

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Antiagrex[®], 75 mg, film tablete

INN: klopidogrel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrel-hidrogensulfata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, bezvodna.

Jedna tableta sadrži 78,13 mg laktoze, bezvodne.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne, film tablete ružičaste boje sa utisnutom oznakom "I" na jednoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sekundarna prevencija aterotrombotskih događaja

Klopidogrel je indikovano kod:

- odraslih pacijenata koji su pretrpeli infarkt miokarda (u rasponu od nekoliko dana do najviše 35 dana posle), ishemijski moždani udar (u rasponu od 7 dana do najviše 6 meseci) 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 medikamentozno lečenih pacijenata pogodnih za lečenje trombolitičkom terapijom.

Prevencija aterotrombotskih i tromboembolijskih događaja u atrijalnoj fibrilaciji

Kod odraslih pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom (AF) koji imaju najmanje jedan faktor rizika za nastanak vaskularnih događaja, koji nisu podobni za terapiju antagonistima vitamina K (AVK) i koji imaju mali rizik za nastanak krvarenja, klopidogrel je indikovano u kombinaciji sa ASK, za prevenciju aterotrombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući i moždani udar.

Za dodatne informacije videti odeljak 5.1.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

- Odrasli i stariji pacijenti

Klopidogrel se daje kao pojedinačna dnevna doza od 75 mg, uz obrok ili nezavisno od njega.

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q zupca): terapiju klopidogrelom treba inicijalno započeti pojedinačnom udarnom dozom od 300 mg i nastaviti sa pojedinačnom 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 klopidogrelom treba započeti udarnom dozom od 300 mg u kombinaciji sa ASK, sa ili bez trombolitičke terapije i nastaviti sa pojedinačnom dnevnom dozom od 75 mg. Kod pacijenata starijih od 75 godina, terapiju klopidogrelom 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 klopidogrela i ASK, u trajanju dužem od četiri nedelje, pod ovim okolnostima nisu ispitivani (videti odeljak 5.1).

Kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom, klopidogrel treba primeniti u pojedinačnoj dnevnoj dozi od 75 mg. Terapiju ASK (75-100 mg dnevno) treba započeti i nastaviti u kombinaciji sa klopidogrelom (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 sa 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

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Aktivna patološka krvarenja, kao što je peptički ulkus ili intrakranijalna krvarenja.

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 dejstava, bez odlaganja se mora uraditi krvna slika (iskontrolisati broj krvnih ćelija) i/ili preduzeti druga odgovarajuća ispitivanja (videti odeljak 4.8). Kao i kod drugih antitrombotičnih lekova, i klopido­grel se mora oprezno primenjivati kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom od pojačanog krvarenja zbog traume, hirurške intervencije ili drugih patoloških stanja, kao i kod pacijenata koji u terapiji dobijaju acetilsalicilnu kiselinu, heparin, inhibitore glikoproteina IIb/IIIa ili nesteroidne antiin­flamatorne lekove, uključujući COX-2 inhibitore ili selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili druge lekove povezane sa rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (videti odeljak 4.5). Treba pažljivo pratiti pojavu bilo kakvih znakova krvarenja kod ovih pacijenata, uključujući okultna krvarenja, a naročito tokom prve nedelje primene leka i/ili posle invazivne kardiološke intervencije ili operacije. Ne preporučuje se istovremena primena klopido­grela i oralnih antikoagulan­sa jer može doći do povećanja intenziteta krvarenja (videti odeljak 4.5).

Ukoliko je kod pacijenta planirana elektivna hirurška intervencija, a antitrombotični efekat privremeno nije poželjan, upotrebu klopido­grela treba prekinuti 7 dana pre intervencije. Pre planiranja bilo koje hirurške intervencije i pre nego što uzmu bilo koji novi lek, pacijenti treba da obaveste svog lekara ili stomatologa da uzimaju klopido­grel. Klopido­grel produžava vreme krvarenja i mora se oprezno primenjivati kod pacijenata sa lezijama koje su sklonije krvarenju (posebno gastrointestinalnim i intraokularnim).

Pacijente koji uzimaju klopido­grel (sam ili u kombinaciji sa ASK), treba upoznati da je potrebno duže vreme za zaustavljanje krvarenja, nego što je uobičajeno, i da o svakom neočekivanom krvarenju (u pogledu mesta ili trajanja) obaveste svog lekara.

Trombotička trombocitopenijska purpura (TTP)

Trombotična trombocitopenijska purpura (TTP) je retko registrovana kod pacijenata koji se leče klopido­grelom, ponekad posle vrlo kratke primene. Karakteriše se trombocitopenijom i mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom, koje su prećene neurološkim smetnjama, disfunkcijom bubrega ili povišenom telesnom temperaturom. TTP je potencijalno fatalno oboljenje i zahteva hitne mere lečenja, uključujući plazmaferezu.

Stečena hemofilija

Pri primeni klopido­grela je zabeležena pojava stečene hemofilije. U slučajevima kada je potvrđeno izolovano produženje aktiviranog parcijalnog trombotoplastinskog vremena (engl. activated Partial Thromboplastin Time, aPTT), sa krvarenjem ili bez njega, treba uzeti u obzir mogućnost stečene hemofilije. Pacijente sa potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije moraju da prate i leče lekari specijalisti, a primena klopido­grela se mora obustaviti.

Nedavni ishemijski moždani udar

Zbog nedostatka podataka, ne preporučuje se upotreba klopido­grela u prvih 7 dana nakon akutnog ishemijskog moždanog udara.

Citohrom P450 2C19 (CYP 2C19)

Farmakogenetika: Kod pacijenata koji metabolišu lekove preko izoenzima CYP2C19 (engl. *poor CYP2C19 metabolisers*), primena klopido­grela u preporučenoj dozi daje manje aktivnih metabolita i ispoljava slabiji efekat na funkciju trombocita. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa pacijenta.

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 ovih interakcija nije razjašnjen. Kao mera opreza, ne preporučuje se istovremena primena klopido­grela sa lekovima koji su jaki ili umereni inhibitori enzima CYP2C19 (videti odeljak 4.5 za listu CYP2C19 inhibitora, videti takođe odeljak 5.2).

Supstrati CYP2C8

Potreban je oprez kod pacijenata koji se istovremeno leče klopido­grelom i lekovima koji su supstrati CYP2C8 (videti odeljak 4.5).

Ukrštena preosetljivost sa tienopiridinima

Pacijente treba ispitati radi postojanja preosetljivosti na tienopiridine (kao što su klopidogrel, tiklopidin, prasugrel), s obzirom da je zabeležena ukrštena reakcija sa tienopiridinima (videti odeljak 4.8). Tienopiridini mogu dovesti do pojave umerenih do teških alergijskih reakcija kao što su osip, angioedem ili hematološke ukrštene reakcije, kao što su trombocitopenija i neutropenija. Kod pacijenata koji su ranije imali reakcije preosetljivosti i/ili hematološke reakcije na jedan od tienopiridina može biti povećan rizik od razvoja iste te ili neke druge reakcije na ostale tienopiridine. Savetuje se praćenje znakova preosetljivosti kod pacijenata sa poznatom alergijom na tienopiridine.

Oštećenje funkcije bubrega

Iskustvo sa primenom klopidogrela kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega je ograničeno. Zbog toga se kod ovih pacijenata klopidogrel mora primenjivati sa oprezom (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre, a koji su skloni krvarenju, iskustvo sa primenom klopidogrela je ograničeno. Zato se kod ovih pacijenata klopidogrel mora davati sa oprezom (videti odeljak 4.2).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Antiagrex sadrži pomoćnu supstancu laktozu, bezvodna. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi povezani sa rizikom od krvarenja: Povećan je rizik od krvarenja zbog mogućeg aditivnog dejstva. Potreban je oprez pri istovremenoj primeni sa lekovima povezanim sa rizikom od krvarenja (videti odeljak 4.4).

Oralni antikoagulansi: istovremena primena klopidogrela i oralnih antikoagulanasa se ne preporučuje jer može doći do povećanja intenziteta krvarenja (videti odeljak 4.4). Iako primena klopidogrela u dozi od 75 mg/dan ne utiče na farmakokinetiku S-varfarina, niti menja vrednost Internacionalni Normalizovani Odnos (INR) kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji varfarinom, istovremena primena klopidogrela sa varfarinom povećava rizik od pojave krvarenja zbog nezavisnih dejstava na hemostazu.

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa: klopidogrel treba davati sa oprezom pacijenatima koji istovremeno primaju inhibitore glikoproteinskih IIb/IIIa receptora (videti odeljak 4.4).

Acetilsalicilna kiselina (ASK): ASK nije uticala na klopidogrelom posredovanu inhibiciju ADP– indukovane agregacije trombocita, dok je klopidogrel pojačavao dejstvo ASK na kolagenom indukovanu agregaciju trombocita. Ipak, istovremena primena 500 mg ASK, dva puta dnevno, tokom jednog dana, nije značajno produžila vreme krvarenja indukovano uzimanjem klopidogrela. Moguća je farmakodinamska interakcija između klopidogrela i acetilsalicilne kiseline, koja može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga se preporučuje oprez pri istovremenoj upotrebi ova dva leka (videti odeljak 4.4). Ipak, klopidogrel i ASK su istovremeno primenjivani čak i do godinu dana (videti odeljak 5.1).

Heparin: U kliničkoj studiji sprovedenoj kod zdravih ispitanika, upotreba klopidogrela nije zahtevala modifikovanje doze heparina, niti je menjala dejstvo heparina na koagulaciju. Istovremena primena heparina nije uticala na inhibiciju agregacije trombocita, indukovanu klopidogrelom. Moguća je farmakodinamska interakcija između klopidogrela i heparina, koja može povećati rizik od krvarenja. Zato se istovremena upotreba ova dva leka mora sprovoditi veoma oprezno (videti odeljak 4.4).

Trombolitici: procena bezbednosti istovremene primene klopidogrela, fibrin-specifičnih i fibrin-nespecifičnih trombolitika i heparina obavljena je kod pacijenata sa akutnim infarktomiokarda. Učestalost pojave klinički značajnog krvarenja bila je slična onoj koja je uočena pri istovremenoj primeni trombolitika i heparina sa acetilsalicilnom kiselinom (videti odeljak 4.8).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL): u kliničkoj studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena klopidogrela i naproksena dovela je do povećanja okultnog gastrointestinalnog krvarenja. Zbog nepostojanja studija interakcija sa ostalim NSAIL, za sada nije jasno da li povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja postoji kod svih NSAIL. Shodno tome, neophodan je oprez pri istovremenoj primeni klopidogrela i lekova iz grupe NSAIL, uključujući i COX-2 inhibitore (videti odeljak 4.4).

SSRI: S obzirom da SSRI utiču na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, istovremenu primenu SSRI i klopidogrela treba sprovoditi sa oprezom.

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, a samim tim i smanjena klinička efikasnost leka. Klinički značaj ovih interakcija je nejasan. Kao meru predostrožnosti, istovremenu upotrebu lekova koji su snažni ili umereni CYP2C19 inhibitori treba izbegavati (videti odeljak 4.4 i odeljak 5.2).

Lekovi koji inhibiraju CYP2C19 uključuju omeprazol i esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin i efavirenza.

Inhibitori protonske pumpe (IPP):

Omeprazol primenjen u dozi od 80 mg dnevno, ili primenjen istovremeno s klopidogrelom ili s razmakom od 12 sati između primene dva leka, smanjio je izloženost aktivnom metabolitu klopidogrela za 45% (udarna doza) i 40% (doza održavanja). Smanjenje je bilo povezano s oslabljenom inhibicijom agregacije trombocita od 39% (udarna doza) i 21% (doza održavanja). Eesomeprazol bi verovatno dao iste interakcije sa klopidogrelom.

Protivrečni podaci o kliničkom značaju ovih farmakokinetičkih (FK)/farmakodinamskih (FD) interakcija u smislu značajnih kardiovaskularnih događaja zabeleženi su kako u opservacionim tako i u kliničkim studijama. Iz predostrožnosti, istovremenu upotrebu sa omeprazolom ili esomeprazolom bi trebalo izbegavati (videti odeljak 4.4).

Manje izraženo smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela zabeleženo je kod pantoprazola i lansoprazola.

Koncentracija aktivnog metabolita u plazmi bila je smanjena za 20% (udarna doza) i 14% (doza održavanja) tokom istovremene terapije pantoprazolom u dozi od 80 mg jednom dnevno. To je bilo povezano sa smanjenjem prosečne vrednosti inhibicije agregacije trombocita od 15% odnosno 11%. Ovi rezultati upućuju na to da se klopidogrel može primenjivati istovremeno s pantoprazolom.

Nema dokaza da ostali lekovi koji regulišu gastrični aciditet, kao što su H₂ blokatori ili antacidi, utiču na antitrombocitnu aktivnost klopidogrela.

Ostali 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 uticali na stepen resorpcije klopidogrela.

Podaci CAPRIE studije ukazuju na to da se fenitoin i tolbutamid, koje metaboliše CYP2C9, bezbedno mogu primenjivati istovremeno sa klopidogrelom.

Lekovi koji su supstrati CYP2C8: Pokazalo se da klopidogrel povećava izloženost repaglinidu kod zdravih dobrovoljaca. *In vitro* ispitivanja su pokazala da je povećanje izloženosti repaglinidu uzrokovano

inhibicijom CYP2C8 putem metabolita, klopidogrel glukuronida. Zbog rizika od povećanja koncentracije u plazmi, potreban je oprez pri istovremenoj primeni klopidogrela i lekova koji se primarno metabolišu putem CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) (videti odeljak 4.4).

Osim gore navedenih podataka o specifičnim interakcijama sa lekovima, nisu sprovedene studije interakcije klopidogrela sa nekim drugim lekovima, koji se obično koriste kod pacijenata sa aterosklerotičkom bolešću, nisu vršene. Međutim, pacijenti uključeni u kliničke studije sa klopidogrelom, istovremeno su primali čitav niz različitih lekova, uključujući diuretike, beta blokatore, ACE inhibitore, antagoniste kalcijuma, lekove za snižavanje vrednosti holesterola, koronarne vazodilatatore, antidiabetike (uključujući insulin), antiepileptike i antagoniste glikoproteina IIb/IIIa, bez dokaza o klinički značajnim neželjenim interakcijama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni klopidogrela kod trudnica ograničeni. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primena leka Antiagrex tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se klopidogrel izlučuje majčino mleko. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se klopidogrel izlučuje u mleko. Kao meru predostrožnosti, dojenje bi trebalo prekinuti za vreme terapije lekom Antiagrex.

Plodnost

U studijama na životinjama klopidogrel nije pokazao uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Klopidogrel nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Procena bezbednosti klopidogrela vršena je kod više od 44000 pacijenata, uključujući i više od 12000 pacijenata koji su terapiju primali godinu dana i duže. U CAPRIE studiji, uopšteno, podnošljivost klopidogrela u dnevnoj dozi od 75 mg bila je slična podnošljivosti ASK u dnevnoj dozi od 325 mg, nezavisno od starosti, pola i rase pacijenata. U daljem tekstu opisana su klinički značajna neželjena dejstva zabeležena u studijama CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A. Pored iskustava iz kliničkih studija, neželjena dejstva su registrovana i na osnovu spontanog prijavljivanja. Krvarenje je najčešće prijavljivano neželjeno dejstvo, kako u okviru kliničkih studija, tako i u postmarketinškom periodu, s tim što je u postmarketinškom periodu najčešće zabeleženo tokom prvog meseca terapije.

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

U CURE studiji, nije bilo povećanja učestalosti velikih krvarenja sa klopidogrelom i ASK u periodu od 7 dana posle operacije koronarnog bajpasa među pacijentima koji su terapiju prekinuli više od 5 dana pre operacije. Kod pacijenata koji su na terapiji ostali u periodu od 5 dana pre operacije bajpasa, učestalost događaja je iznosila 9,6% za kombinaciju klopidogrel uz ASK, odnosno 6,3% za placebo uz ASK.

U studiji CLARITY, ukupna incidenca krvarenja bila je veća u grupi sa klopidogrelom uz ASK naspram grupe sa placebo uz 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 mala i slična u obe grupe.

U ACTIVE-A studiji, učestalost pojave velikih krvarenja je bila veća u grupi koja je koristila klopidogrel uz ASK u odnosu na grupu koja je koristila placebo uz ASK (6,7% prema 4,3%). Velika krvarenja su kod obe grupe bila uglavnom ekstrakranijskog porekla (5,3% u klopidogrel uz ASK grupi; 3,5% u placebo uz ASK grupi), uglavnom iz gastrointestinalnog trakta (3,5% prema 1,8%). Bila je povećana učestalost pojave intrakranijskog krvarenja u grupi koja je koristila klopidogrel uz ASK u odnosu na grupu koja je koristila placebo uz ASK (1,4% prema 0,8%). Nije bilo statistički značajnih razlika u poređenju učestalosti fatalnog krvarenja (1,1% u klopidogrel uz ASK grupi i 0,7% u placebo uz ASK grupi) i hemoragijskog moždanog udara (0,8% prema 0,6%) između grupa.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva, koja su se javila i tokom kliničkih studija, ali i ona spontano prijavljivana, navedena su u sledećoj tabeli. Njihova učestalost definisana je na sledeći način: često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno $\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$). U okviru svakog organskog sistema, neželjena dejstva se navode prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko
<i>Poremećaj krvi i limfnog sistema</i>		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotička trombocitopenijska purpura (TTP) (videti odeljak 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, stečena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
<i>Kardiološki poremećaji</i>				Kounisov sindrom (alergijska vazospastična angina/alergijski infarkt miokarda) u kontekstu reakcije preosetljivosti na klopidogrel*
<i>Poremećaj imunskog sistema</i>				serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, ukrštena preosetljivost na tienopiridine (kao što su tiklopidin, prasugrel) (videti odeljak 4.4)*, autoimuni insulinski sindrom koji može dovesti do teške hipoglikemije,

				naročito kod pacijenata sa podtipom HLA DRA4 (češći u japanskoj populaciji)*
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>				halucinacije, konfuzija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		intrakranijalno krvarenje (u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom), glavobolja, parestezija, ošamućenost		poremećaji čula ukusa, ageuzija
<i>Poremećaji oka</i>		krvarenje oka (konjunktivalno, okularno, retinalno)		
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			vertoglavica	
<i>Vaskularni poremećaji</i>	hematom			ozbiljna hemoragija, hemoragija operativne rane, vaskulitis, hipotenzija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	epistaksa			krvarenje respiratornog trakta (hemoptiza – iskašljavanje krvi, pulmonalna hemoragija), bronhospazam, intersticijalni pneumonitis, eozinofilna pneumonija
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	gastrointestinalna hemoragija dijareja, bol u abdomenu, dispepsija	ulkus na želucu i dvanaestopalačnom crevu, gastritis, povraćanje, mučnina, opstipacija, nadimanje	retroperitonealna hemoragija	gastrointestinalna i retroperitonealna hemoragija sa fatalnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis), stomatitis
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>				akutna insuficijencija jetre, hepatitis, poremećaji testova funkcije jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	stvaranje podliva (modrice)	osip, pruritus, krvarenje kože (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, multiformni eritem),

				akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), angioedem, lekovima uzrokovan hipersenzitivni sindrom, osip sa eozinofilijom sa sistemskim simptomima (engl. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), eritematozni ili eksfolijativni osip, urtikarija, ekcem, <i>lichen planus</i>
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			ginekomastija	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>				mišićno-skeletno krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mijalgija
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		hematurija		glomerulonefritis, povećana vrednosti kreatinina u krvi
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	krvarenje na mestu primene			povišena telesna temperatura
Ispitivanja		produženo vreme krvarenja, smanjen broj neutrofila, smanjen broj trombocita		

*Informacije o klopidogrelu sa učestalošću pojave definisanom kao „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

Predeziranje 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 otkloni 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 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 indukovana 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.

Farmakodinamski efekti

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 (engl. *steady state*) između 3. i 7. dana. U stanju dinamičke ravnoteže, primenom doze od 75 mg dnevno, registrovana je prosečna vrednost inhibicije od 40% do 60%. Agregacija trombocita i vreme krvarenja se postepeno vraćaju na početne vrednosti, u roku od 5 dana nakon prekida terapije.

Klinička efikasnost i bezbednost

Bezbednost i efikasnost klopidogrela procenjene su kroz 5 dvostruko slepih studija koje su uključivale preko 88000 pacijenata: studija CAPRIE poredila je primenu klopidogrela i ASK, a studije CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A su poredile primenu klopidogrel sa placebo, obe terapije su davane u kombinaciji sa ASK i drugim standardnim terapijama.

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

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

Klopidogrel je, u poredenju sa ASK, 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 dobijala ASK 1020 događaja [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 klopidozola (5,8%) i ASK (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%; CI: 8,9 do 36,2), a manja (ne statistički značajno različit od efekta ASK) kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom (RRR=7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [$p=0,258$]). Kod pacijenata koji su u ispitivanje uključeni isključivo na osnovu nedavnog infarkta miokarda, klopidozol se pokazao numerički slabijim, ali se statistički nije razlikovao od ASK (RRR=-4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [$p=0,639$]). Osim toga, analiza podgrupa prema starosti upućuje na to da je korist od primene klopidozola kod pacijenata starijih od 75 godina manja od koristi kod onih starih 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

CURE studija je uključivala 12562 pacijenata 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 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 klopidozol (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 klopidozolu i grupe na placebo.

Broj pacijenata koji su imali primarni kombinovani ishod [kardiovaskularna (KV) smrt, infarkt miokarda (IM) ili moždani udar] u grupi koja je primala klopidozol 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 klopidozolu (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, koristan efekat, u grupi lečenoj kombinacijom klopidozola sa ASK, nije povećavao posle 3. meseca terapije, dok je rizik za krvarenje ostao (videti odeljak 4.4).

Upotreba klopidozola 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 klopidozolom, odnosno 1187 (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 klopidozol. Korist od primene klopidozola potiče uglavnom od značajnog smanjenja učestalosti javljanja infarkta miokarda [287 (4,6%) u grupi lečenoj klopidozolom, 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 2172 pacijenata (17% svih pacijenata uključenih u CURE studiju) kod kojih je postavljan stent (Stent-CURE), podaci post-hoc analize su pokazali da je klopidozol po pitanju pojave koprimarynog krajnjeg ishoda (KV 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 (KV smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktarna ishemija) klopidozol 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 dugoročno primenjenih lekova (kao što su heparini/niskomolekularni heparini, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, 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.

CLARITY studija je uključila 3491 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=1752) ili placebo (N=1793); oba u kombinaciji sa ASK (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. Primarni parametar praćenja ishoda 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 parametar praćenja ishoda 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 parametar praćenja ishoda 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.

U 2x2 faktorijalno dizajniranoj COMMIT studiji bilo je uključeno 45852 pacijenata koji su u zadnjih 24 sata imali početak simptoma infarkta miokarda podržano sa EKG poremećajima (tj. ST-elevacija, ST-depresija ili blok leve grane). Pacijenti su dobijali klopidogrel (75 mg dnevno, N= 22961) ili placebo (N=22891) u kombinaciji sa ASK (162 mg dnevno), tokom 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Primarni krajnji parametar praćenja ishoda 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%. Ovo korisno dejstvo se javilo kod pacijenata svih starosnih grupa, oba pola sa ili bez istovremene primene fibrinolitika, a primećeno je već nakon 24 sata.

De-eskalacija P2Y₁₂ inhibitora (prelazak sa potentnijeg na slabiji P2Y₁₂ inhibitor) kod akutnog koronarnog sindroma

Prelazak sa potentnijeg inhibitora P2Y₁₂ receptora na klopidogrel u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom nakon akutne faze akutnog koronarnog sindroma ispitan je u dva randomizovana ispitivanja sponzorisana od strane ispitivača (enlg. *Investigator-sponsored studies*, ISS) TOPIC i TROPICAL- ACS, sa podacima o kliničkim ishodima.

Klinička korist koju su u pivotalnim ispitivanjima pokazali potentniji inhibitori P2Y₁₂, tikagrelor i prasugrel, povezana je sa značajnim smanjenjem rekurentnih ishemijskih događaja (uključujući akutnu i subakutnu trombozu stenta, infarkt miokarda i hitnu revaskularizaciju). Iako je korist sa obzirom na ishemijsku bila konzistentna tokom prve godine lečenja, veće smanjenje u pogledu ponovne pojave ishemijske nakon akutnog koronarnog sindroma uočeno je tokom prvih dana nakon započinjanja lečenja. Međutim, *post-hoc* analize pokazale su statistički značajno povećanje rizika od krvarenja kod potentnijih inhibitora P2Y₁₂, koji se javlja pretežno tokom faze održavanja, nakon prvog meseca od pojave akutnog koronarnog sindroma. TOPIC i TROPICAL-ACS dizajnirane su da ispituju kako smanjiti događaje krvarenja, a istovremeno zadržati delotvornost leka.

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

Ovo randomizovano, otvoreno ispitivanje uključivalo je pacijente sa akutnim koronarnim sindromom u kojih je bila potrebna perkutana koronarna intervencija. Pacijentima koji su primali acetilsalicilnu kiselinu i potentniji blokator P2Y₁₂ i koji nisu imali neželjene događaje prvih mesec dana dodeljen je ili prelazak na fiksnu dozu acetilsalicilne kiseline i klopidogrela (de-eskalirana dvojna antitrombocitna terapija – engl. *Dual Antiplatelet Therapy*, DAPT) ili nastavak postojećeg režima lečenja (nepromenjen DAPT).

Ukupno je ispitano 645 od 646 pacijenata sa infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI), infarktom miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) i nestabilnom anginom (smanjeni DAPT (N=322); nepromijenjen DAPT (N=323)). Praćenje u period od godinu dana sprovedeno je kod 316 pacijenata (98,1%) u grupi sa de-eskaliranim DAPT-om i 318 pacijenata (98,5%) u grupi sa nepromenjenim DAPT-om. Medijana praćenja u obe grupe je bila 359 dana. Karakteristike ispitivane kohorte bile su slične u obe grupe.

Primarni parametar praćenja ishoda, koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, moždanog udara, hitne revaskularizacije i BARC (engl. *Bleeding Academic Research Consortium*, BARC) 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. Ova statistički značajna razlika uglavnom je posledica manjeg broja događaja krvarenja, bez prijavljene razlike u ishemijskim merama ishoda ($p=0,36$), dok se BARC stepen krvarenja ≥ 2 javljao ređe u grupi sa de-eskaliranim DAPT-om (4,0%) u odnosu na 14,9% u grupi sa nepromenjenim DAPT-om ($p < 0,01$). Događaji krvarenja definisani kao svi BARC stepeni krvarenja dogodili su se kod 30 pacijenata (9,3%) u grupi sa de-eskaliranim DAPT-om i 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 2610 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom s pozitivnim biomarkerima bilo je uključeno u randomizovano, otvoreno ispitivanje nakon uspešne perkutane koronarne intervencije. Pacijenti su bili randomizirani tako da primaju prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-14) (N=1309) ili prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-7) nakon čega su prebačeni na de-eskaliranu terapiju - klopidogrelom u dozi od 75 mg/dan (dan 8-14) (N=1309) u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (< 100 mg/dan). Ispitivanje funkcije trombocita je sprovedeno 14. dana. Pacijenti koji su primali samo prasugrel nastavili su da primaju 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 bio ≥ 46 jedinica, pacijenti su vraćeni na lečenje prasugrelom u dozi od 5 ili 10 mg/dan još 11,5 meseci. Ako je HPR bio < 46 jedinica pacijenti su nastavili lečenje klopidogrelom u dozi od 75 mg/dan još 11,5 meseci. Dakle, u grupi sa de-eskalacijom vođenoj na osnovu vrednosti HPR-a, pacijenti su primali ili prasugrel (40%) ili klopidogrel (60%). Svi pacijenti su nastavili da primaju acetilsalicilnu kiselinu i bili su praćeni godinu dana.

Primarni parametar praćenja ishoda (kominovana incidenca kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara i BARC stepen krvarenja ≥ 2 u 12 meseci) je ostvaren i pokazana je neinferiornost. 95 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 rezultirala povećanjem u kombinovanom riziku od ishemijskih događaja (2,5 % u grupi sa vođenom de-eskalacijom u odnosu na 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 stepen krvarenja od 1 do 5) bila je 9% (114 događaja) u grupi sa vođenom de-eskalacijom u odnosu na 11% (137 događaja) u kontrolnoj grupi ($p=0,14$).

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 lečenje zajedno sa antagonistima vitamina K efikasnije od klopidogrela i ASK.

ACTIVE-A studija (N=7554) je bila multicentrična, randomizovana, duplo slepa, placebo kontrolisana studija koja je poredila klopidogrel 75mg/dan uz ASK (N=3772) i placebo uz ASK (N=3782). Preporučena doza ASK 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 od 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 ishemijski napad (engl. *transient ischaemic attack*, TIA) ili embolus 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 uz ASK i 924 (24,4%) u grupi placebo uz ASK (redukcija relativnog rizika od 11,1%; 95% CI od 2,4% do 19,1%; $p=0,013$) primarno zbog velikog smanjenja incidence moždanih udara. Moždani udar se pojavio kod 296 (7,8%) pacijenata koji su lečeni klopidogrelom 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), procenjivano je dejstvo klopidogrela 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 klopidogrel primenjivali u dozi od 75 mg dnevno.

U randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji (CLARINET), 906 pedijatrijskih pacijenata (novorođenčad i odojčad) sa cijanoznom kongenitalnom bolešću srca, ublaženom sistemsko-pulmonarnim arterijskim šantom, podeljeno je nasumično u dve paralelne grupe, od kojih je jedna primala klopidogrel 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 ASK (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 klopidogrel i 90 [20,5%] za placebo grupu) (videti odeljak 4.2). Najčešće prijavljivano neželjeno dejstvo bilo je krvarenje i u grupi na placebo i na klopidogrelu; 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 klopidogrel 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 klopidogrela. U ispitivanju relativne bioraspoloživosti leka kod odraslih, konstituisani rastvor klopidogrela 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, 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 plazme (98%, odnosno 94%). U *in vitro* uslovima vezivanje je nezasićeno u širokom opsegu koncentracija.

Biotransformacija

Klopidogrel se intenzivno 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 veća 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 klopidogrela. 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 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 metabolizera (ultrabrzni, 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 ultrabrzim, 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, antitragregacioni 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 metabolizeri primili dozu od 600 mg/150 mg, izloženost aktivnom metabolitu 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 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-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 ozbiljnim 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 pavijanama (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 dobijaju 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 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 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 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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

laktoza, bezvodna;
celuloza, mikrokristalna;
krospovidon;
glicerol dibehenat;
talk.

Film obloga:

Opadry II 85G34669 Pink (sastav: polivinil alkohol; talk; titan-dioksid (E 171); makrogol 3350; lecitin (E 322); gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172)).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 (tri) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister sa 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 7 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

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD, Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

Broj prve dozvole: 1561/2008/12

Broj obnove dozvole: 515-01-01557-18-001

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

Datum prve dozvole: 06.05.2008.

Datum obnove dozvole: 15.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.