavio kod 204 pacijenta (7,9%) u klopidogetel-ASK grupi u odnosu na 295 (11,4%) u ASK grupi (HR, 0,67; 95% interval pouzdanosti, 0,56 do 0,81; $P < 0,001$). Hemoragijski moždani udar dogodio se kod 8 pacijenata u svakoj od dve ispitivane grupe (0,3% u svakoj grupi).

Umerena ili teška krvarenja pojavila su se kod sedam pacijenata (0,3%) u klopidogetel-ASK grupi i kod osam (0,3%) u ASK grupi ($P = 0,73$). Stopa pojave bilo kog krvarenja je bila 2,3% u klopidogetel-ASK grupi u odnosu na 1,6% u ASK grupi (HR, 1,41; 95% interval pouzdanosti, 0,95 do 2,10; $P = 0,09$).

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

Ovo randomizovano, dvostruko-slepo, multicentrično, placebo kontrolisano kliničko ispitivanje uključivalo je 4881 internacionalnog pacijenta sa akutnim TIA (ABCD2 skor ≥ 4) ili blagim moždanim udarom (NIHSS ≤ 3). Pacijenti iz obe grupe dobijali su acetilsalicilnu kiselinu od 1. do 90. dana (doze su se kretale od 50-325 mg u zavisnosti od slobodne procene lekara). Pacijenti koji su randomizovani u klopidogetel grupu dobili su udarnu dozu od 600 mg klopidogetela tokom 1. dana, a od 2. do 90. dana su primali doze od 75 mg klopidogetela jednom dnevno. Pacijenti koji su randomizovani u placebo verziju dobijali su klopidogetel placebo od 1. do 90. dana.

Primarni ishod efikasnosti je bio neki od velikih ishemijskih događaja (IMU, MI ili smrt usled ishemijskog vaskularnog događaja) u 90. danu. On se pojavio kod 121 pacijenta (5,0%) koji su uzimali klopidogetel zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom u poređenju sa 160 pacijenata (6,5%) koji su uzimali samo acetilsalicilnu kiselinu (HR, 0,75; 95% interval pouzdanosti, 0,59 do 0,95; $P = 0,02$). Sekundarni ishod efikasnosti, IMU, pojavio se kod 112 pacijenata (4,6%) koji su uzimali klopidogetel zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom u odnosu na 155 pacijenata (6,3%) koji su uzimali samo acetilsalicilnu kiselinu (HR, 0,72; 95% interval pouzdanosti, 0,56 do 0,92; $P = 0,01$). Primarni ishod bezbednosti, velika krvarenja, pojavio se kod 23 od 2432 pacijenta (0,9%) koji su uzimali klopidogetel zajedno sa acetisalicilnom kiselinom i kod 10 od 2449 pacijenata (0,4%) koji su uzimali samo acetilsalicilnu kiselinu (HR, 2,32; 95% interval pouzdanosti, 1,10 do 4,87; $P = 0,02$). Mala krvarenja pojavila su se kod 40 pacijenata (1,6%) koji su uzimali klopidogetel zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom i kod 13 (0,5%) koji su uzimali samo acetilsalicilnu kiselinu (HR, 3,12; 95% interval pouzdanosti, 1,67 do 5,83; $P < 0,001$).

CHANCE i POINT objedinjena analiza

Primena DAPT terapije duže od 21 dan nije dala rezultate u pogledu efikasnosti. Vremenska raspodela velikih ishemijskih događaja i velikog krvarenja prema uvedenom lečenju napravljena je urađena kako bi se analizirao učinak kratkoročne vremenske raspodele DAPT.

Tabela 1- Vremenska raspodela velikih ishemijskih događaja i velikog krvarenja prema uvedenom lečenju u ispitivanjima CHANCE i POINT

Broj događaja					
Ishodi objedinjeno CHANCE i POINT	Dodeljena terapija	Ukupan broj	1.nedelja	2.nedelja	3.nedelja
Veliki ishemijski događaji	ASK (n=5035)	458	330	36	21
	KLP+ASK (n=5016)	328	217	30	14
	Razlika	130	113	6	7
Velika krvarenja	ASK (n=5035)	18	4	2	1
	KLP+ASK (n=5016)	30	10	4	2
	Razlika	-12	-6	-2	-1

Atrijalna fibrilacija

ACTIVE-W i ACTIVE-A studije, odvojene studije u ACTIVE programu, uključivale su pacijente sa atrijalnom fibrilacijom (AF) koji imaju bar jedan faktor rizika za pojavu vaskularnih događaja. Na osnovu kriterijuma za uključivanje, lekari su uključivali pacijente u ACTIVE-W studiju ukoliko su bili kandidati za terapiju antagonistima vitamina K (AVK), kao što je varfarin. U ACTIVE-A studiju uključivani su pacijenti koji nisu bili u stanju ili nisu želeli da dobiju terapiju AVK.

ACTIVE-W studija pokazala je da je terapija primenjena zajedno sa antagonistima vitamina K efikasnija od terapije klopidogrela i acetilsalicilne kiseline.

ACTIVE-A studija (N=7554) je bila multicentrična, randomizirana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija koja je poredila primenu klopidogrela u dozi 75mg/dan istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (N=3772) i placebo sa acetilsalicilnom kiselinom (N=3782). Preporučena doza acetilsalicilne kiseline je bila 75 do 100 mg/dan. Pacijenti su bili na terapiji do 5 godina.

Pacijenti randomizovani u ACTIVE programu imali su dokazanu AF tj. ili postojeću AF ili najmanje dve epizode intermitentne AF u poslednjih 6 meseci, i imali su najmanje jedan od navedenih faktora rizika: starost ≥ 75 godina ili starost 55 do 74 godine sa dijabetes melitusom koji se mora lečiti ili sa dokazanim prethodnim IM ili sa dokazanom koronarnom arterijskom bolešću; pacijenti na terapiji usled sistemske hipertenzije; prethodni moždani udar, tranzitorni ishemični atak (engl. *transient ischaemic attack*, TIA) ili pojavu embolusa koji se ne odnosi na CNS; leva ventrikularna disfunkcija sa levom ventrikularnom frakcijom izbacivanja $<45\%$; ili dokazanu perifernu vaskularnu bolest. Prosečni CHADS2 skor bio je 2,0 (na skali 0-6).

Glavni kriterijum za isključivanje pacijenata bili su dokumentovani peptički ulkus u toku prethodnih 6 meseci; prethodno intracerebralno krvarenje; značajna trombocitopenija (broj trombocita $< 50 \times 10^9/L$); potreba za klopidogrelom ili oralnim antikoagulantima ili netolerancija prema bilo kojoj od dve komponente.

Sedamdeset tri procenta (73%) pacijenata koji su uvedeni u studiju ACTIVE-A nisu smeli da uzimaju terapiju AVK prema proceni lekara, neuklapanja u INR (engl. *International Normalized Ratio*, INR) način praćenja, predispozicije za pad ili povrede glave, ili specifičnih rizika od krvarenja; za 26% pacijenata odluka lekara zasnivala se na nespremnosti pacijenata da primene AVK.

U populaciji pacijenata 41,8% su bile žene. Prosek godina bio je 71 godina, 41,6% pacijenata je imalo ≥ 75 godina starosti. Ukupno 23% pacijenata je primalo antiaritmike, 52,1% beta blokatore, 54,6% ACE inhibitore i 25,4% statine.

Broj pacijenata koji su dosegli primarni ishod (vreme do prve pojave moždanog udara, IM, embolus koji se ne odnosi na CNS ili smrti vaskularnog uzroka) bio je 832 (22,1%) u grupi koja je lečena klopidogrelom sa

acetilsalicilnom kiselinom i 924 (24,4%) u grupi placebo uz ASK (redukcija relativnog rizika od 11,1%; 95% interval pouzdanosti od 2,4% do 19,1%; $p=0,013$) primarno zbog velikog smanjenja incidencije moždanih udara. Moždani udar se pojavio kod 296 (7,8%) pacijenata koji su lečeni klopidogetrelom uz ASK i kod 408 (10,8%) pacijenata koji su primali placebo uz ASK (redukcija relativnog rizika 28,4%; 95% CI; od 16,8% do 38,3%; $p=0,00001$).

Pedijatrijska populacija

U studiji s postepenim povećanjem doze, u koju je bilo uključeno 86-oro novorođenčadi ili deca uzrasta do 24 meseca pod rizikom od tromboze (PICOLO studija), procenjavano je dejstvo klopidogetrela u konsektivnim dozama od 0,01; 0,1 i 0,2 mg/kg telesne mase kod novorođenčadi i dece do dve godine starosti, a u dozi od 0,15 mg/kg telesne mase samo kod novorođenčadi. Sa dozom od 0,2 mg/kg telesne mase, postignuta je prosečna inhibicija od 49,3% (5 mikromola ADP-om indukovane agregacije trombocita), što je uporedivo sa rezultatom koji je postignut kod odraslih pacijenata koji su klopidogetrel primenjivali u dozi od 75 mg dnevno.

U randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji (CLARINET), 906 pedijatrijskih pacijenata (novorođenčad i odojčad) sa cijanoznom kongenitalnom bolešću srca, ublaženim sistemsko-pulmonarnim arterijskim šantom, podeljeno je nasumično u dve paralelne grupe, od kojih je jedna primala klopidogetrel 0,2 mg/mL ($N=467$), a druga placebo ($N=439$) uz istovremenu primenu već postojeće terapije do druge faze hirurškog zahvata. Vreme između ublažavanja bolesti šantom i prve primene ispitivanog leka iznosilo je u proseku 20 dana. Približno 88% pacijenata primalo je istovremeno acetilsalicilnu kiselinu (u opsegu od 1 do 23 mg/kg/dan). Nije bilo značajne razlike među grupama u pogledu primarnih zajedničkih ishoda smrti, tromboze šanta ili srčane intervencije u periodu od 120 dana od tromboembolijskog događaja ((89 [19,1%] za grupu koja je primala klopidogetrel i 90 [20,5%] za placebo grupu) (videti odeljak 4.2). Najčešće prijavljivano neželjeno dejstvo bilo je krvarenje i u grupi na placabu i na klopidogetrelu; međutim nije bilo značajne razlike u učestalosti krvarenja među grupama. U okviru dugoročnog praćenja bezbednosti u studiji, 26 pacijenata starosti jedne godine, koji su još uvek imali šant, primalo je klopidogetrel sve do 18 meseci starosti. Nisu zapaženi novi podaci u pogledu bezbednosti tokom ovog dugoročnog praćenja.

Studije CLARINET i PICOLO sprovedene su upotrebom konstituisanog rastvora klopidogetrela. U ispitivanju relativne bioraspoloživosti leka kod odraslih, konstituisani rastvor klopidogetrela pokazao je sličan obim i nešto veću brzinu resorpcije od glavnog cirkulišućeg (neaktivnog) metabolita u poređenju sa film tabletom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle pojedinačne i ponovljene primene oralne doze od 75 mg dnevno, klopidogetrel se brzo resorbuje. Srednje vrednosti maksimalnih koncentracija nepromenjenog leka u plazmi (oko 2,2-2,5 nanograma/mL posle pojedinačne oralne doze od 75 mg) javljaju se oko 45 minuta nakon primene doze. Na osnovu izlučivanja metabolita klopidogetrela urinom, procenjeno je da se najmanje 50% unete doze leka resorbuje.

Distribucija

Klopidogetrel i njegov glavni (neaktivni) cirkulišući metabolit reverzibilno se vezuju *in vitro* za humane proteine plazme (98%, odnosno 94%). U *in vitro* uslovima ovo vezivanje nije saturabilno unutar širokog opsega koncentracija.

Biotransformacija

Klopidogetrel se intenzivno metaboliše u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopidogetrel se metaboliše pomoću dva osnovna metabolička puta: jedan posredovan esterazom koji dovodi do hidrolize leka u neaktivne derivate karboksilne kiseline (85% cirkulišućih metabolita), a drugi put je posredovan sa više izoenzima citohrom P450. Klopidogetrel se prvo metaboliše do intermedijera 2-okso-klopidogetrela, koji finalno prelazi u aktivni metabolit tiolni derivat klopidogetrela. Aktivni metabolit nastaje većinom putem CYP2C19 uz delovanje nekoliko drugih CYP enzima uključujući CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Aktivni tiolni derivat, koji je izolovan *in vitro*, brzo i ireverzibilno se vezuje za receptore na trombocitima i na taj način inhibira agregaciju trombocita.

Vrednost C_{max} aktivnog metabolita je dva puta veća nakon jednokratne udarne doze od 300 mg klopidogetrela, nego nakon četvorodnevne primene doze održavanja od 75 mg. Vrednost C_{max} se postiže približno 30 do 60 minuta nakon doziranja.

Eliminacija

Posle uzimanja oralne doze ^{14}C obeleženog klopidogrela, približno 50% unete doze se izluči urinom i približno 46% fecesom, u periodu od 120 sati posle uzimanja leka. Posle pojedinačne oralne doze od 75 mg, poluvreme eliminacije klopidogrela iznosi oko 6 sati. Poluvreme eliminacije glavnog cirkulišućeg (neaktivnog) metabolita bilo je 8 sati i nakon primene pojedinačne doze i kod ponovljenog doziranja.

Farmakogenetika

CYP2C19 je uključen u formiranje aktivnog metabolita i intermedijernog metabolita 2-okso klopidogrel. Farmakokinetika i antitrombocitni učinak aktivnog metabolita klopidogrela, kako je izmereno u *ex vivo* testovima agregacije trombocita, razlikuje se u zavisnosti od genotipa za enzim CYP2C19.

CYP2C19*1 alel odgovara potpuno funkcionalnom metabolizmu, dok su CYP2C19*2 i CYP2C19*3 aleli nefunkcionalni. CYP2C19*2 i CYP2C19*3 aleli čine većinu alela sa smanjenom funkcijom kod slabih metabolizera kod ljudi bele rase (85%) i Azijata (99%). Ostali aleli povezani sa smanjenim metabolizmom uključuju CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8, ali oni su manje zastupljeni. Pacijenti sa statusom slabih metabolizera imaju 2 nefunkcionalna alela. Učestalost pacijenata sa genotipom sporog metabolizma preko CYP2C19 izoenzima, prema objavljenim podacima, iznosi oko 2% kod belaca, 4% kod populacije Afro-Američke rase i čak 14% kod Kineza. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa pacijenata.

U ukrštenoj studiji učestvovalo je 40 zdravih ispitanika, od kojih je po 10 bilo iz svake grupe CYP2C19 metabolizera (ultrabrizi, brzi, umereni i slabi), procenjen je farmakokinetički i antiagregacioni odgovor upotrebom doze od 300 mg, nakon čega je sledila doza od 75 mg/dan, i doze od 600 mg, nakon čega je sledila doza od 150 mg/dan, u trajanju od ukupno 5 dana (stanje dinamičke ravnoteže). Nisu zapažene značajne razlike u izloženosti aktivnom metabolitu i prosečnoj vrednosti inhibicije agregacija trombocita (engl. *Inhibition of platelet aggregation* IPA) među ultrabrizim, brzim i umerenim metabolizerima. Kod slabih metabolizera, izloženost aktivnom metabolitu bila je manja za 63-71% u poređenju sa brzim metabolizerima. Nakon doznog režima od 300 mg/75 mg, antiagregacioni odgovor bio je smanjen kod slabih metabolizera sa srednjom vrednošću IPA (5 mikromola ADP) od 24% (nakon 24 sata) i 37% (dan 5) u poređenju sa vrednostima IPA-e od 39% (24 sata) i 58% (peti dan) za brze metabolizere, a 37% (24 sata) i 60% (peti dan) za umerene metabolizere. Kad su slabi metablizeri primili dozu od 600 mg/150 mg, izloženost aktivnom metablitu bila je veća nego kod režima doziranja od 300 mg/75mg. Dodatno, vrednost IPA iznosila je 32% (24 sata) i 61% (dan 5), što je više nego kod slabih metabolizera koji su primili režim doziranja od 300 mg/75 mg i slično je u ostalim grupama CYP2C19 metabolizera koji su primali režim doziranja od 300 mg/75 mg. U kliničkim studijama nije utvrđen odgovarajući režim doziranja za ovu populaciju pacijenata.

U skladu sa gore navedenim rezultatima, u meta-analizi koja je uključivala 6 studija sa 335 pacijenata lečenih klopidogrelom u stanju dinamičke ravnoteže, pokazano je da je izloženost aktivnom metabolitu smanjena za 28% za umerene metabolizere, a 72% za spore metabolizere, dok je inhibicija agregacije trombocita (5 mikromola ADP) smanjena s razlikama za vrednost IPA-e od 5,9%, odnosno 21,4% u poređenju sa brzim metabolizerima.

Uticaj CYP2C19 genotipa na kliničke ishode kod pacijenata lečenih klopidogrelom nije procenjivan u prospektivnim, randomizovanim, kontrolisanim ispitivanjima. Međutim, postoji veći broj retrospektivnih analiza za procenu ovog efekta kod pacijenata lečenih klopidogrelom za koje postoje rezultati genotipizacije: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (N=227), TRITON-TIMI 38 (N=1477), i ACTIVE-A (n=601) kao i određeni broj objavljenih kohortnih kliničkih studija.

U studiji TRITON-TIMI 38 i 3 kohortne studije (Collet, Sibbing, Giusti), kombinovana grupa pacijenata sa statusom slabih ili umerenih metabolizera, imala je veću učestalost kardiovaskularnih događaja (smrt, infarkt miokarda i moždani udar) ili tromboza stenta, u poređenju sa brzim metabolizmom.

U studiji CHARISMA i jednoj kohortnoj studiji (Simon), povećan broj slučajeva bio je zapažen samo kod slabih metabolizera, u poređenju sa brzim metabolizerima.

U studijama CURE, CLARITY, ACTIVE-A i jednoj od kohortnih studija (Trenk) nije uočena povećana učestalost slučajeva zasnovano na metabolizerskom statusu.

Nijedna od ovih analiza nije bila odgovarajuće veličine da bi se zapazile razlike u ishodu kod slabih metabolizera.

Posebne populacije

Nije poznata farmakokinetika aktivnog metabolita klopidogrela kod ovih posebnih populacija.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon ponovljenih doza od 75 mg klopidogrela dnevno kod ispitanika sa teškim oboljenjem bubrega (klirens kreatinina od 5 do 15 mL/min), inhibicija agregacije trombocita indukovana pomoću ADP bila je manja (25%) od one koja je registrovana kod zdravih ispitanika. Ipak, produžavanje vremena krvarenja bilo je slično onome kod zdravih ispitanika koji primaju 75 mg klopidogrela dnevno. Osim toga, kod svih pacijenata klinička podnošljivost leka bila je dobra.

Oštećenje funkcije jetre

Posle ponovljene primene doze od 75 mg klopidogrela dnevno, tokom 10 dana, kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre, inhibicija ADP-om indukovane agregacije trombocita bila je slična onoj koja se javlja kod zdravih ispitanika. Prosečno produženje vremena krvarenja bilo je takođe slično kao kod zdravih ispitanika.

Rasa

Prevalenca alela CYP2C19 koji rezultuju intermedijernim ili slabim CYP2C19 metabolizmom varira između rasa/etničkih grupa (videti odeljak Farmakogenetika). U literaturi nema dovoljno podataka da bi se procenio klinički uticaj različitih CYP genotipova na klinički ishod događaja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U toku pretkliničkih ispitivanja na pacovima i majmunima-pavijanima (engl. *baboon*), najčešće uočavane promene bile su promene funkcije jetre. One su se javljale pri primeni doza koje su predstavljale najmanje 25 puta veću izloženost od one kod ljudi koji primaju kliničku dozu od 75 mg dnevno, a bile su posledica efekta na metaboličke enzime jetre. Nisu registrovani efekti leka na metaboličke enzime jetre kod ljudi koji su dobijali klopidogrel u terapijskoj dozi.

Pri primeni veoma velikih doza klopidogrela uočena je slaba gastrična podnošljivost i kod pacova i majmuna pavišana (gastritis, erozije želuca i/ili povraćanje).

Nakon primene klopidogrela tokom 78 nedelja kod miševa, odnosno 104 nedelje kod pacova u dozama do 77 mg/kg dnevno (tj. najmanje 25 puta veća izloženost od izloženosti ljudi koji dobijaju kliničku dozu od 75 mg dnevno), nije bilo dokaza o karcinogenom dejstvu leka.

Klopidogrel je ispitivan u velikom broju *in vitro* i *in vivo* studija genotoksičnosti i nije pokazao genotoksičnu aktivnost.

Utvrđeno je da klopidogrel ne utiče na plodnost mužjaka i ženki pacova, kao i da ne ispoljava teratogeno dejstvo kod pacova i kunića. Kada je klopidogrel primenjen ženkama pacova tokom laktacije, ustanovljeno je neznatno usporenje u razvoju mladunaca. Specifične farmakokinetičke studije, vršene sa radioaktivno obeleženim klopidogrelom, pokazale su da se osnovno jedinjenje ili njegovi metaboliti izlučuju mlekom. Zbog toga, ne može se isključiti direktni uticaj (blaga toksičnost), kao ni indirektni uticaj (neprijatan ukus mleka) klopidogrela.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Clopidix, 75 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

- Laktoza, bezvodna;
- Manitol;
- Hidroksipropilceluloza;
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- Krospovidon;
- Ricinusovo ulje, hidrogenizovano;
- Natrijum-lauril sulfat.

Film (obloga) tablete

Opadry II Pink:

- Hipromeloza;
- Laktoza, monohidrat;
- Titan-dioksid (E 171);
- Triacetin;
- Gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172);
- Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172);
- Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Clopidix, 75 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister (oPA/Al/PVC/Al folija) koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM A.D. VRŠAC
Beogradski put b.b., Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00812-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.05.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.12.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2021.