

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Clopidal® 75 mg, film tablete**

INN: klopidogrel

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 75 mg klopidogrela, u obliku klopidogrel-hidogensulfata.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, roze-braon boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

#### ***Sekundarna prevencija aterotrombotskih događaja:***

Lek Clopidal je indikovao kod:

- odraslih pacijenta koji su pretrpeli infarkt miokarda (u rasponu od nekoliko dana do najviše 35 dana), ishemijski moždani udar (u vremenskom intervalu od 7. dana do najviše 6 meseci) ili koji imaju utvrđenu bolest perifernih arterija;
- odraslih pacijenta koji boluju od akutnog koronarnog sindroma:
  - akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q zubca), uključujući i pacijente podvrgnute 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 koji ispunjavaju uslove za trombolitičku terapiju.

#### ***Prevencija aterotrombotskih i tromboembolijskih događaja kod pacijenata sa aatrijalnom fibrilacijom***

Kod odraslih pacijenata sa aatrijalnom fibrilacijom (AF) koji imaju barem jedan faktor rizika za nastanak vaskularnih događaja, koji nisu prikladni za terapiju antagonistima vitamina K i koji imaju nizak rizik za nastanak krvarenja, klopidogrel je indikovao u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK) za prevenciju aterotrombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući i moždani udar.

Za više informacija pogledati odeljak 5.1.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

##### **Odrasli i stariji pacijenti**

Lek Clopigal se primenjuje u pojedinačnoj dnevnoj dozi od 75 mg, uz obrok ili nezavisno od njega.

Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom:

- Kod akutnog koronarnog sindroma bez elevacije ST segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q zubca), lečenje klopidogrelom treba započeti sa jednokratnom udarnom dozom od 300 mg, a zatim nastaviti sa 75 mg jedanput dnevno (sa ASK 75 mg do 325 mg dnevno). Budući da se visoke doze acetilsalicilne kiseline povezuju sa visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se da doza ASK ne bude veća od 100 mg. Optimalno trajanje terapije još nije formalno utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podržavaju trajanje lečenja od najviše 12 meseci, a najveći efekat zabeležen je u trećem mesecu lečenja (videti odeljak 5.1).
- Kod akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta, lečenje klopidogrelom treba započeti udarnom dozom od 300 mg u kombinaciji sa ASK, sa ili bez trombolitika i nastaviti sa pojedinačnom dnevnom dozom od 75 mg. Kod pacijenata starijih od 75 godina, lečenje klopidogrelom treba započeti bez udarne doze. Kombinovano lečenje treba započeti što je pre moguće nakon pojave simptoma i nastaviti najmanje četiri nedelje. Korist kombinacije klopidogrela sa ASK u trajanju dužem od četiri nedelje nije ispitivana u ovim okolnostima (videti odeljak 5.1).

Kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom, klopidogrel treba primeniti kao pojedinačnu dnevnu dozu od 75 mg. Terapiju acetilsalicilnom kiselinom u dozi od 75 do 100 mg treba započeti i nastaviti u kombinaciji s klopidogrelom (videti odeljak 5.1).

Ukoliko se izostavi jedna doza leka:

- ako je prošlo manje od 12 sati od vremena predviđenog za uzimanje leka, pacijent treba odmah da uzme uobičajenu dozu leka, a potom da nastavi sa uzimanjem leka prema planiranom rasporedu;
- ako je prošlo više od 12 sati, pacijent treba da uzme sledeću dozu leka u predviđeno vreme; ne treba da uzima duplu dozu leka.

### **Pedijatrijska populacija**

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

### **Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega**

Terapijska iskustva sa primenom leka kod ovih pacijenata su ograničena (videti odeljak 4.4).

### **Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre**

Terapijska iskustva sa primenom leka su ograničena kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre koji mogu imati hemoragičnu dijatezu (videti odeljak 4.4).

### **Način primene**

Oralna primena.

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;

- Aktivno patološko krvarenje kao što je krvarenje kod peptičkog ulkusa ili intrakranijalno krvarenje.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### *Krvarenje i hematološka oboljenja*

Zbog opasnosti od krvarenja i hematoloških neželjenih dejstava, potrebno je odmah proveriti krvnu sliku i/ili uraditi druge neophodne laboratorijske analize kad god se tokom lečenja jave klinički simptomi koji ukazuju na krvarenje (videti odeljak 4.8). Kao i kod drugih antitrombotičnih lekova i klopidogrel se mora oprezno primenjivati kod pacijenata koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog povreda, hirurških zahvata ili drugih patoloških stanja i kod pacijenata koji se leče acetilsalicilnom kiselinom, heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa, nesteroidnim antiinflamatornim lekovima uključujući Cox-2 inhibitore ili selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili drugim lekovima sa rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (videti odeljak 4.5). Pacijente treba pažljivo pratiti u cilju otkrivanja bilo kakvog znaka krvarenja, uključujući okultno krvarenje, naročito tokom prvih nedelja lečenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili hirurških zahvata. Ne preporučuje se istovremena primena klopidogrela i oralnih antikoagulanasa, jer može pojačati intenzitet krvarenja (videti odeljak 4.5).

Ako se pacijent podvrgava planiranom hirurškom zahvatu zbog čega antitrombotični efekat privremeno nije poželjan, primenu 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 sklone 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.

Pacijentima koji upotrebljavaju klopidogrel (kao monoterapiju ili u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom) potrebno je objasniti da im krvarenje može trajati duže nego obično i da moraju obavestiti lekara o pojavi bilo kog neuobičajenog krvarenja (u smislu neuobičajenog mesta ili trajanja krvarenja).

##### *Trombotična trombocitopenijska purpura (TTP)*

Trombotična trombocitopenijska purpura (TTP) registrovana je vrlo retko nakon primene klopidogrela, ponekad i nakon kratke izloženosti leku. Karakterišu je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija kojoj mogu biti pridruženi neurološki ispadi, bubrežni poremećaj ili groznica. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahteva hitno lečenje uključujući i plazmaferezu.

##### *Stečena hemofilija*

Nakon primene klopidogrela prijavljeni su slučajevi stečene hemofilije. Ukoliko postoji produženje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT), sa ili bez krvarenja, treba posumnjati na stečenu hemofiliju. Pacijente sa potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije treba uputiti specijalisti na dalje lečenje, i obustaviti primenu klopidogrela.

##### *Nedavni ishemijski moždani udar*

S obzirom da nema dovoljno podataka, primena klopidogrela se ne može preporučiti u toku prvih 7 dana nakon akutnog ishemijskog moždanog udara.

##### *Citohrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetika: Kod pacijenata koji sporo metabolišu lekove preko izoenzima CYP2C19 (engl. *poor CYP2C19 metabolisers*), primena klopidogrela u preporučenim dozama dovodi do stvaranja manje aktivnog metabolita i ostvarivanja slabijeg efekta na funkciju trombocita. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa pacijenta.

Budući da se klopidogrel u organizmu metaboliše do aktivnog metabolita, delimično i putem izoenzima CYP2C19, može se očekivati da će primena lekova koji inhibiraju ovaj enzim smanjiti nivo aktivnog metabolita u plazmi. 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 (listu CYP2C19 inhibitora videti u odeljku 4.5. Takođe videti odeljak 5.2.).

#### *Supstrati CYP2C8*

Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju klopidogrel i lekove koji su supstrati CYP2C8 (videti odeljak 4.5).

#### *Ukrštene reakcije među tienopiridinima*

Pacijente treba ispitati radi postojanja preosetljivosti na tienopiridine (kao što je klopidogrel, tiklopidin, prasugrel), s obzirom da je prijavljena ukrštena reakcija sa tienopiridinima (videti odeljak 4.8). Tienopiridini mogu uzrokovati umerene do teške alergijske reakcije 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*

Terapijsko iskustvo sa klopidogrelom je ograničeno kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega. Stoga se tim pacijentima klopidogrel mora davati sa oprezom (videti odeljak 4.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Ograničeno je iskustvo kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre koji bi mogli imati hemoragičnu dijatezu. Lek Clopigel se kod te grupe pacijenata mora primenjivati sa oprezom (videti odeljak 4.2).

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### **Lekovi povezani sa rizikom od krvarenja**

Postoji povećani rizik od krvarenja usled potencijalnog aditivnog efekta. Potreban je oprez pri istovremenoj primeni sa lekovima kod kojih postoji povećan rizik 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 na dan ne utiče na farmakokinetiku S-varfarina niti menja vrednosti INR kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji varfarinom, istovremena primena klopidogrela i varfarina povećava rizik od krvarenja zbog nezavisnog delovanja na hemostazu.

#### **Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa:**

Klopidogrel se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji istovremeno koriste inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (videti odeljak 4.4).

#### **Acetilsalicilna kiselina (ASK):**

ASK ne utiče na klopidogrelom posredovanu inhibiciju ADP-om indukovane agregacije trombocita, ali klopidogrel pojačava dejstvo ASK na agregaciju trombocita izazvanu kolagenom. Međutim, istovremena primena 500 mg ASK dva puta dnevno tokom jednog dana nije značajno uticala na produženje vremena krvarenja izazvano klopidogrelom. Farmakodinamska interakcija između klopidogrela i acetilsalicilne kiseline je moguća i može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je pri istovremenoj primeni potreban oprez (videti odeljak 4.4). Ipak, klopidogrel i ASK su istovremeno primenjivani u trajanju od najduže godinu dana (videti odeljak 5.1).

#### **Heparin:**

U jednoj kliničkoj studiji sprovedenoj na zdravim ispitanicima, primena klopidogrela nije iziskivala promenu doze heparina, niti je menjala efekat heparina na koagulaciju. Istovremena primena heparina nije delovala na inhibiciju agregacije trombocita uzrokovanu klopidogrelom. Farmakodinamska interakcija između klopidogrela i heparina je moguća i može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je pri istovremenoj primeni potreban oprez (videti odeljak 4.4).

#### **Trombolitici:**

Bezbednost istovremene primene klopidogrela, fibrinskih ili nefibrinskih specifičnih trombolitika i heparina procenjuje se kod pacijenta sa akutnim infarktom miokarda. 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 jednom kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima, istovremena primena klopidogrela i naproksena povećala je gastrointestinalno okultno krvarenje. Međutim, zbog nepostojanja studija koje su ispitivale interakcije sa drugim lekovima iz te grupe, za sada nije jasno da li se povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja odnosi na sve nesteroidne antiinflamatorne lekove. Stoga je potreban oprez pri istovremenoj primeni nesteroidnih antiinflamatornih lekova, uključujući Cox-2 inhibitore i klopidogrel (videti odeljak 4.4).

#### **Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI):**

Budući da SSRI utiču na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, potreban je oprez tokom istovremene primene SSRI i klopidogrela.

#### **Ostala istovremena terapija:**

Budući da se klopidogrel u organizmu metaboliše do aktivnog metabolita, delimično i putem izoenzima CYP2C19, može se očekivati da će primena lekova koji inhibiraju ovaj enzim smanjiti nivo aktivnog metabolita u plazmi. 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 odeljke 4.4 i 5.2).

U lekove koji su snažni ili umereni inhibitori izoenzima CYP2C19 spadaju omeprazol i esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin i efavirenz.

#### **Inhibitori protonske pumpe (IPP)**

Omeprazol u dozi od 80 mg jednom dnevno, primenjen bilo istovremeno sa klopidogrelom ili u razmaku od 12 sati, smanjuje nivo aktivnog metabolita za 45% (udarna doza) odnosno 40% (doza održavanja). Ovo je povezano i sa smanjenjem nivoa inhibicije agregacije trombocita za 39% (udarna doza) odnosno 21% (doza održavanja). Može se očekivati pojava slične interakcije i prilikom primene esomeprazola.

U opservacionim i kliničkim studijama su dobijeni protivrečni podaci o kliničkom značaju ove farmakokinetičke/farmakodinamske interakcije, u pogledu značajnih kardiovaskularnih događaja. Kao mera opreza, ne preporučuje se istovremena primena omeprazola/esomeprazola sa klopidogrelom (videti odeljak 4.4).

Manje izraženo smanjenje izloženosti metabolitu zabeleženo je pri primeni pantoprazola ili lansoprazola.

Pri primeni pantoprazola u dozi od 80 mg jednom dnevno zabeleženo je smanjenje koncentracije aktivnog metabolita u plazmi za 20% (udarna doza) odnosno 14% (doza održavanja). To je bilo povezano sa

smanjenja prosečne inhibicije agregacije trombocita za 15% odnosno 11%. Ovi rezultati ukazuju da se klopidogrel može primenjivati zajedno sa pantoprazolom.

Nema podataka koji bi ukazali da primena drugih lekova koji regulišu lučenje želudačne kiseline, kao što su antacidi ili H<sub>2</sub> blokatori utiče na antitrombotičnu 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 aterotrombotičkom 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 Clopigel tokom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato da li se klopidogrel izlučuje majčinim mlekom kod ljudi. Studije na životinjama su pokazale da može doći do izlučivanja majčinim mlekom. Zbog toga se, kao mera opreza, ženama koje koriste klopidogrel ne savetuje da doje decu.

### Plodnost

U studijama na životinjama nisu pokazale da klopidogrel utiče na plodnost.

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Klopidogrel uopšte nema, ili ima samo zanemarujući uticaj na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

## 4.8. Neželjena dejstva

*Sažetak bezbednosnog profila*

Bezbednost primene klopidogrela ispitana je na više od 44 000 pacijenata u kliničkim studijama, uključujući i preko 12 000 pacijenata koji su lek primali tokom jedne godine ili duže. U studiji CAPRIE, bezbednost klopidogrela u dozi 75 mg/dan bila je slična bezbednosti acetilsalicilne kiseline u dozi 325 mg/dan, bez obzira na godine, pol i rasu ispitanika. Klinički značajna neželjena dejstva zapažena u studijama CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A opisane su u daljem tekstu. Osim ovih, navedena su i spontano prijavljena neželjena dejstva.

Krvarenje je najčešće zabeleženo neželjeno dejstvo, kako u kliničkim ispitivanjima, tako i u postmarketinškom periodu, gde je najčešće prijavljivano u prvom mesecu lečenja.

U studiji CAPRIE, kod pacijenata koji su se lečili klopidogrelom ili ASK, ukupna incidenca krvarenja iznosila je 9,3 %. Incidenca teških slučajeva bila je slična kod pacijenata koji su primali klopidogrel u odnosu na ASK.

U studiji CURE, nije bilo pojava velikih krvarenja kod pacijenata koji su primali klopidogrel + ASK, u toku 7 dana nakon hirurške ugradnje koronarnog bypass-a (bajpas) kod pacijenata koji su terapiju obustavili pet ili više dana pre intervencije. Kod pacijenata koji su terapiju nastavili da primaju i unutar 5 dana do ugrađivanja bypass-a (bajpasa), učestalost neželjenog događaja iznosila je 9,6% kod pacijenata koji su primali klopidogrel + ASK, odnosno 6,3% kod pacijenata koji su primali placebo + ASK.

U studiji CLARITY, uočeno je ukupno povećanje učestalosti krvarenja u grupi pacijenata koja je primala klopidogrel + ASK, u odnosu na grupu koja je primala placebo + ASK. Učestalost velikih krvarenja bila je slična među grupama. Ovi podaci bili su u saglasnosti sa podacima dobijenim u podgrupama pacijenata definisanim prema osnovnim karakteristikama i tipu terapije fibrinolitikima ili heparinom.

U studiji COMMIT ukupna učestalost van-cerebralnih velikih krvarenja ili cerebralnih krvarenja bila je niska i slična među grupama ispitanika.

U studiji ACTIVE-A, učestalost velikih krvarenja bila je veća u grupi pacijenata koji su primali klopidogrel + ASK u odnosu na grupu placebo + ASK (6,7% vs 4,3%). Mesto velikog krvarenja je u obe grupe najčešće bilo ekstrakranijalno (5,3% u grupi klopidogrel + ASK; 3,5% u grupi placebo + ASK), i to uglavnom iz gastrointestinalnog trakta (3,5% vs 1,8%). Zabeležena je povećana učestalost intrakranijalnog krvarenja u klopidogrel + ASK grupi u odnosu na placebo + ASK grupu (1,4% vs 0,8%). Između ove dve grupe nije zapažena statistički značajna razlika u učestalosti fatalnog krvarenja (1,1% u klopidogrel + ASK; 0,7% u placebo + ASK grupi), niti u učestalosti nastanka hemoragijskog moždanog udara (0,8% vs 0,6%).

#### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim studijama kao i spontano prijavljene neželjene reakcije prikazane su u tabeli. Njihova učestalost je definisana u skladu sa sledećim pravilom: često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), veoma retko ( $< 1/10.000$ ), nepoznato (učestalost ne može biti procenjena na osnovu raspoloživih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva prikazana su prema težini i to opadajućim redosledom.

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko, nepoznato*
Poremećaji krvi i limfnog sistema		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotična trombocitopenijska purpura (TTP) (videti odeljak 4.4), aplastična anemija, pancitopenija,

				agranulocitoza, teška trombocitopenija, stečena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
Poremećaji imunskog sistema				serumska bolest, anafilaktoidna reakcija, ukrštena preosetljivost među lekovima iz grupe tienopiridina (kao što su tiklopidin, prasugrel) (videti odeljak 4.4) insulin autoimunski sindrom, koji može dovesti do teške hipoglikemije, posebno kod pacijenata sa, podtipom HLADRA4 (češći u Japanskoj populaciji) *
Psihijatrijski poremećaji				halucinacije, konfuzija
Poremećaji nervnog sistema		intrakranijalno krvarenje (u retkim slučajevima sa fatalnim ishodom), glavobolja, parestezija, vrtoglavica		poremećaj čula ukusa, ageusia
Poremećaji oka		krvarenja u oku (konjuktivalno, okularno, retinalno)		
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo	
Kardiološki poremećaji				Kunis sindrom (vazospastična alergijska angina/alergijski infarkt miokarda) u sklopu reakcije preosetljivosti na klopidogrel*
Vaskularni poremećaji	hematom			teško krvarenje, krvarenja iz hirurške rane, vaskulitis, hipotenzija
Respiratorni, torakalni i	epistaksa			krvarenja u respiratornom



medijastinalni poremećaji				traktu (hemoptizija, pulmonalna hemoragija), bronhospazam, intersticijalni pneumonitis, eozinofilna pneumonija
Gastrointestinalni poremećaji	gastrointestinalna hemoragija, dijareja, bol u stomaku, dispepsija	ulkus na želucu i dvamaestopalačno m crevu, gastritis, povraćanje, mučnina, opstipacija, nadimanje	retroperitonealna hemoragija	gastrointestinalna i retroperitonealna hemoragija sa smrtnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis), stomatitis
Hepatobilijarni poremećaji				akutna insuficijencija jetre, hepatitis, poremećaj testova funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	stvaranje podliva (modrice)	osip, pruritus, potkožno krvarenje (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens Johnson</i> sindrom, eritema multiforme, 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 ekfolijativni osip, urtikarija, ekcem, <i>lichen planus</i>
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			ginekomastija	

Poremećji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				mišićno-skeletno krvarenje (hemartroza), artritis, artralgija, mijalgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		hematurija		glomerulonefritis, povećane vrednosti kreatinina u krvi
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	krvarenje na mestu primene			Groznica
Ispitivanja		produženo vreme krvarenja, smanjen broj neutrofila, smanjen broj trombocita		

\*Podatak koji se odnosi na primenu klopidogrela sa učestalošću "nepoznato".

#### Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Predoziranje klopidogrelom može izazvati produženje vremena krvarenja i posledične komplikacije u smislu 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:** Antikoagulansi - Inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin

**ATC šifra:** B01AC04

#### *Mehanizam dejstva*

Klopidogrel je prolek, a jedan od njegovih metabolita deluje kao inhibitor agregacije trombocita. Klopidogrel se metaboliše preko CYP450 enzima prilikom čega nastaje aktivni metabolit koji inhibira agregaciju trombocita. Ovaj aktivni metabolit selektivno inhibira vezivanje adenzin-difosfata (ADP) za receptor na trombocitu (P2Y<sub>12</sub> receptor) čime posledično sprečava ADP-om posredovanu aktivaciju glikoprotein GPIIb/IIIa kompleksa i time inhibira agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezivanja za receptor, funkcija trombocita je trajno narušena (do kraja njihovog životnog veka – u proseku 7 do 10 dana), a normalizacija funkcije se postiže nakon sinteze novih trombocita. Agregacija trombocita koju uzrokuju drugi

agonisti (ne ADP) je takođe inhibirana tako što se blokira amplifikacija trombocitne aktivacije koju pokreće oslobođeni ADP.

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 dnevno uzrokuju snažnu inhibiciju ADP-om posredovane agregacije trombocita od prvog dana; dejstvo se progresivno pojačava i dostiže stanje dinamičke ravnoteže (engl. *steady state*) između trećeg i sedmog dana. U stanju dinamičke ravnoteže prosečni nivo inhibicije, sa dozom od 75 mg dnevno, iznosi između 40 % i 60 %. Agregacija trombocita i vreme krvarenja postepeno se vraćaju na početne vrednosti, obično unutar 5 dana od prekida uzimanja leka.

#### *Klinička efikasnost i bezbednost*

Efikasnost i bezbednost klopidozola procenjene su u pet dvostruko-slepih studija u koje je uključeno preko 88 000 pacijenata: studiji CAPRIE, koja je poredila delovanje klopidozola i ASK i studijama CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A koje su upoređivale delovanje klopidozola i placebo, oba u kombinaciji sa ASK i ostalom standardnom terapijom.

#### *Nedavni infarkt miokarda (MI), nedavni moždani udar ili ustanovljeno periferno arterijsko oboljenje*

Studija CAPRIE uključivala je 19185 pacijenata sa aterotrombozom koja se manifestovala nedavnim infarktom miokarda (<35 dana), nedavnim ishemijskim moždanim udarom (između 7 dana i 6 meseci) ili utvrđenom bolešću perifernih arterija (PAD). Pacijenti su randomizovani u dve grupe koje su dnevno primale 75 mg klopidozola ili 325 mg acetilsalicilne kiseline. Pacijenti su praćeni tokom perioda od 1 do 3 godine. U podgrupi pacijenata sa infarktom miokarda većina pacijenata je prvih nekoliko dana nakon akutnog infarkta miokarda primala ASK.

U poređenju sa ASK, klopidozol je značajno smanjio učestalost novih ishemijskih događaja (kombinovani ishod koji je uključivao infarkt miokarda, ishemijski moždani udar i vaskularnu smrt). U ITT analizi (od engl. *Intention to treat*) zabeleženo je 939 ishemijskih događaja u grupi koja je primala klopidozol, a 1020 u grupi koja je primala ASK (relativno smanjenje rizika (RRR) 8,7 % [95 % interval poverenja: 0,2 do 16,4];  $p = 0,045$ ) što odgovara broju od dodatnih 10 pacijenata kojima je sprečen novi ishemijski događaj na svakih 1000 pacijenata lečenih 2 godine [interval poverenja: 0 do 20]. Analiza ukupne smrtnosti, sekundarnog ishoda studije, nije pokazala bilo kakvu značajnu razliku između klopidozola (5,8 %) i ASK (6,0 %).

U analizi podgrupa formiranih prema stanju (infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, PAD) najveću korist od lečenja (postignuta statistička značajnost od  $p = 0,003$ ) su imali pacijenti sa bolešću perifernih arterija (PAD), posebno oni koji su u anamnezi imali infarkt miokarda (RRR = 23,7 %; interval poverenja 8,9 do 36,2). Manja korist od lečenja (nije značajno bila različita od efekta ASK) uočena je kod pacijenata sa moždanim udarom (RRR = 7,3 %; interval poverenja -5,7 do 18,7;  $p=0.258$ ). Kod pacijenata koji su u studiju uključeni samo zbog nedavnog infarkta miokarda, efekat klopidozola je bio brojčano slabiji, ali se statistički nije razlikovao od ASK (RRR = -4,0 %; interval poverenja -22,5 do 11,7;  $p=0.639$ ). Analiza podgrupa prema godinama starosti ukazuje da je korist od lečenja klopidozole manja kod pacijenata starijih od 75 godina nego kod onih  $\leq 75$  godina.

Kako kliničko istraživanje CAPRIE nije za cilj imalo procenjivanje efikasnosti u pojedinačnim podgrupama, nije jasno da li su razlike u relativnom smanjenju rizika stvarne ili predstavljaju slučajan rezultat.

#### *Akutni koronarni sindrom*

Studija CURE uključivala je 12562 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q zubca), koji su u poslednja 24 sata imali epizodu bola u grudima ili simptome ishemije. Pacijenti su trebali da imaju promene na EKG-u, povezane sa novom ishemijom ili povećane vrednosti srčanih enzima, ili troponin I ili T barem dva puta veći od gornje granice normalnih vrednosti. Pacijenti su randomizovani u grupe koje su primale klopidozol (udarna doza od 300 mg, a nakon toga 75 mg/dan,  $n = 6259$ ) ili placebo ( $n = 6303$ ), oba u kombinaciji sa ASK (75-325 mg jedanput dnevno) i drugom standardnom terapijom. Pacijenti su lekove primali u periodu do jedne godine. U studiji CURE 823 (6,6 %) pacijenta istovremeno je primalo antagoniste receptora GP IIb/IIIa. Heparin je

primalo više od 90 % pacijenata, a na relativan stepen krvarenja u grupi koja je primala klopidogrel i onoj koja je primala placebo nije značajno uticalo istovremeno lečenje heparinom.

Broj pacijenata koji su doživeli primarni ishod [kardiovaskularnu smrt, infarkt miokarda ili moždani udar] bio je 582 (9,3%) u grupi koja je primala klopidogrel i 719 (11,4%) u grupi koja je primala placebo, uz 20%-tno smanjenje relativnog rizika (95% interval poverenja od 10% do 28%;  $p = 0,00009$ ) u grupi koja se lečila klopidogrelom (17% smanjenje relativnog rizika kod pacijenata koji su lečeni konzervativno, 29% kod pacijenata lečenih pomoću perkutane transluminalne koronarna angioplastika (PTCA) sa/bez ugradnje stenta i 10% kod pacijenata kojima je obavljena ugradnja bajpasa CABG). Novi kardiovaskularni događaji (primarni ishod) su sprečeni, sa smanjenjem relativnog rizika od 22% (interval poverenja: 8,6; 33,4), 32% (interval poverenja: 12,8; 46,4), 4% (interval poverenja: -26,9; 26,7), 6% (interval poverenja: -33,5; 34,3) i 14% (interval poverenja: - 31,6; 44,2) tokom perioda od 0 do 1 meseca, 1 do 3 meseca, 3 do 6 meseci, 6 do 9 meseci, odnosno 9 do 12 meseci. Tako se nakon 3 meseca terapije, postignuta korist od lečenja kombinacijom klopidogrela i ASK nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i dalje postojala (videti odeljak 4.4).

Primena klopidogrela u studiji CURE bila je povezana sa smanjenjem potrebe za trombolitičkom terapijom (RRR = 43,3%; interval poverenja: 24,3%, 57,5%) i inhibitorima GP IIb/IIIa (RRR = 18,2%; interval poverenja: 6,5%, 28,3%)

Broj pacijenata koji su doživeli i drugi primarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija) bio je 1035 (16,5%) u grupi koja je primala klopidogrel, a 1187 (18,8%) u grupi koja je primala placebo, uz smanjenje relativnog rizika od 14% (95% interval poverenja: 6% do 21%,  $p = 0,0005$ ) u grupi koja je primala klopidogrel. Na taj efekat najviše je uticalo statistički značajno smanjenje učestalosti infarkta miokarda [287 (4,6%) u grupi koja je primala klopidogrel i 363 (5,8%) u grupi koja je primala placebo]. Nije zabeležen efekat na ponovljenu hospitalizaciju zbog nestabilne angine.

Rezultati koji su dobijeni u populacijama različitih karakteristika (npr. nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q zubca, nizak ili visok nivo rizika, šećerna bolest, potreba revaskularizacije, godine starosti, pol itd.) bili su u skladu sa rezultatima primarne analize. Naknadnom analizom podataka kod 2172 pacijenta (17% od celokupne CURE populacije) kojima je ugrađen stent (Stent – CURE) utvrđeno je da klopidogrel u poređenju sa placebom značajno smanjuje relativni rizik (RRR 26,2%) od ko-primarnog ishoda (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar i takođe smanjuje relativni rizik (RRR 23,9%) za drugi ko-primarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija). Osim toga, bezbednosni profil klopidogrela u ovoj podgrupi pacijenata nije predstavljao problem. Prema tome dobijeni rezultati ove podgrupe su u saglasnosti sa ostalim rezultatima ispitivanja.

Zabeleženi povoljan efekat lečenja klopidogrelom bio je nezavisan od efekata druge akutne ili dugotrajne kardiovaskularne terapije (kao što su: heparin/niskomolekularni heparin, antagonisti GPIIb/IIIa, lekovi za snižavanje holesterola, beta blokatori i ACE inhibitori). Efikasnost klopidogrela nije zavisila od doze ASK (75-325 mg jedanput dnevno).

Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta, efikasnost i bezbednost klopidogrela procenjavana je u 2 randomizovane, dvostruko-slepe studije kontrolisane placebom, CLARITY i COMMIT.

Istraživanje CLARITY uključivalo je 3491 pacijenta koji su unutar poslednjih 12 sati imali infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, i planirana im je primena trombolitičke terapije. Pacijenti su primali klopidogrel (najpre udarnu dozu od 300 mg, a nakon toga dozu od 75 mg na dan,  $n = 1752$ ) ili placebo ( $n = 1739$ ), oba u kombinaciji sa ASK (150 do 325 mg kao udarna doza nakon čega je sledila doza od 75 do 162 mg na dan), fibrinolitikom i po potrebi heparinom. Pacijenti su praćeni 30 dana. Primarni ishod bila je pojava koju su sačinjavali okluzija arterije povezane sa infarktom na angiogramu pre otpusta, smrt, ili ponovljeni infarkt miokarda pre koronarne angiografije. Za pacijente kojima nije bila urađena angiografija primarni ishod bio je smrt ili ponovljeni infarkt miokarda do 8. dana ili do otpusta iz bolnice. Populacija pacijenata uključivala je 19,7% žena i 29,2% pacijenata  $\geq 65$  godina. Fibrinolitike je primalo 99,7% pacijenata (fibrin-specifični: 68,7 %, fibrin-nespecifični: 31,1%), 89,5% je primalo heparin, 78,7% beta blokatore, 54,7% ACE inhibitore i 63% statine.

Kod petnaest posto (15,0%) pacijenata u grupi sa klopidogrelom i 21,7% u grupi sa placebom došlo je do pojave primarnog ishoda, što predstavlja apsolutno smanjenje od 6,7% i smanjenje verovatnoće ishoda od 36% u korist klopidogrela (95% interval poverenja: 24,47%;  $p < 0,001$ ); smanjenje verovatnoće ishoda većinom je bilo povezano sa smanjenjem okluzije arterija povezanih sa infarktom. Ovaj pozitivan efekat bio

je dosledno prisutan u svim prethodno definisanim podgrupama koje su uključivale pacijente po godinama starosti i polu, lokaciji infarkta i tipu primenjenog fibrinolitika ili heparina.

COMMIT studija sa 2x2 faktorskim dizajnom, uključivala je 45 852 pacijenta koji su unutar poslednja 24 sata pretrpeli simptome suspekne na infarkt miokarda, sa pratećim abnormalnostima EKG-a (npr. ST elevacija, ST depresija ili blok leve grane. Pacijenti su primali klopidogetrel (75 mg dnevno, n = 22.961) ili placebo (n = 22.891), u kombinaciji sa ASK (162 mg dnevno), u trajanju od 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Ko-primarni ishodi su bili smrt bilo kojeg uzroka i prvi ponovljeni infarkt, moždani udar ili smrt. Populacija pacijenata uključivala je 27,8% žena, 58,4% pacijenata  $\geq 60$  godina (26%  $\geq 70$  godina) i 54,5% pacijenata koji su primali fibrinolitike.

Klopidogetrel je značajno smanjio relativni rizik od smrti bilo kojeg uzroka za 7% ( $p = 0,029$ ) i relativni rizik od kombinacije ponovljenog infarkta, moždanog udara ili smrti za 9% ( $p = 0,002$ ), što je značilo ukupno smanjenje od 0,5% odnosno 0,9%. Taj pozitivan efekat je bio jednako prisutan u svim podgrupama bez obzira na pol, godine ili primenu fibrinolitika, i mogao se zapaziti već u prva 24 sata od primene leka.

De-eskalacija P2Y<sub>12</sub> inhibitora (prelazak sa potentnijeg na slabiji P2Y<sub>12</sub> inhibitor) kod akutnog koronarnog sindroma

Zamena snažnijeg inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub> klopidogetrelom u kombinaciji sa aspirinom nakon akutne faze u akutnom koronarnom sindromu su procenjeni u dve randomizovane studije (*engl. investigator-sponsored studies-ISS-TOPIC i TROPICAL-ACS*)-sa kliničkim ishodom.

Klinička korist obezbeđena snažnijim inhibitorima P2Y<sub>12</sub> tikagrelolom i prasugrelom, u pivotalnim studijama je u vezi sa značajnom redukcijom rekurentnih ishemijskih događaja (uključujući akutnu i subakutnu trombozu stenta, infarkt miokarda i urgentnu revaskularizaciju). Mada je korist za ishemijsku bila konzistentna tokom prve godine, veće smanjenje u rekurentnosti ishemijske nakon akutnog koronarnog sindroma je primećeno za vreme prvih dana od početka terapije. Suprotno, *post-hoc* analize su pokazale statistički značajno povećanje rizika od krvarenja sa snažnijim inhibitorima P2Y<sub>12</sub>, koje se pojavljuje pretežno za vreme faze održavanja, nakon prvog meseca posle akutnog koronarnog sindroma. *TOPIC i TROPICAL-ACS* studije su dizajnirane da prouče kako da ublaže događaje krvarenja za vreme održavanja efikasnosti.

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

Randomizovana, otvorena studija uključivala je pacijente sa ACS koji su zahtevali perkutanu koronarnu intervenciju (PCI). Pacijenti koji su primali aspirin i snažniji blokator P2Y<sub>12</sub> i bez neželjenih događaja tokom mesec dana su prebačeni na lečenje fiksnom dozom aspirina plus klopidogetrel (de-eskalaciona dualna antitrombotična 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); nepromenjen 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 efikasnosti, sastavljen od kardiovaskularne smrti, moždanog udara, urgentne revaskularizacije i BARC (*engl. Bleeding Academic Research Consortium*) krvarenje  $\geq 2$  tokom jedne godine od ACS, se desio kod 43 pacijenta (13,4%) u de-eskalacionoj DAPT grupi i 85 pacijenata (26,3%) u nepromenjenoj DAPT grupi ( $p < 0,01$ ). Statistički značajna razlika je bila uglavnom u vidu ređih događaja krvarenja, bez razlike u ishodima koji su posledica ishemijske ( $p = 0,36$ ), dok BARC  $\geq 2$  krvarenja su se javljala manje često u de-eskalacionoj DAPT grupi (4,0%) versus 14,9% u nepromenjenoj DAPT grupi ( $p < 0,01$ ). Događaji krvarenja su definisani kao svi BARC koji se javljaju kod 30 pacijenata (9,3%) u de-eskalacionoj DAPT grupi i kod 76 pacijenata (23,5%) u nepromenjenoj DAPT grupi. ( $p < 0,01$ ).

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

Ova randomizovana, otvorena studija je uključivala 2610 pacijenata sa biomarker pozitivnim ACS nakon uspešne PCI. Pacijenti su randomizovano primali ili prasugrel 5 ili 10 mg/dan (0 -14 dana) (n = 1309) ili prasugrel 5 ili 10 mg/dan (0 – 7 dana) zatim de-eskalacijom klopidogrel 75 mg/dan (8 do 14 dana) (n = 1309), u kombinaciji sa ASK (< 100 mg /dan). 14-og dana urađeno je testiranje funkcije trombocita. Pacijenti lečeni samo prasugrelom su nastavili sa njegovom primenom još 11,5 meseci.

De-eskalacioni pacijenti su podvrgnuti testiranju visoke reaktivnosti trombocita (engl. *High Platelet Reactivity*- HPR)..Ako je HPR  $\geq$  46 jedinica pacijenti su eskalirali nazad na prasugrel 5 ili 10 mg/dan 11,5 meseci; ako je HPR < 46 jedinica, pacijenti nastavljaju sa klopidogrelom 75 mg/dan 11,5 meseci. Stoga vođeni de-eskalacijom pacijenti su primali prasugrel (40%) ili klopidogrel (60%). Svi pacijenti su nastavili sa uzimanjem acetilsalicilne kiseline i bili su praćeni tokom jedne godine.

Primarni parametri efikasnosti (kombinovana incidenca CV smrti, infarkta miokarda, moždanog udara i BARC stepena krvarenja  $\geq$ 2 u 12 meseci) je pokazao ne-inferiornost. 95 pacijenata (7%) u de-eskalacionoj grupi i 118 pacijenata (9%) u kontrolnoj grupi (p ne-inferiornost = 0,0004) je imalo jedan događaj. Vođena de-eskalacija nije rezultirala povećanjem kombinovanog rizika od ishemičnih događaja (2,5% u de-eskalacionoj grupi u odnosu na 3,2% u kontrolnoj grupi; p ne-inferiornost = 0.0115), niti glavnim sekundarnim ishodom BARC stepena krvarenja  $\geq$ 2 (5% u de-eskalacionoj grupi u odnosu na 6% u kontrolnoj grupi (p = 0,23). Kumulativna incidenca svih događaja krvarenja (BARC klasa od 1 do 5) je bila 9% (114 događaja) u vođenoj de-eskalacionoj grupi u odnosu 11%(137 događaja) u kontrolnoj grupi (p = 0,14).

### **Atrijalna fibrilacija**

Studije ACTIVE-W i ACTIVE-A, zasebna ispitivanja u okviru ACTIVE programa, uključivala su pacijente sa atrijalnom fibrilacijom (AF) koji su imali barem jedan faktor rizika za vaskularne događaje. Na osnovu kriterijuma za uključnje, pacijenti su uključivani u studiju ACTIVE-W ukoliko su bili spremni da primaju antagoniste vitamina K (kao npr varfarin). Ukoliko nisu bili u mogućnosti ili nisu želeli da primaju ovu terapiju, pacijenti su uključivani u studiju ACTIVE-A.

ACTIVE-W studija je potvrdila da je antikoagulantna terapija sa antagonistima vitamina K efikasnija u odnosu na klopidogrel i ASK. ACTIVE-A (n 7554) je bila multicentrična, randomizovana, dvostruko-slepa, placebom-kontrolisana studija u kojoj je poređena terapija klopidogrel 75 mg/dnevno + ASK (n = 3772) u odnosu na placebo + ASK (n = 3782). Preporučena doza ASK bila je 75 do 100 mg dnevno. Pacijenti su terapiju primali u periodu do 5 godina.

Pacijenti uključeni u ACTIVE program imali su prethodno dokumentovanu atrijalnu fibrilaciju (AF), što znači ili trajnu AF ili barem dve epizode intermitentne AF u prethodnih 6 meseci. Takođe, uključeni pacijenti su imali barem jedan od sledećih faktora rizika: starost  $\geq$ 75 godina; starost 55 do 74 godine sa dijabetes melitusom koji zahteva terapiju lekovima, raniji dokumentovani infarkt miokarda ili dokumentovanu koronarnu bolest; lečenu sistemsku hipertenziju; ranije preležan moždani udar, tranzitorni ishemijski atak (TIA) ili sistemsku emboliju koja se ne odnosi na CNS-a; disfunkciju leve komore sa ejectionom frakcijom <45%; dokumentovano periferno vaskularno oboljenje. Srednji CHADS<sub>2</sub> skor je bio 2.0 (opseg 0-6).

Glavni kriterijumi za isključivanje pacijenata bili su: dokumentovani peptički ulkus u prethodnih 6 meseci; ranije intracerebralno krvarenje; značajna trombocitopenija (br. trombocita < 50 x 10<sup>9</sup>/L); potreba za klopidogrelom ili oralnim antikoagulansima; nepodnošenje nekog od ova dva leka.

Od pacijenata uključenih u ACTIVE-A studiju, 73% nije bilo u mogućnosti da prima antagoniste vitamina K zbog procene lekara, nemogućnosti da im se redovno prati INR, povećanog rizika od pada i povrede glave ili povećanog rizika od krvarenja. Za 26% pacijenata, odluka lekara se bazirala na nespremnosti pacijenta da prima antagoniste vitamina K.

Populacija pacijenata uključivala je 41,8% žena. Prosečna starost bila je 71 godina, a 41,6% pacijenata imalo je  $\geq$ 75 godina. Ukupno 23% pacijenata primalo je antiaritmike, 52,1% beta-blokatore, 54,6% ACE inhibitore, a 25,4% statine.

Ukupan broj pacijenata koji je dostigao primarni ishod (prva pojava moždanog udara , infarkta miokarda, sistemska embolija van CNS-a ili smrt iz vaskularnih uzroka) bio je 832 (22,1%) u grupi

koja je primala klopidogrel+ASK, odnosno 924 (24,4%) u grupi koja je primala placebo+ASK. Relativno smanjenje rizika (RRR) iznosilo je 11,1% (95% CI 2,4-19,1; p = 0,013), prevažodno zahvaljujući značajnom smanjenju učestalosti moždanog udara. Pojava moždanog udara zabeležena je kod 296 (7,8%) pacijenata u klopidogrel+ASK grupi, u odnosu na 408 (10,8%) u grupi koja je primala placebo+ASK (RRR 28,4%, 95% CI 16,8-38,3, p=0,00001).

### *Pedijatrijska populacija*

U studiji povećanja doze, u koju je bilo uključeno 86-oro novorođenčadi i odojčadi uzrasta do 24 meseca sa rizikom od tromboze (PICOLO studija), klopidogrel je primenjen u uzastopnim dozama od 0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg i 0,2 mg/kg kod novorođenčadi i odojčadi, i u dozi od 0,15 mg/kg samo kod novorođenčadi. Dozom od 0,2 mg/kg postignuta je prosečna inhibicija od 49,3% (5 $\mu$ M ADP-om indukovane agregacije trombocita), što je uporedivo sa efektom postignutim kod odraslih pacijenata koji su lek primenjivali u dozi od 75 mg dnevno.

U randomizovanu, duplo-slepu, paralelnu studiju (CLARINET), uključeno je 906 pedijatrijskih pacijenata (novorođenčadi i odojčadi) sa cijanotičnim kongenitalnim srčanim oboljenjem, koji su lečeni ugradnjom privremenog sistemsko-pulmonarnog arterijskog šanta. Ovi pacijenti su randomizovani u dve grupe: prva grupa (n = 467) primala je klopidogrel u dozi od 0,2 mg/kg, a druga grupa (n = 439) placebo, uz uobičajenu konkomitantnu terapiju, u periodu do sprovođenja druge intervencije. Prosečno vreme između ugradnje šanta i prve primene ispitivanog leka bilo je 20 dana. Približno 88% pacijenata primalo je istovremeno i ASK (u dozi od 1 do 23 mg/kg dnevno). Nije zabeležena statistički značajna razlika između grupa u pogledu učestalosti primarnog ishoda koji je obuhvatao smrtni ishod, trombozu šanta ili kardiološku intervenciju pre 120 dana života nakon događaja vezanog za trombozu (89 [19,1%] u grupi koja je primala klopidogrel i 90 [20,5%] u grupi koja je primala placebo) (videti deo 4.2). Najčešća neželjena reakcija u obe grupe bila je krvarenje, pri čemu među grupama nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti krvarenja. U dugotrajnom bezbednosnom praćenju pacijenata, 26-oro dece kojima je sa godinu dana šant i dalje bio ugrađen primalo je klopidogrel sve do uzrasta od 18 meseci. Tokom ovog perioda praćenja nisu zabeleženi novi bezbednosni problemi vezani za primenu leka.

U studijama CLARINET i PICOLO klopidogrel je primenjivan u obliku oralnog rastvora. U studiji relativne bioraspodivnosti koja je sprovedena na odraslim osobama, rastvor klopidogrela je pokazao sličan obim i nešto veću brzinu resorpcije aktivne supstance u odnosu na tablete.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### *Resorpcija*

Nakon pojedinačne i ponovljene peroralne doze od 75 mg dnevno, klopidogrel se brzo resorbuje. Prosečne maksimalne vrednosti neizmenjenog klopidogrela u plazmi (približno 2,2-2,5 nanograma/mL nakon pojedinačne oralne doze od 75 mg) postižu se nakon približno 45 minuta od primene leka. Step resorpcije iznosi najmanje 50%, procenjeno na osnovu urinarne ekskrecije metabolita klopidogrela.

### *Distribucija*

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

### *Biotransformacija*

Klopidogrel se ekstenzivno metaboliše u jetri. U *in vitro* i *in vivo* uslovima, klopidogrel se metaboliše putem dva glavna metabolička puta: jedan je posredovan esterazama i dovodi do hidrolize i formiranja neaktivnog metabolita, derivata karboksilne kiseline (čini oko 85% cirkulišućih metabolita), dok je drugi put posredovan citohromom P450. Klopidogrel se prvo metaboliše u 2-okso-klopidogrel, intermedijarni metabolit. Kasniji metabolizam ovog intermedijarnog metabolita dovodi do formiranja aktivnog metabolita, tiolnog derivata klopidogrela. *In vitro*, ovaj metabolički put posredovan je izoenzimima CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 i CYP2B6. Aktivni tiolni metabolit, izolovan u *in vitro* uslovima, brzo i ireverzibilno se vezuje za receptore trombocita, inhibirajući time njihovu agregaciju.

$C_{max}$  aktivnog metabolita je dvostruko veća nakon jednokratne primene udarne doze klopidogrela od 300 mg, u odnosu na koncentraciju koja se postiže nakon četvorodnevne primene doze održavanja od 75 mg.  $C_{max}$  se postiže nakon približno 30 do 60 minuta nakon primene leka.

### Eliminacija

Nakon primene oralne doze klopidogrela obeleženog sa  $^{14}C$ , približno 50% primenjene doze se izlučuje urinom, a približno 46% fecesom, u periodu od 120 sati nakon doziranja. Nakon pojedinačne oralne doze od 75 mg, poluvreme eliminacije klopidogrela iznosilo je približno 6 sati. Poluvreme eliminacije glavnog cirkulišućeg (neaktivnog) metabolita iznosilo je 8 sati, nakon pojedinačne i ponovljene primene leka.

### Farmakogenetika

Izoenzim CYP2C19 uključen je u formiranje kako aktivnog metabolita, tako i intermedijarnog metabolita 2-okso-klopidogrela. Farmakokinetika i antitrombotična aktivnost aktivnog metabolita variraju u zavisnosti od CYP2C19 genotipa, mereno *ex vivo* esejima trombotične agregacije.

CYP2C19\*1 alel korelira sa potpuno funkcionalnim metabolizmom, dok su aleli CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 nefunkcionalni. Ovi nefunkcionalni aleli CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 odgovorni su za većinu slučajeva sporog metabolisanja leka (*poor metabolisers*) kod belaca (85%) i Azijata (99%). Ostali aleli povezani sa odsutnim ili sniženim metabolizmom su znatno ređi - reč je o alelima CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 i \*8. Pacijent koji se odlikuje sporim metabolisanjem leka poseduje dva nefunkcionalna alela. Objavljeni podaci pokazuju da učestalost pacijenata sa genotipom sporog metabolizma preko CYP2C19 izoenzima iznosi oko 2% kod belaca, 4% kod crnaca i čak 14% kod Kineza. Postoje testovi kojima se može odrediti CYP2C19 genotip pacijenta.

U ukrštenoj studiji u kojoj je učestvovalo 40 zdravih dobrovoljaca, po 10 iz svake CYP2C19 metabolišuće grupe (ultrabrz, ekstenzivni, umereni i spori), procenjena je farmakokinetika i antitrombotični odgovor nakon primene 300 mg udarne i 75 mg/dan doze održavanja, odnosno nakon primene 600 mg kao udarne i 150 mg/dan kao doze održavanja, oba dozna režima u trajanju od po 5 dana (do postizanja ravnotežnog stanja). Nisu zabeležene značajne razlike u izloženosti aktivnom metabolitu kao ni u srednjim vrednostima inhibicije agregacije trombocita (IPA) kod pacijenata koji spadaju u ultrabrz, ekstenzivnu i umerenu grupu. Kod pacijenata iz spore metabolišuće grupe, izloženost aktivnom metabolitu bila je za 63-71% manja u odnosu na osobe sa ekstenzivnim metabolizmom. Nakon primene doznog režima od 300/75 mg, antitrombotična aktivnost je takođe bila niža kod osoba sa sporim metabolizmom, a srednja vrednost IPA (5  $\mu M$  ADP) kod njih je iznosila 24% (nakon 24 sata) i 37% (petog dana) u odnosu na 39% (nakon 24 sata) i 58% (petog dana) kod osoba sa ekstenzivnim metabolizmom, odnosno 37% (nakon 24 sata) i 60% (petog dana) kod osoba sa umerenim metabolizmom. Nakon primene klopidogrela u doznom režimu 600/150 mg, izloženost aktivnom metabolitu kod osoba sa sporim metabolizmom bila je veća u odnosu na dozni režim 300/75 mg. U skladu sa tim, vrednosti IPA su iznosile 32% (nakon 24 sata) i 61% (petog dana), što je bilo znatno više u odnosu na vrednosti nakon primene doznog režima 300/75 mg, odnosno bilo je slično vrednostima IPA kod ostalih metabolišućih grupa nakon primene 300/75 mg režima. Odgovarajući režim doziranja za ovu grupu pacijenata nije potvrđen u kliničkim studijama.

U skladu sa ovim rezultatima, podaci iz meta-analize, koja je obuhvatila 6 studija sa 335 pacijenata lečenih klopidogrelom u ravnotežnom stanju, su pokazali da je izloženost aktivnom metabolitu niža za 28% kod osoba sa umerenim metabolizmom, odnosno za 72% kod osoba sa sporim metabolizmom, u odnosu na pacijente sa ekstenzivnim metabolizmom. Istovremeno su bile niže i vrednosti inhibicije agregacije trombocita (5  $\mu M$  ADP), a razlika u vrednostima IPA u odnosu na osobe sa ekstenzivnim metabolizmom iznosila je redom 5,9% odnosno 21,4%.

Uticaj CYP2C19 genotipa na klinički ishod kod pacijenata lečenih klopidogrelom nije ispitivan u prospektivnim, randomizovanim, kontrolisanim studijama. S druge strane, sproveden je veći broj retrospektivnih analiza u kojima je ovaj efekat procenjivan kod pacijenata kod kojih je određen genotip: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) i ACTIVE-A (n = 601), kao i veći broj objavljenih kohortnih studija.

U TRITON-TIMI 38 studiji kao i u tri kohortne studije (Collet, Sibbing, Giusti), zabeležena je veća učestalost kardiovaskularnih ishoda (smrt, infarkt miokarda i moždani udar) i tromboze stenta u kombinovanoj grupi pacijenata sa umerenim i sporim metaboličkim statusom u odnosu na pacijente sa ekstenzivnim metabolizmom.



U studiji CHARISMA i jednoj kohortnoj studiji (Simon), veća učestalost događaja zabeležena je samo kod osoba sa sporim metabolizmom, u odnosu na pacijente sa ekstenzivnim metabolizmom.

U studijama CURE, CLARITY, ACTIVE-A i jednoj kohortnoj studiji (Trenk) nije bilo povećanja stope događaja u odnosu na metabolički status.

Nijedna od ovih studija nije obuhvatala dovoljan broj ispitanika da bi mogla detektovati razlike u ishodu kod osoba sa sproim metabolizmom.

#### *Posebne populacije*

Farmakokinetika aktivnog metabolita klopidogrela nije poznata u posebnim populacionim grupama.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nakon ponovljenih doza od 75 mg klopidogrela dnevno kod pacijenata sa teškom bubrežnom bolešću (klirens kreatinina od 5 do 15 mL/min) inhibicija ADP-om posredovane agregacije trombocita bila je niža (25%) u odnosu na zdrave osobe. Ipak, produženje vremena krvarenja bilo je slično u odnosu na zdrave osobe koje su primale klopidogrel u dozi od 75 mg dnevno. Sem toga, klinička podnošljivost leka bila je dobra kod svih pacijenata.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nakon primene ponavljanih doza od 75 mg klopidogrela dnevno, tokom 10 dana, kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije jetre, inhibicija ADP-om uzrokovane agregacije trombocita bila je slična u odnosu na zdrave ispitanike. Srednje vreme krvarenja takođe je bilo slično u obe grupe ispitanika.

#### *Rasa*

Učestalost CYP2C19 alela koji uzrokuju umereni i spori CYP2C19 metabolizam leka, razlikuje se među različitim rasama i narodima (videti Farmakogenetiku). Prema literaturi, dostupni podaci iz Azijske populacije nisu dovoljni da bi se mogao proceniti uticaj pojedinog CYP genotipa na klinički ishod.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Tokom predkliničkih ispitivanja na pacovima i majmunima (pavijanima), najčešće su zabeležene promene funkcije jetre. One su se javljale pri dozama koje su predstavljale bar 25 puta veću izloženost leku od one koja postoji kod pacijenata koji primaju 75 mg/dan i bile su posledice uticaja na metaboličke enzime jetre. Kod ljudi koji primaju terapijske doze klopidogrela nije zapažen uticaj na enzime jetre.

Pri primeni vrlo visokih doza, zabeležena je slaba želudačna podnošljivost klopidogrela (gastritis, erozije želuca i/ili povraćanje), takođe kod pacova i pavijana.

Nije bilo dokaza o karcinogenom efektu klopidogrela kada se lek davao miševima tokom 78 nedelja i pacovima tokom 104 nedelje, u dozama do 77 mg/kg dnevno (što predstavlja bar 25 puta veću izloženost leku u odnosu na izloženost ljudi koji primaju kliničku dozu od 75 mg/dan).

Klopidogrel je testiran u mnogim genotoksičnim studijama *in vivo* i *in vitro* i nije pokazao genotoksičnu aktivnost.

Klopidogrel nije ispoljio štetne efekte na fertilitet muških i ženskih pacova i nije pokazao teratogene efekte na pacovima i kunićima. Kada se davao pacovima u periodu dojenja, klopidogrel je izazvao neznatno usporavanje u razvoju mladunaca. Specifične farmakokinetičke studije sprovedene sa radioaktivno-označenim klopidogrelom pokazale su da se osnovno jedinjenje ili njegovi metaboliti izlučuju u mleko. Stoga se ne može isključiti mogućnost direktnog efekta (slaba toksičnost) ili indirektnog efekta (loš ukus mleka).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Pomoćne supstance

Jezgro tablete:

Manitol;

Celuloza, mikrokristalna;  
Hidroksipropilceluloza;  
Natrijum-stearilfumarat.

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza;  
Magnezijum-stearat;  
Titan-dioksid;  
Makrogol 6000;  
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/PVdC-ALU/PVC u kome se nalazi 14 film tableta.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

GALENKA AD BEOGRAD  
Batajnički drum b.b. Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01848-19-001

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

Datum prve dozvole: 08.09.2009.  
Datum poslednje obnove dozvole: 13.11.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Novembar, 2019.