

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

DuoPlavin[®], 75 mg /100 mg, film tableta

INN: klopidogrel, acetilsalicilna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrel-hidrogensulfata) i 100 mg acetilsalicilne kiseline (ASK).

Pomoćne materije:

Jedna film tableta sadrži: 8 mg laktoze i 3,3 mg hidrogenizovanog ricinusovog ulja.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti deo 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Duguljaste, bikonveksne film tablete, svetloružičaste boje; sa jedne strane tablete je utisnuta oznaka "C75", a sa druge "A100".

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

DuoPlavin je indikovano za prevenciju aterotrombotičkih događaja kod odraslih pacijenata koji već uzimaju klopidogrel i acetilsalicilnu kiselinu (ASK). DuoPlavin je lek koji sadrži fiksnu kombinaciju komponenata, namenjen nastavku terapije kod:

- Pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q zupca), uključujući pacijente kojima se, posle perkutane koronarne intervencije, ugrađuje stent.
- Lečenih pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta, a koji su predviđeni za trombolitičku terapiju.

Za dodatne informacije pogledajte deo 5.1.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

- Odrasli i starije osobe

Lek DuoPlavin se daje u obliku jednokratne dnevne doze od 75 mg/100 mg.

Lek DuoPlavin se primenjuje u terapiji, nakon započete terapije klopidogrelom i acetilsalicilnom kiselinom koji su primenjivani odvojeno.

- *Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta* (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q zupca): optimalna dužina trajanja terapije nije formalno utvrđena.

Rezultati iz kliničkih ispitivanja govore u prilog opravdanosti primene u trajanju do 12 meseci, s tim što je maksimalno korisno dejstvo uočeno posle 3 meseca primene (videti deo 5.1). Ukoliko se primena leka DuoPlavin prekine, pacijentima može koristiti nastavak terapije jednim antitrombocitnim lekom.

- *Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta*: terapiju treba započeti što je pre moguće po javljanju simptoma i nastaviti u periodu od najmanje četiri nedelje. Korisno dejstvo kombinacije klopidogrela i ASK posle četiri nedelje primene nije ispitivano u ovim uslovima (videti deo 5.1). Ukoliko se primena leka DuoPlavin prekine, pacijentima može koristiti nastavak terapije pojedinačnim antitrombocitnim lekom.

Ukoliko se doza propusti:

- Ako je proteklo manje od 12 sati od predviđenog redovnog termina uzimanja leka: pacijent mora da uzme svoju dozu odmah, a sledeću dozu uzima u redovno, predviđeno vreme.
- Ako je proteklo više od 12 sati: pacijent treba sledeću dozu da uzme u redovno predviđeno vreme, a ne sme da uzme dvostruku dozu
- Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka DuoPlavin kod dece i adolescenata mladih od 18 godina nisu utvrđene. Primena leka DuoPlavin se ne preporučuje u ovoj populaciji.

- Oštećenje funkcije bubrega

Lek DuoPlavin se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti deo 4.3). Kako su terapijska iskustva sa primenom leka kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega blagog do umerenog intenziteta ograničena (videti deo 4.4), stoga se DuoPlavin kod ovih pacijenata mora oprezno koristiti.

- Oštećenje funkcije jetre

DuoPlavin se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti deo 4.3). Kako su terapijska iskustva sa primenom leka kod pacijenata sa oboljenjem jetre umerenog intenziteta, koji mogu imati hemoragijsku diatezu (videti deo 4.4) ograničena, lek DuoPlavin se kod ovih pacijenata mora koristiti sa oprezom.

Način primene

Oralna primena

Lek se može uzimati uz obrok ili nezavisno od njega.

4.3. Kontraindikacije

Zbog toga što sadrži dve komponente, lek DuoPlavin je kontraindikovano u sledećim slučajevima:

- Preosetljivosti na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci leka, navedenih u delu 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Aktivnog patološkog krvarenja, npr. peptičkog ulkusa ili intrakranijalne hemoragije.

Osim toga, zbog prisustva acetilsalicilne kiseline, primena leka je kontraindikovana u slučaju:

- Preosetljivosti na nesteroidne anti-inflamatorne lekove (NSAIL) i sindroma astme, rinitisa i nazalnih polipa. Kod pacijenata sa prethodno postojećom mastocitozom, kod kojih primena acetilsalicilne kiseline može da dovede do ozbiljnih reakcija preosetljivosti (uključujući cirkulatorni šok sa napadima crvenila u licu, hipotenzijom, tahikardijom i povraćanjem).
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min).
- Trećeg trimestra trudnoće (videti deo 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Krvarenje i hematološki poremećaji

Čim se, u toku terapije, pojave klinički simptomi koji upućuju na pojavu krvarenja, zbog rizika od krvarenja i hematoloških neželjenih efekata, bez odlaganja se mora iskontrolisati broj krvnih ćelija i/ili preduzeti druga odgovarajuća ispitivanja (videti deo 4.8). Kao dvokomponentni antitrombocitni lek, DuoPlavin se mora oprezno primenjivati kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom od krvarenja zbog traume, hirurške intervencije ili drugih patoloških stanja, kao i kod pacijenata koji u terapiji dobijaju druge nesteroidne anti-inflamatorne lekove uključujući inhibitore Cox-2, heparin, inhibitore glikoproteina IIb/IIIa, selektivne inhibitore preuzimanja serotonina (SSRI), trombolitike ili druge lekove koji su povezani sa povećanim rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (videti deo 4.5). Kod pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu bilo kakvih znakova krvarenja kod ovih pacijenata, uključujući okultna krvarenja, a naročito tokom prvih nedelja primene leka i/ili posle invazivnih kardioloških procedura ili operacije. Ne preporučuje se istovremena primena leka DuoPlavin sa drugim oralnim antikoagulansima, s obzirom na to da može da pojača intenzitet krvarenja (videti deo 4.5).

Pre zakazivanja hirurške ili stomatološke operacije kao i pre uzimanja nekog novog leka, pacijenti moraju obavestiti lekare ili stomatologe o tome da uzimaju lek DuoPlavin. U slučaju elektivne hirurške intervencije, mora se razmotriti neophodnost primene dvokomponentnog antitrombocitnog leka i prednost dati primeni jednog antitrombocitnog leka. Ukoliko pacijent mora privremeno da prekine antitrombocitnu terapiju, upotreba leka DuoPlavin mora da se prekine 7 dana pre operacije.

S obzirom na to da DuoPlavin produžava vreme krvarenja, mora se oprezno davati pacijentima sa lezijama sklonim krvarenju (posebno gastrointestinalnim i intraokularnim).

Pacijentima treba objasniti da se može dogoditi da je, dok uzimaju DuoPlavin, za zaustavljanje krvarenja potrebno duže vreme od uobičajenog, a da oni svom lekaru treba da prijave svako neuobičajeno krvarenje (neuobičajeno u smislu lokalizacije ili trajanja).

Trombotička trombocitopenijska purpura (TTP)

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) je veoma retko prijavljena kod pacijenata koji uzimaju klopidogrel, ponekad posle kratke izloženosti leku. Karakteriše se trombocitopenijom i mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom, povezano sa neurološkim smetnjama, disfunkcijom bubrega ili groznicom. TTP je potencijalno fatalno oboljenje i zahteva hitne mere lečenja, uključujući plazmaferezu.

Stečena hemofilija

Pri primeni klopidogrela zabeležena je stečena hemofilija. U slučajevima kada je potvrđeno produženo izolovano aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTV), sa krvarenjem ili bez njega, treba uzeti u obzir mogućnost stečene hemofilije. Pacijente sa potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije moraju lečiti specijalisti, a primena klopidogrela se mora prekinuti.

Nedavni tranzitorni ishemijski napad ili moždani udar

Kod pacijenata koji su u nedavno doživeli tranzitorni ishemijski napad ili moždani udar, a koji su pod rizikom su od rekurentnih ishemijskih događaja, pokazalo se da, kombinacija acetilsalicilne kiseline i klopidogrela pojačava velikih krvarenja. Stoga se kombinovanje ovih lekova mora vrlo oprezno preduzimati izvan okvira kliničkih situacija u kojima je dokazano korisno dejstvo ove kombinacije.

Citohrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: kod pacijenata koji su spori CYP2C19 metabolizeri, pri primeni preporučenih doza klopidogrela stvara se manje aktivnog metabolita leka i manji je efekat na funkciju trombocita. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa pacijenata.

Pošto se klopidogrel metaboliše do svog aktivnog metabolita delimično putem CYP2C19, pri upotrebi lekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima može se očekivati smanjen nivo aktivnog metabolita klopidogrela. Klinički značaj ove interakcije je nejasan. Kao meru predostrožnosti, istovremenu upotrebu lekova koji snažno ili umereno inhibiraju CYP2C19 treba izbegavati (videti deo 4.5 za listu CYP2C19 inhibitora, videti i deo 5.2).

Supstrati CYP2C8

Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primenjuju klopidogrel i lekove koji su supstrati enzima CYP2C8 (videti deo 4.5).

Ukrštene reakcije među tienopiridinima

S obzirom da je zabeležena ukrštena alergijska reaktivnost kod lekova koji pripadaju grupi tienopiridina (videti deo 4.8) potrebno je proveriti da li u istoriji bolesti pacijenata postoje podaci o preosetljivosti na druge tienopiridine (kao što su tiklopidin, prasugrel). Tienopiridini mogu dovesti do pojave blagih do ozbiljnih alergijskih reakcija kao što su osip, angioedem ili hematoloških ukrštenih reakcija, kao što su trombocitopenija i neutropenija. Pacijenti kod kojih se prethodno ispoljila alergijska reakcije i/ili hematološke reakcije na jedan tienopiridin mogu imati povećan rizik od razvoja iste te ili neke druge reakcije na drugi tienopiridin. Savetuje se pažljivo praćenje zbog moguće pojave znakova preosetljivosti kod pacijenata sa poznatom alergijom na tienopiridine.

Mere opreza u vezi sa ASK

- Pacijenti koji u anamnezi imaju astmu ili alergijska oboljenja, s obzirom na to da imaju povećan rizik za pojavu reakcija preosetljivosti.
- Pacijenti sa gihtom, jer male doze acetilsalicilne kiseline povećavaju koncentracije urata.
- Deca mlađa od 18 godina zbog moguće povezanosti acetilsalicilne kiseline i Rejevog sindroma. Rejev sindrom je vrlo retka bolest koja može biti fatalna.
- Ovaj lek se kod pacijenata sa nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) mora primenjivati pod strogim medicinskim nadzorom zbog rizika od hemolize (videti deo 4.8).
- Alkohol može da poveća rizik za pojavu gastrointestinalnih oštećenja ukoliko se primenjuje zajedno sa ASK.

Pacijente treba posavetovati o rizicima od gastrointestinalnog krvarenja ako konzumiraju alkohol tokom lečenja klopidogrelom i ASK, naročito ako je konzumacija alkohola hronična ili obilna (videti deo 4.5).

Gastrointestinalni (GI) trakt

Kod pacijenata koji u anamnezi imaju peptički ulkus, gastroduodenalna krvarenja ili manje simptome gornjih partija gastrointestinalnog trakta, DuoPlavin se mora oprezno primenjivati, jer ovi simptomi mogu biti izazvani ulceracijom na želucu, što može dovesti do krvarenja želuca. Mogu se javiti neželjena

gastrointestinalna dejstva, uključujući bol u trbuhu, gorušicu, mučninu, povraćanje i gastrointestinalno krvarenje. Manji simptomi na nivou gornjih partija gastrointestinalnog trakta, npr. dispepsija, česta pojava i mogu se javiti u bilo kom trenutku u toku terapije. Lekari treba da obrate posebnu pažnju na znakove ulceracije i krvarenja, čak i bez prethodne pojave simptoma na nivou gastrointestinalnog trakta. Pacijentima treba objasniti znakove i simptome neželjenih gastrointestinalnih dejstava i upoznati ih sa tim koje korake treba da preduzmu ukoliko se ova dejstva pojave (videti deo 4.8).

Pomoćne supstance

DuoPlavin sadrži laktozu. Pacijenti sa retkom naslednim oboljenjem intolerancij na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozo-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju uzimati ovaj lek.

Ovaj lek takođe sadrži hidrogenizovano ricinusovo ulje, koje može izazvati stomačne tegobe i dijareju.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi povezani sa rizikom od krvarenja:

Postoji povećan rizik od krvarenja zbog potencijalnog kumulativnog efekta. Istovremenu primenu lekova povezanih sa rizikom od krvarenja treba preduzeti s oprezom (videti deo 4.4).

Oralni antikoagulansi:

Istovremena primena leka DuoPlavin i oralnih antikoagulanasa se ne preporučuje jer može doći do povećanja intenziteta krvarenja (videti deo 4.4). Iako primena klopidogrela 75mg/dan nije modifikovala farmakokinetiku S-varfarina niti INR (International Normalised Ratio) kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji varfarinom, istovremena primena klopidogrela i varfarina povećava rizik od krvarenja zbog nezavisnih dejstava na hemostazu.

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa

Lek DuoPlavin treba oprezno primenjivati kod pacijenata koji istovremeno primaju inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (videti deo 4.4).

Heparin

U kliničkim studijama sprovedenim kod zdravih osoba, upotreba klopidogrela nije zahtevala modifikovanje doze heparina, niti je menjala dejstvo heparina na koagulaciju. Istovremena primena heparina nije uticala na klopidogrelom indukovanu inhibiciju agregacije trombocita. Farmakodinamske interakcije između leka DuoPlavin i heparina su moguće, i mogu povećati rizik od krvarenja. Stoga se istovremena upotreba ova dva leka mora sprovoditi oprezno (videti deo 4.4).

Trombolitici

Bezbednost istovremene primene klopidogrela, fibrin-specifičnih i fibrin-nespecifičnih trombolitika i heparina procenjena je kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Učestalost pojave klinički značajnog krvarenja bila je slična onoj koja je uočena pri istovremenoj primeni trombolitika, heparina i acetilsalicilne kiseline (videti deo 4.8). Bezbednost istovremene primene leka DuoPlavin i drugih trombolitika nije formalno utvrđena, pa se istovremena primena ova dva leka mora sprovoditi oprezno (videti deo 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

U kliničkoj studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena klopidogrela i naproksena dovela je do povećanja okultnog gastrointestinalnog krvarenja. Shodno tome, ne preporučuje se istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova, uključujući inhibitore Cox-2 (videti deo 4.4).

Eksperimentalni podaci upućuju na mogućnost da ibuprofen, pri istovremenoj primeni sa acetilsalicilnom kiselinom, inhibira dejstvo malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. Međutim, zbog ograničenja u pogledu ovih podataka i neizvesnosti u kontekstu ekstrapolacije *ex vivo* podataka sa kliničkim situacijama, nemoguće je izvesti čvrste zaključke u pogledu redovne upotrebe ibuprofena, dok se za povremenu upotrebu smatra da je malo verovatno da će se javiti ma kakva klinički značajna dejstva (videti deo 5.1).

Metamizol

Metamizol može da smanji dejstvo ASK na agregaciju trombocita kada se uzimaju istovremeno. Stoga, ovu kombinaciju treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju niske doze ASK za kardioprotekciju.

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)

S obzirom na to da SSRI utiču na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, potreban je oprez prilikom istovremene primene SSRI i klopidogrela.

Ostali istovremeno primenjeni lekovi

Pošto se klopidogrel metaboliše do svog aktivnog metabolita delimično putem CYP2C19, pri upotrebi lekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima može se očekivati smanjen nivo aktivnog metabolita

klopidogrela. Klinički značaj ove interakcije je nejasan. Kao meru predostrožnosti, istovremenu upotrebu lekova koji snažno ili umereno inhibiraju CYP2C19 treba izbegavati (videti deo 4.4 i deo 5.2).

Lekovi koji su snažni ili umereni inhibitori CYP2C19 uključuju na primer omeprazol i esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin i efavirenz.

Inhibitori protonske pumpe:

Omeprazol u dozi od 80mg primenjen jednom dnevno bilo istovremeno sa klopidogrelom ili sa razmakom od 12 sati u primeni ova dva leka, smanjio je izloženost aktivnom metabolitu za 45% (udarna doza) i 40% (doza održavanja). Ovo smanjenje je povezano sa redukcijom inhibicije agregacije trombocita od 39% (udarna doza) i 21% (doza održavanja). Očekuje se da esomeprazol ima iste interakcije sa klopidogrelom.

Protivurečni podaci o kliničkoj implikaciji ovih farmakokinetičkih (FK) i farmakodinamskih (FD) interakcija u smislu velikih kardiovaskularnih događaja zabeleženi su kako u opservacionim tako i u kliničkim studijama. Iz predostrožnosti, istovremenu upotreba sa omeprazolom ili esomeprazolom treba izbegavati (videti deo 4.4.)

Manje izražene redukcije izloženosti metabolitima primećene su sa pantoprazolom ili lansoprazolom.

Koncentracije aktivnog metabolite u plazmi bile su smanjene 20% (udarna doza) i 14% (doza održavanja) tokom istovremene primene sa pantoprazolom 80mg jednom dnevno. Ovo je bilo povezano sa redukcijom srednje vrednosti inhibicije agregacije trombocita za 15%, odnosno 11%. Ovi rezultati ukazuju da klopidogrel može biti primenjen istovremeno sa pantoprazolom.

Nema dokaza da ostali lekovi koji smanjuju lučenje želudačne kiseline, kao što su H2 blokatori ili antacidi, interferiraju sa antiagregacionom aktivnošću klopidogrela.

Drugi lekovi

Brojne druge kliničke studije sprovedene su sa istovremenom primenom klopidogrela i drugih lekova, kako bi se utvrdile potencijalne farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije. Pri istovremenoj primeni klopidogrela sa atenololom, nifedipinom, ili kombinacijom atenolol-nifedipin, nisu uočene klinički značajne farmakodinamske interakcije. Osim toga, na farmakodinamsku aktivnost klopidogrela nije značajnije uticala ni istovremena primena fenobarbitala ili estrogena.

Farmakokinetika digoksina ili teofilina nije se menjala pri njihovoj istovremenoj primeni sa klopidogrelom.

Antacidi nisu menjali stepen resorpcije klopidogrela.

Podaci CAPRIE studije ukazuju na to da se fenitoin i tolbutamid, koji se metabolišu pomoću CYP2C9, bezbedno mogu primenivati istovremeno sa klopidogrelom.

Lekovi koji su supstrati enzima CYP2C8: Pokazalo se da klopidogrel kod zdravih dobrovoljaca povećava izloženost repaglinidu. *In vitro* studije su pokazale da je povećanje izloženosti repaglinidu posledica inhibicije CYP2C8 od strane glukuronidnog metabolita klopidogrela. Zbog rizika od povećane koncentracije u plazmi, istovremenu primenu klopidogrela i lekova koji se primarno metabolišu putem CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) treba preduzeti sa oprezom (videti deo 4.4).

Drugi lekovi primenjeni istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK)

Prijavljene su interakcije acetilsalicilne kiseline (ASK) sa sledećim lekovima:

Urikozurici (benzbromaron, probenecid, sulfipirazon)

Neophodno je da se primenjuju oprezno, jer acetilsalicilna kiselina može inhibirati dejstvo urikozurikih lekova kompetitivnom eliminacijom mokraćne kiseline.

Metotreksat

Pošto lek DuoPlavin sadrži acetilsalicilnu kiselinu, primena metotreksata u dozama većim od 20 mg nedeljno sa lekom DuoPlavin se mora sprovoditi oprezno, jer lek DuoPlavin može da inhibira renalni klirens metotreksata, što može dovesti do pojave toksičnog dejstava na koštanu srž.

Tenofovir:

Istovremena primena tenofovir dizoproksil fumarata i NSAIL može da poveća rizik za pojavu renalne insuficijencije.

Valproinska kiselina

Istovremena primena salicilata i valproinske kiseline može da dovede do povećanja vezivanja valproinske kiseline za proteine i inhibicije metabolizma valproinske kiseline što rezultira povećanjem vrednosti ukupne i slobodne valproinske kiseline.

Vakcina protiv varičele

Preporuka je da se pacijentima ne daju salicilati u periodu od 6 meseci nakon primanja vakcine protiv varičele. Slučajevi Rey-ovog sindroma su zabeleženi kod primene salicilata tokom infekcije varičelom (videti deo 4.4).

Acetazolamid

Preporučuje se oprez pri istovremenoj primeni salicilata i acetazolamida zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze.

Ostale interakcije sa acetilsalicilnom kiselinom

Prijavljene su interakcije viših (anti-inflamatornih) doza acetilsalicilne kiseline sa sledećim lekovima: inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), fenitoinom, beta blokatorima, diureticima i oralnim hipoglikemicima.

Alkohol: Alkohol može da poveća rizik za pojavu gastrointestinalnih oštećenja ukoliko se primenjuje zajedno sa ASK.

Pacijente treba posavetovati na rizik od pojave gastrointestinalnih oštećenja i krvarenja koja je u vezi konzumiranjem alcohol tokom lečenja klopidogrelom i ASK, naročito ako je konzumacija alkohola hronična ili obilna (videti deo 4.4).

Ostale interakcije sa klopidogrelom i acetilsalicilnom kiselinom

U kliničkim ispitivanjima klopidogrela u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom u dozama održavanja manjim ili jednakim 325 mg učestvovalo je više od 30 000 pacijenata, koji su istovremeno primali različite lekove, uključujući diuretike, beta blokatore, ACE inhibitore, antagoniste kalcijuma, lekove za snižavanje holesterola, koronarne vazodilatatore, antidijabetike (uključujući insulin), antiepileptike i antagoniste GPIIb/IIIa, bez ispoljavanja klinički značajnih neželjenih interakcija.

Osim podataka o prethodno opisanim interakcijama sa određenim lekovima, nisu sprovedena posebna ispitivanja interakcija leka DuoPlavin i nekih lekova koji se najčešće primenjuju kod pacijenata sa aterotrombotskom bolešću.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pošto nema raspoloživih kliničkih podataka o izloženosti leku DuoPlavin u periodu trudnoće, ne treba ga primenjivati u toku prva dva trimestra trudnoće, osim u slučaju kada kliničko stanje trudnice zahteva terapiju sa kombinacijom klopidogrel/acetilsalicilna kiselina.

Primena leka DuoPlavin je, zbog prisustva acetilsalicilne kiseline, kontraindikovana u trećem trimestru trudnoće.

Klopidogrel:

S obzirom na to da klinički podaci o izloženosti klopidogrelu tokom trudnoće nisu dostupni, kao meru predostrožnosti poželjno je ne koristiti klopidogrel tokom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na postojanje bilo neposrednih, bilo posrednih štetnih efekata u vezi sa trudnoćom, embrionalnim/fetalnim razvojem, porođajem ili postnatalnim razvojem (videti deo 5.3).

Acetilsalicilna kiselina:

Niske doze (do 100 mg dnevno):

Na osnovu kliničkih ispitivanja čini se da je bezbedna primena doze od najviše 100 mg dnevno, za potrebe ograničene primene u akušerstvu gde je neophodan specijalistički nadzor.

Doze od 100 do 500 mg dnevno:

Nema dovoljno kliničkiog iskustava u pogledu primene doza od 100 mg dnevno do 500 mg, te saveti i preporuke za primenu doza od 500 mg i više dnevno važe i za ovaj opseg doza.

Doze od 500 mg i više dnevno:

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati neželjeno dejstvo na trudnoću i/ili razvoj embriona/fetusa. Podaci epidemioloških istraživanja ukazuju na povećanje rizika od pobačaja i srčanih malformacija i gastrošize posle primene inhibitora sinteze prostaglandina u periodu rane trudnoće. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija porastao je sa manje od 1% na približno 1,5%. Veruje se da se rizik povećava sa visinom doze i dužinom trajanja terapije. Kod životinja se pokazalo da primena inhibitora sinteze prostaglandina za posledicu ima reproduktivnu toksičnost (videti deo 5.3). Acetilsalicilna kiselina se ne sme davati do 24. nedelje amenoreje (5. meseca trudnoće), osim u slučaju kada je to stvarno neophodno. Ukoliko se acetilsalicilna kiselina primenjuje kod žene koja pokušava da zatrudni ili do 24. nedelje amenoreje (5. meseca trudnoće), doza treba da budu što niža, a dužina trajanja terapijske primene što je kraće moguća.

Od početka šestog meseca trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu da dovedu:

- kod fetusa:
 - do kardiopulmonalne toksičnosti (uz prevremeno zatvaranje ductus arteriosus-a i pulmonalnu hipertenziju);

- disfunkcije bubrega, koja može da napreduje do bubrežne insuficijencije sa oligo-hidroamniozom (smanjenom količinom plodove vode);
- kod majke i novorođenčeta, na kraju trudnoće:
 - do potencijalnog produžavanja vremena krvarenja, anti-agregacijsko dejstvo koje može da se javi čak i pri primeni vrlo malih doza;
 - do inhibicije kontrakcija materice što za posledicu ima odlaganje ili produžavanje porođaja.

Dojenje

Nije poznato da li se klopidogrel izlučuje u mleko dojilje. Studije na životinjama su pokazale ekskreciju klopidogrela u mleko. Zna se da se acetilsalicilna kiselina u ograničenim količinama izlučuje u mleko dojilje. U toku terapije lekom DuoPlavin dojenje treba prekinuti.

Plodnost

Nema podataka o uticaju leka DuoPlavin na plodnost. U ispitivanjima na životinjama klopidogrel nije modifikovao plodnost. Nije poznato da li doza ASK u leku DuoPlavin utiče na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek DuoPlavin nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašina.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Procena bezbednosti klopidogrela vršena je kod više od 42000 pacijenata uključenih u klinička ispitivanja, uključujući i preko 30000 pacijenata koji su primali klopidogrel i acetilsalicilnu kiselinu, kao i više od 9.000 pacijenata koji su terapiju primali godinu dana i duže. U nastavku teksta prikazane su klinički značajna neželjena dejstva u 4 velike studije, CAPRIE (ispitivanje poređenja klopidogrela sa acetilsalicilnom kiselinom), CURE, CLARITY i COMMIT (ispitivanja koja su poredila dejstva kombinacije klopidogrel+acetilsalicilna kiselina sa monoterapijom acetilsalicilnom kiselinom). U CAPRIE studiji, ukupni podaci za klopidogrel u dnevnoj dozi od 75 mg bili su slični podacima za acetilsalicilnu kiselinu u dnevnoj dozi od 325 mg, nezavisno od starosti, pola i rase pacijenata. Pored saznanja iz kliničkih studija, neželjena dejstva su registrovana i na osnovu spontanijih prijava.

Krvarenje je najčešće prijavljivano neželjeno dejstvo, kako u okviru kliničkih studija, tako i u periodu postmarketinškog praćenja, s tim što je u postmarketinškom periodu najčešće registrovano tokom prvog meseca terapije.

U CAPRIE studiji, kod pacijenata lečenih bilo klopidogrelom bilo ASK, ukupna učestalost pojave krvarenja bila je 9,3%. Učestalosti pojave teških krvarenja bila je slična za klopidogrel i ASK.

U CURE studiji nije zabeležena je češća pojava velikih krvarenja u grupi na klopidogrelu+ASK u periodu od 7 dana posle operacije koronarnog bajpasa kod pacijenata koji su terapiju prekinuli više od pet dana pre operacije. Kod pacijenata koji su ostali na terapiji tokom od pet dana pre bajpas operacije, stopa učestalosti događaja bila je 9,6% u grupi koja je primala klopidogrel + ASK, odnosno 6,3% u grupi na placebo + ASK.

U CLARITY studiji registrovano je ukupno povećanje učestalosti krvarenja u grupi koja je primala klopidogrel+ASK u odnosu na grupu koja je primala samo ASK. Učestalost velikih krvarenja bila je slična među grupama. To je važno za sve podgrupe pacijenata definisane prema njihovim polaznim karakteristikama i tipu fibrinolitičke ili heparinske terapije.

U COMMIT studiji ukupna učestalost velikih nemoždanih krvarenja ili moždanih krvarenja bila je niska i slična u obe grupe.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva, do kojih je došlo prilikom samostalne primene klopidogrela, samostalne primene ASK* ili kombinacije klopidogrel i ASK registrovana tokom kliničkih studija, ali i ona spontano prijavljivana, data su u donjoj tabeli. Njihova učestalost definisana je na sledeći način: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$), retko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), veoma retko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svakog organskog sistema, neželjena dejstva se navode prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa organskog sistema	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko, nepoznato *
--------------------------------	--------------	------------------	--------------	---------------------------------

Poremećaji krvi i limfnog sistema		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) (videti deo 4.4), aplastična anemija, insuficijencija koštane srži*, pancitopenija, bicitopenija*, agranulocitoza, teška trombocitopenija, stečena hemofilija A, granulocitopenija, anemija, hemolitička anemija kod pacijenata sa nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD)* (videti deo 4.4),
Kardiološki poremećaji				Kounis sindrom u kontekstu reakcije preosetljivosti na acetilsalicilnu kiselinu*
Poremećaji imunog sistema				Anafilaktički šok*, serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, reakcije ukrštene preosetljivosti na lekove iz grupe tienopiridina (kao što su tiklopidin, prasugrel) (videti deo 4.4)** pojačavanje alergijskih simptoma alergije na hranu*
Poremećaji metabolizma i ishrane				Hipoglikemija*, giht* (videti deo 4.4)
Psihijatrijski poremećaji				Halucinacije, konfuzija
Poremećaji nervnog sistema		Intrakranijalno krvarenje (u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom naročito kod starijih), glavobolja, parestezija, vrtoglavica		Poremećaji čula ukusa
Poremećaji oka		Krvarenje oka (konjunktive, retine, oka)		
Poremećaji uha i lavirinta			Vertigo	Gubitak sluha* ili tinitus*
Vaskularni poremećaji	Hematomi			Ozbiljna krvarenja, krvarenja operativnih rana, vaskulitis (uključujući Henoch-Schönlein purpuru), hipotenzija
Respiratorni,	Epistaksa			Krvarenje respiratornog

torakalni i medijastinalni poremećaji				trakta (hemoptiza, pulmonalna hemoragija), bronhospazam, intersticijalni pneumonitis, nekardiogeni edem pluća kod hronične upotrebe i u kontekstu reakcije preosetljivosti na acetilsalicilnu kiselinu*, eozinofilna pneumonija
Gastrointestinalni poremećaji	Gastrointestinalno krvarenje, dijareja, abdominalni bol, dispepsija	Ulkus želuca i duodenuma, gastritis, povraćanje, muka, opstipacija, flatulencija	Retroperitonealno krvarenje	Gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje sa fatalnim ishodom, pankreatitis, poremećaji gornjeg dela gastrointestinalnog trakta (ezofagitis, ezofagealne ulceracije, perforacije, erozivni gastritis, erozivni duodenitis; gastro-duodenalni ulkus/perforacije)*; poremećaji donjeg dela gastrointestinalnog trakta (ulceracije tankog [jejunum i ileum] i debelog [kolon i rektum] creva, kolitis i intestinalne perforacije) *, simptomi gornjeg dela gastrointestinalnog trakta*, npr. gastralgija (videti deo 4.4), ove GI reakcije povezane sa primenom ASK, mogu ali ne moraju biti povezane sa hemoragijom, i mogu se pojaviti pri primeni bilo koje doze acetilsalicilne kiseline i kod pacijenata sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnom istorijom ozbiljnih GI događaja*, kolitis (uključujući ulcerativni ili limfocitni kolitis), stomatitis, akutni pankreatitis u kontekstu reakcije preosetljivosti na acetilsalicilnu kiselinu*.
Hepatobilijarni poremećaji				Akutna insuficijencija jetre, povrede jetre, uglavnom hepatocelularne*, hepatitis, evaluacija enzima jetre*, poremećaji testova funkcije jetre, hronični hepatitis*
Poremećaji kože	Stvaranje	Raš, pruritus,		Bulozni dermatitis (toksična

i potkožnog tkiva	krvnih podliva	kožno, krvarenje (purpura)		epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP)), angioedem, lekom izazvan sindrom preosetljivosti, osip po koži sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), eritematozna ili ekfolijativna ospa, urtikarija, ekcem, lichen planus, fiksne erupcije*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke			ginekomastija	
Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva				Mišićno-skeletno krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mijalgija
Renalni i urinarni poremećaji		Hematurija		Bubrežna insuficijencija*, akutna insuficijencija bubrega (posebno kod pacijenata sa postojećim oštećenjem funkcije bubrega, dekompenzacijom srca, nefritičkim sindromom ili na istovremenoj terapiji diureticima)* glomerulonefritis, povišen nivo kreatinina u krvi
Opšti poremećaji i stanje na mestu primene	Krvarenje na mestu uboda			Groznica, edem*
Laboratorijska ispitivanja		Produženo vreme krvarenja, smanjen broj neutrofila, smanjen broj trombocita		

*Informacije zabeležene u objavljenim podacima za acetilsalicilnu kiselinu, sa učestalošću definisanom kao "nepoznato"

**Informacije povezane sa primenom klopidogrela, sa učestalošću definisanom kao "nepoznato"

Obavezan tekst na kraju odeljka:

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

Klopidogrel

Predožiranje klopidogrelom može dovesti do produžavanja vremena krvarenja i posledičnih komplikacija krvarenja. U slučaju krvarenja, savetuje se uvođenje odgovarajuće terapije.

Za farmakološko dejstvo klopidogrela antidot nije poznat. Ako je potrebna hitna korekcija produženog vremena krvarenja, transfuzija trombocita može da ukloni efekte klopidogrela.

ASK

Intoksikaciju umerenog intenziteta prate sledeći simptomi: vrtoglavica, glavobolja, tinitus, konfuzija i gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje i bol u želucu).

Teško trovanje karakteriše pojava ozbiljnih poremećaja acido-bazne ravnoteže. Inicijalna hiperventilacija dovodi do respiratorne alkaloze. Potom se javlja respiratorna acidoza kao posledica supresivnog dejstva na respiratorni centar. Javlja se i metabolička acidoza zbog prisustva salicilata. Imajući u vidu da deca, odojčad i mala deca često stižu u kasnoj fazi intoksikacije, ona su obično već dospela do faze acidoze.

Mogu se javiti i sledeći simptomi: hipertermija i perspiracija koje vode u dehidraciju, uznemirenost, konvulzije, halucinacije i hipoglikemija. Depresija nervnog sistema može dovesti do kome, kardiovaskularnog kolapsa i respiratornog zastoja. Letalna doza acetilsalicilne kiseline je 25-30 g. Koncentracije salicilata u plazmi preko 300 mg/l (1,67 mmol/L) upućuju na trovanje.

Predožiranje kombinacijom fiksnih doza ASK/klopidogrel može biti povezano sa pojačanim krvarenjem i posledičnim komplikacijama tipa krvarenja, usled farmakološke aktivnosti klopidogrela i ASK.

Nekardiogeni edem pluća se može pojaviti i kod akutnog i kod hroničnog predožiranja acetilsalicilnom kiselinom (videti deo 4.8).

Unos toksične doze zahteva hospitalizaciju. U slučaju umerene intoksikacije može se pokušati sa izazivanjem povraćanja; ukoliko se to pokaže neuspešnim, indicovana je lavaža želuca. Zatim se primenjuju aktivni ugalj (adsorbens) i natrijum sulfat (laksativ). Indikovana je alkalizacija urina (250 mmol natrijum bikarbonata u periodu od 3 sata) uz praćenje pH urina. Za teška trovanja terapija izbora je hemodijaliza. Ostale znake intoksikacije treba simptomatski lečiti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin

ATC šifra: B01AC30

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 adenzin-difosfata (ADP) za njegove P2Y₁₂ receptore na trombocitima i na taj način, preko ADP-posredovane aktivacije glikoproteina IIb/IIIa kompleksa, inhibira agregaciju trombocita. Usled ireverzibilnog vezivanja, na zahvaćene trombocite uticaj inhibicije traje čitavo vreme njihovog života u plazmi (oko 7 – 10 dana), a ponovno uspostavljanje normalne trombocitne funkcije dešava se posle vremena potrebnog za izmenu trombocita. Agregacija trombocita izazvana agonistima različitim od ADP je takođe inhibirana blokadom stimulacije agregacije oslobođenim ADP-om.

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

Farmakodinamska dejstva

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, primenom doze od 75 mg dnevno, registrovan je prosečni nivo inhibicije od 40% do 60%. Agregacija trombocita i vreme krvarenja se postepeno vraćaju na početne vrednosti, u roku od 5 dana po prekidu terapije.

Acetilsalicilna kiselina inhibira agregaciju trombocita ireverzibilnom inhibicijom prostaglandinske ciklo-oksigenaze, čime inhibira stvaranje tromboksana A₂, induktora agregacije trombocita i vazokonstrikcije. Ovo dejstvo traje koliko i životni vek trombocita.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen, istovremeno primenjen, može da inhibira dejstvo malih doza ASK na agregaciju trombocita. U jednom od ispitivanja, primena jednokratne doza od 400 mg ibuprofena, u periodu od 8 sati pre ili 30 minuta posle doze (81 mg) ASK sa trenutnim oslobađanjem, bila je praćena smanjenim dejstvom acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Međutim, nedovoljan broj ovih podataka i nesigurnosti u pogledu ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničke uslove ukazuje da je nemoguće izvoditi čvrste zaključke u odnosu na redovnu primenu ibuprofena, kao i da nije mnogo verovatno da će povremeno uzimanje ibuprofena za posledicu imati značajno kliničko dejstvo.

Klinička efikasnost i bezbednost

Bezbednost i efikasnost klopidogrela u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom ispitivana je u okviru tri dvostruko-slepe studije u kojima je učestvovalo preko 61900 pacijenata: CURE, CLARITY i COMMIT studije, koje su poredile klopidogrel kombinovan sa acetilsalicilnom kiselinom u odnosu na monoterapiju acetilsalicilnom kiselinom, obe terapije su davane u kombinaciji sa drugom standardnom terapijom.

CURE studija je uključivala 12 562 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), 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 povišene vrednosti srčanih enzima ili vrednosti troponina I ili T najmanje dvostruko veće od gornje granice normale. Pacijenti su randomizovani u grupu koja je primala klopidogrel (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 ASK (75-325 mg jednom dnevno) i drugom standardnom terapijom. Pacijenti su lečeni u trajanju do godinu dana. U CURE studiji 823 (6,6%) pacijenata je istovremeno dobijalo i terapiju antagonistom receptora glikoproteina IIb/IIIa. Heparini su primenjeni kod više od 90% pacijenata. Istovremena primena heparina nije značajno uticala na relativan odnos učestalosti krvarenja između grupe na klopidogrelu i grupe na placebo.

Broj pacijenata koji su imali primarni kombinovani ishod [kardiovaskularna (CV) smrt, infarkt miokarda (MI) ili moždani udar] u grupi koja je primala klopidogrel bio je 582 (9,3%) odnosno 719 (11,4%) u grupi koja je primala placebo, što predstavlja smanjenje relativnog rizika od 20% (95% CI 10%-28%; p=0,00009) u grupi na klopidogrelu (17% RRR kod konzervativno lečenih pacijenata, 29% RRR za pacijente podvrgnute perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA), sa ili bez ugradnje stenta, a 10% RRR kad je pacijentima urađen koronarni arterijski bajpas). Novi kardiovaskularni događaji su prevenirani sa smanjenjem relativnog rizika od 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2), tokom studijskih perioda od 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, odnosno 9-12 meseci. Tako se, korisni efekat, u grupi lečenoj kombinacijom klopidogrela sa ASK, nije povećavao posle 3. meseca terapije, dok je rizik za krvarenje ostao (videti deo 4.4).

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

Broj pacijenata kod kojih se javio drugi primarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktarna ishemija) bio je 1035 (16,5%) u grupi lečenoj klopidogrelom, odnosno 1.187 (18,8%) u grupi lečenoj placebo, što predstavlja redukciju relativnog rizika za 14% (95% CI 6%-21%, p=0,00005) u grupi koja je dobijala klopidogrel. Korist od primene klopidogrela potiče uglavnom od značajnog smanjenja učestalosti javljanja infarkta miokarda [287 (4,6%) u grupi lečenoj klopidogrelom, odnosno 363 (5,8%) u grupi koja je dobijala 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, kod 2 172 pacijenata (17% svih pacijenata uključenih u CURE studiju) kod kojih je postavljan stent (Stent-CURE),

podaci post-hoc analize su pokazali da je klopidogrel po pitanju pojave koprimarynog krajnjeg ishoda (CV smrt, infarkt miokarda, moždani udar) u poređenju sa placebo pokazao znatno smanjenje relativnog rizika (RRR) od 26,2%. Isto tako, kod pojave drugog ko-primarnog krajnjeg ishoda (CV 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.

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

CLARITY studija je uključila 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 dobijali klopidogrel (udarna doza od 300 mg, a potom 75 mg/dan, n=1 752) ili placebo (n=1 793); oba u kombinaciji sa ASA (udarna doza od 150 do 325 mg, a potom 75 do 162 mg/dan), fibrinolitičkim agensom, i po potrebi, heparinom. Pacijenti su praćeni tokom 30 dana. Primarna 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 (CI 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.

COMMIT studija, sa 2x2 faktorijelnim dizajnom, obuhvatila je 45 852 pacijenta koji su se javili unutar 24 sata od pojave simptoma koji upućuju na infarkt miokarda sa što je podržano poremećajima na EKG nalazu (tj. ST-elevacija, ST-depresija ili blok leve grane). Pacijenti su dobijali klopidogrel (75 mg dnevno, n= 22 961) ili placebo (n=2 891) u kombinaciji sa ASK (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 ponavnog infarkta, moždanog udara ili smrti, za 9% ($p=0,002$), što predstavlja apsolutnu redukciju od 0,5%, odnosno 0,9%. Ovaj korisno dejstvo se javilo kod pacijenata svih starosnih grupa, oba pola sa ili bez istovremene primene fibrinolitika, a primećeno je već nakon 24 sata.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odustala od zahteva za podnošenje rezultata ispitivanja primene leka DuoPlavin u svim podgrupama pedijatrijske populacije u terapiji koronarne ateroskleroze. Videti informacije o primeni kod dece u delu 4.2.

5.2. Farmakokinetički podaci

Klopidogrel:

Resorpcija

Posle pojedinačne i ponovljene primene oralne doze od 75 mg dnevno, klopidogrel 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 klopidogrela urinom, procenjeno je da se najmanje 50% unete doze leka resorbuje.

Distribucija

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

Biotransformacija

Klopidogrel se ekstenzivno metaboliše u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopidogrel se metaboliše pomoću dva osnovna metabolička puta: jedan posredovan esterazom koji dovodi do hidrolize leka u neaktivni derivat

karboksilne kiseline (85% cirkulišućih metabolita), a drugi put je posredovan sa više izoenzima P450. Klopidogrel se prvo metaboliše do intermedijera 2-okso-klopidogrela, koji finalno prelazi u aktivni metabolit tiolni derivat klopidogrela. Ovaj metabolički put *in vitro* je posredovan putem CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 and CYP2B6. 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 viša nakon jednokratne udarne doze od 300 mg klopidogrela, 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 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 belaca (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 crnaca i čak 14% kod Kineza. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa pacijenata.

U ukrštenoj studiji na 40 zdravih osoba, po 10 iz svake grupe CYP2C19 metabolizer (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 (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, antitagiagacioni odgovor bio je smanjen kod slabih metabolizerima sa srednjom vrednošću IPA ($5\mu M$ 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 ostalim grupama CYP2C19 metabolizera koji su primali doze 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-analizai koja je uključivala 6 studija sa 335 pacijenata lečenim 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 ($5\mu M$ ADP) samnjena 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 zapažena 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.

Insuficijencija bubrega

Nakon ponovljenih doza od 75 mg klopidogrela dnevno kod ispitanika sa ozbiljnim oboljenjem bubrega (klirens kreatinina od 5 do 15 mL/min), inhibicija agregacije trombocita indukovana pomoću ADP bila je niža (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.

Insuficijencija 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 deo Framakogenetika). U literaturi nema dovoljno podataka da bi se procenio klinički uticaj različitih CYP genotipova na klinički ishod događaja.

Acetilsalicilna kiselina (ASK):

Resorpcija

Acetilsalicilna kiselina iz leka DuoPlavin se, posle resorpcije, hidrolizuje u salicilnu kiselinu, dostižući maksimalne koncentracije salicilne kiseline u plazmi unutar 1 sata posle unosa doze, takve da se koncentracije acetilsalicilne kiseline u plazmi praktično ne detektuju 1,5-3 sata posle primene doze.

Distribucija

Acetilsalicilna kiselina se slabo vezuje za proteine plazme te je njen volumen distribucije mali (10 L). Metabolit, salicilna kiselina, vezuje se u velikoj meri za proteine plazme, ali je njeno vezivanje zavisno od koncentracije (nelinearno). Pri niskim koncentracijama (<100 mikrograma/mL), približno 90% salicilne kiseline je vezano za albumin. Salicilna kiselina se distribuira ekstenzivno u sva tkiva i telesne tečnosti, uključujući i centralni nervni sistem, mleko dojilje i tkiva fetusa.

Biotransformacija i eliminacija

Acetilsalicilna kiselina iz leka DuoPlavin se u plazmi brzo hidrolizuje u salicilnu kiselinu, a poluvreme eliminacije acetilsalicilne kiseline za doze od 75 do 100 mg iznosi 0,3 do 0,4 sata. Salicilna kiselina se uglavnom konjuguje u jetri kada se stvara salicilurična kiselina, fenolni glukuronid, acilni glukuronid i izvestan broj manje značajnih metabolita. Poluvreme eliminacije salicilne kiseline iz leka DuoPlavin u plazmi je oko 2 sata. Metabolizam salicilata ima granicu zasićenja, a klirens iz organizma u celini opada pri višim koncentracijama u serumu zbog ograničene sposobnosti jetre da stvara i saliciluričnu kiselinu i fenolni glukuronid. Toksične doze (10-20 g) mogu produžiti poluvreme eliminacije u plazmi na više od 20 sati. Pri visokim dozama acetilsalicilne kiseline, eliminacija salicilne kiseline ima kinetiku nultog reda (tj. brzina eliminacije je konstantna u odnosu na koncentraciju u plazmi), uz prividno poluvreme eliminacije od 6 ili više sati. Renalna ekskrecija aktivne supstance u neizmenjenom obliku zavisi od pH urina. Sa povećanjem pH urina preko 6,5, raste renalni klirens slobodnog salicilata, sa <5% na >80%. Posle primene terapijskih doza, približno 10% se izluči u urinu u obliku salicilne kiseline, 75% u obliku salicilurične kiseline, 10% i 5% čine fenolni, odnosno acilni glukuronidi salicilne kiseline.

Prema farmakokinetičkim i metaboličkim karakteristikama obe supstance, ne postoji mogućnost ispoljavanja klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Klopidogrel

U toku pretkliničkih ispitivanja na pacovima i pavijanima (*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 vrlo visokih doza klopidogrela uočena je slaba gastrička podnošljivost i kod pacova i kod pavijana (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 kancerogenom 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 bilo za pacove bilo za kuniće. Primenjen kod ženki pacova tokom laktacije, klopidogrel je neznatno usporio razvoj mladunaca. Specifične farmakokinetičke studije, vršene sa radioaktivno obeleženim klopidogrelom, pokazale su da se osnovno jedinjenje ili njegovi metaboliti izlučuju mlekom. Shodno tome, ne može se isključiti direktni uticaj (blaga toksičnost), kao ni indirektni uticaj (neprijatan ukus mleka) klopidogrela.

Acetilsalicilna kiselina

Ispitivanja jednokratne primene pokazuju nizak nivo toksičnosti oralne doze. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazuju da pacovi dobro podnose doze od čak 200 mg/kg na dan; psi su osetljiviji, najverovatnije zbog visoke osetljivosti pripadnika ove porodice na ulcerogena dejstva NSAIL. U primeni acetilsalicilne kiseline nisu zabeleženi slučajevi genotoksičnosti ili klastogenosti. Mada formalna ispitivanja kancerogenosti acetilsalicilne kiseline nisu sprovedena, pokazalo se da supstanca ne podstiče pojavu tumora. Podaci o reproduktivnoj toksičnosti pokazuju da, kod nekoliko vrsta laboratorijskih životinja, acetilsalicilna kiselina ispoljava teratogeno dejstvo.

Pokazalo se da primena inhibitora sinteze prostaglandina kod životinja za posledicu ima pre- i post-implantacioni gubitak i smrtnost embriona/fetusa. Osim toga, kod životinja koje su dobijale inhibitore sinteze prostaglandina u periodu organogeneze registrovano je povećanje učestalosti pojave različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

Manitol (E421)

Makrogol 6000

Celuloza, mikrokristalna

Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana

Skrob, kukuruzni

Ricinusovo ulje, hidrogenizovano

Stearinska kiselina

Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni

Omotač:

Opadry® II pink 32K24375

– Laktoza, monohidrat

– Hipromeloza (E464)

– Titan-dioksid (E171)

– Triacetin (E1518)

– Gvožđe(III) oksid, crveni(E172)

Sredstvo za poliranje:

Karnauba vosak

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister koji sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera (ukupno 28 film tablet) i Uputstvo za lek.

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

Neupotrebljeni lek ili otpadni materijal uklanja se u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD

Španskih boraca 3/VI, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00551-16-001

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

Datum prve dozvole: 25.05.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.12.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2016.