

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pigrel 75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela u obliku klopidogrelhidrogensulfata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 filmom obložena tableta sadrži 108,13 mg laktoze i 4 mg hidrogeniranog ricinusovog ulja.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Okrugle, ružičaste, bikonveksne filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sekundarna prevencija aterotrombotičkih događaja

Klopidogrel je indiciran u:

- odraslih bolesnika koji su pretrpjeli infarkt miokarda (u rasponu od nekoliko dana do najviše 35 dana), ishemijski moždani udar (u rasponu od 7 dana do najviše 6 mjeseci) ili imaju utvrđenu bolest perifernih arterija.
- odraslih bolesnika koji boluju od akutnog koronarnog sindroma:
 - Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina, non-Q infarkt miokarda), uključujući bolesnike koji se podvrgavaju ugradnji stenta nakon perkutane koronarne intervencije, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK).
 - Akutni infarkt miokard s elevacijom ST-segmenta, u kombinaciji s ASK u medikamentozno liječenih bolesnika pogodnih za liječenje trombolitičkom terapijom.

U bolesnika s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem (engl. Transient Ischemic Attack, TIA) ili manjim ishemijskim moždanim udarom (engl. Ischemic Stroke, IS)

Klopidogrel je indiciran u kombinaciji s ASK u:

- odraslih bolesnika s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem (vrijednost ABCD² ≥ 4) ili manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS² ≤ 3) unutar 24 sata od pojave ili prolaznog ishemijskog napadaja ili ishemijskog moždanog udara.

Prevenција aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja u fibrilaciji atriја

U odraslih bolesnika s fibrilacijom atriја koji imaju najmanje jedan faktor rizika za krvožilne događaje, nisu podobni za terapiju antagonistima vitamina K (VKA) te imaju nizak rizik od krvarenja, klopidogrel u kombinaciji s ASK indiciran je za prevenciju aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja,

¹ Dob, krvni tlak, kliničke značajke, trajanje i dijagnoza šećerne bolesti

² Ljestvica za moždani udar Nacionalnog instituta za zdravlje

uključujući moždani udar.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

- Odrasli i stariji bolesnici
Klopidogrel se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg.

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda): liječenje klopidogrelom treba započeti jednokratnom udarnom dozom od 300 mg, a zatim nastaviti sa 75 mg jednom dnevno (uz ASK 75 mg do 325 mg dnevno). Budući da se više doze ASK povezuju s visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se da doza ASK ne bude veća od 100 mg. Optimalno trajanje liječenja još formalno nije utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podupiru trajanje liječenja do 12 mjeseci, a najveći učinak zabilježen je u trećem mjesecu liječenja (vidjeti dio 5.1).
- Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta: liječenje klopidogrelom provodi se jednom dnevno dozom od 75 mg, a započinje udarnom dozom od 300 mg u kombinaciji s ASK te sa ili bez trombolitika. Kod bolesnika starijih od 75 godina liječenje klopidogrelom ne treba započinjati udarnom dozom. Kombinirano liječenje treba započeti što je ranije moguće nakon pojave simptoma i nastaviti kroz najmanje 4 tjedna. Korist kombinacije klopidogrela s ASK u trajanju dužem od 4 tjedna nije ispitivana u ovom stanju (vidjeti dio 5.1).

Odrasli bolesnici s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem ili manjim (*minor*) ishemijskim moždanim udarom:

Odraslim bolesnicima s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem (vrijednost ABCD2 ≥ 4) ili manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS ≤ 3) treba se dati udarna doza klopidogrela od 300 mg, a nakon toga 75 mg klopidogrela jednom dnevno i ASK (75 mg do 100 mg jednom dnevno). Potrebno je započeti liječenje klopidogrelom i ASK unutar 24 sata od događaja i nastaviti kroz 21 dan (dvojni antitrombotična terapija), a nakon toga slijedi jednostruka antitrombotična terapija.

U bolesnika s fibrilacijom atriya, klopidogrel se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg. ASK (75-100 mg dnevno) treba istovremeno započeti i nastaviti davati u kombinaciji s klopidogrelom (vidjeti dio 5.1).

Propuštena doza:

- Ako je prošlo manje od 12 sati nakon uobičajenog termina uzimanja lijeka: bolesnik treba odmah uzeti dozu, a sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.
- Ako je prošlo više od 12 sati: bolesnik treba sljedeću dozu uzeti prema uobičajenom rasporedu i ne smije uzeti dvostruku dozu.

- Pedijatrijska populacija

Klopidogrel se ne primjenjuje u djece zbog nedovoljnih podataka o djelotvornosti (vidjeti dio 5.1).

- Oštećenje funkcije bubrega

Terapijsko iskustvo u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega je ograničeno (vidjeti dio 4.4.).

- Oštećenje funkcije jetre

Terapijsko iskustvo u bolesnika s umjerenom narušenom funkcijom jetre koji mogu imati hemoragijsku dijatezu je ograničeno (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Može se uzimati uz obrok ili bez obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na klopidoogrel ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 2 ili dijelu 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Aktivno patološko krvarenje (npr. peptički ulkus ili intrakranijalno krvarenje).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje i hematološki poremećaji

Zbog opasnosti od krvarenja i hematoloških nuspojava, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili druge relevantne nalaze kad god se tijekom liječenja pojave klinički znakovi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8.). Kao i u slučaju drugih antitrombotičnih lijekova, klopidoogrel s oprezom treba davati bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog povrede, kirurških zahvata ili drugih patoloških stanja, te bolesnicima koji se liječe s ASK, heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući Cox-2 inhibitore, ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI), ili jakim CYP2C19 induktorima ili drugim lijekovima povezanim s rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba pomno nadzirati radi bilo kakvih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, poglavito tijekom prvih tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili kirurških zahvata. Istodobna primjena klopidoogrela i oralnih antikoagulanasa ne preporučuje se, jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Ako se bolesnik planira podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu, pa antitrombotični učinak trenutno nije poželjan, davanje klopidoogrela treba prekinuti 7 dana prije zahvata. Bolesnici moraju obavijestiti liječnika i stomatologa o uzimanju klopidoogrela prije nego se planira bilo kakav kirurški zahvat i prije nego se započne uzimati bilo koji novi lijek. Klopidoogrel produljuje vrijeme krvarenja i mora se davati s oprezom bolesnicima s lezijama koje imaju sklonost krvarenja (posebno gastrointestinalne i intraokularne).

Bolesnike treba upozoriti da će krvarenje možda trajati dulje nego obično kod uzimanja klopidoogrela (kao monoterapiju ili u kombinaciji s ASK) te da moraju obavijestiti svoga liječnika ako primijete bilo kakvo neočekivano krvarenje (s obzirom na mjesto krvarenja i dužinu trajanja).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene klopidoogrela, ponekad nakon kratke izloženosti lijeku. Karakteriziraju je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija kojoj mogu biti pridruženi neurološki ispadi, disfunkcija bubrega ili vrućica. TTP je potencijalno smrtno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

Stečena hemofilija

Nakon primjene klopidoogrela prijavljena je stečena hemofilija. U slučajevima kada je potvrđeno izolirano produljenje aktiviranog parcijalnog trombotoplastinskog vremena (aPTV), s krvarenjem ili bez njega, u obzir treba uzeti mogućnost stečene hemofilije. Bolesnike s potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije moraju liječiti specijalisti, a primjenu klopidoogrela treba prekinuti.

Nedavni ishemijski moždani udar

- *Inicijalno liječenje*
 - U bolesnika s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem, potrebno je započeti s dvojnog antitrombotičnom terapijom (klopidoogrel i ASK) najkasnije 24 sata nakon događaja.
 - Nema podataka o koristi i riziku kratkoročne dvojne antitrombotične terapije u bolesnika s

akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem s (netraumatskim) intrakranijalnim krvarenjem u povijesti bolesti.

- U bolesnika s *non-minor* ishemijskim moždanim udarom, monoterapija klopidoigrela treba se započeti tek nakon prvih 7 dana od događaja.

- *Bolesnici s non-minor ishemijskim moždanim udarom (NIHSS >4)*

S obzirom da nema podataka, ne preporučuje se primjena dvojne antitrombocitne terapije (vidjeti dio 4.1).

- *Nedavni manji ishemijski moždani udar ili umjereni do visokorizični prolazni ishemijski napadaj u bolesnika kod kojih je intervencija indicirana ili planirana*

Nema podataka koji podupiru primjenu dvojne antitrombocitne terapije u bolesnika kod kojih je indicirano liječenje karotidnom endarterektomijom ili intravaskularnom tromboektomijom, kao niti u bolesnika kod kojih je planirana tromboliza ili antikoagulantna terapija. Ne preporučuje se dvojnna antitrombocitna terapija u ovim situacijama.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: u bolesnika koji su slabi metabolizatori CYP2C19, kod preporučenih doza klopidoigrela stvara se manja količina aktivnog metabolita te ima manji učinak na funkciju trombocita. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

S obzirom da se klopidoigrel metabolizira u svoj aktivni metabolit dijelom putem CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima rezultirati sniženom koncentracijom aktivnog metabolita klopidoigrela. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Kao mjera opreza, istodobna primjena lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 s klopidoigrelom se ne preporučuje (za popis CYP2C19 inhibitora vidjeti dio 4.5., također vidjeti dio 5.2).

Očekuje se da će primjena lijekova koji induciraju aktivnost CYP2C19 rezultirati povećanom koncentracijom aktivnog metabolita klopidoigrela i da će možda pojačati rizik od krvarenja. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su jaki induktori CYP2C19 (vidjeti dio 4.5).

Supstrati CYP2C8

Potreban je oprez u bolesnika koji se istodobno liječe klopidoigrelom i lijekovima koji su supstrati CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

Križne reakcije među tienopiridinima

Kod bolesnika treba procijeniti prethodnu preosjetljivost na tienopiridine u povijesti bolesti (kao što su klopidoigrel, tiklopidin, prasugrel) budući da je zabilježena ukrižena reaktivnost među tienopiridinima (vidjeti dio 4.8). Tienopiridini mogu uzrokovati blage do teške alergijske reakcije poput osipa, angioedema ili hematoloških križnih reakcija kao što su trombocitopenija i neutropenija. Bolesnici koji su prethodno razvili alergijsku reakciju i/ili hematološku reakciju na jedan od tienopiridina mogu imati povišeni rizik od razvoja iste ili druge reakcije na drugi tienopiridin. Preporučuje se nadzirati znakove preosjetljivosti u bolesnika s poznatom alergijom na tienopiridine.

Oštećenje funkcije bubrega

Terapijsko iskustvo s klopidoigrelom u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega je ograničeno stoga se tim bolesnicima klopidoigrel mora davati s oprezom (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Terapijsko iskustvo u bolesnika s umjerenom narušenom funkcijom jetre koji bi mogli imati hemoragijsku dijatezu je ograničeno. Klopidoigrel se u toj skupini bolesnika mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2.).

Pomoćne tvari

Pigrel sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Pigrel sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje koje može uzrokovati nadražaj želuca i proljev.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi povezani s rizikom od krvarenja: Povećan je rizik od krvarenja zbog mogućeg aditivnog učinka. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijekova povezanih s rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Oralni antikoagulansi: istodobna primjena klopidogrela i oralnih antikoagulansa se ne preporučuje, jer se može povećati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.4.). Iako primjena klopidogrela u dozi od 75 mg dnevno nije utjecala na farmakokinetiku S-varfarina ili INR (International Normalised Ratio) u bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju varfarinom, istodobna primjena klopidogrela s varfarinom povećava rizik od krvarenja zbog nezavisnih učinaka na hemostazu.

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa: klopidogrel se mora s oprezom davati bolesnicima koji istodobno primaju inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (vidjeti dio 4.4.).

Acetilsalicilatna kiselina (ASK): ASK nije mijenjala inhibitorski učinak klopidogrela u ADP (adenozin difosfat) induciranoj agregaciji trombocita, ali je klopidogrel potencirao učinak ASK na agregaciju trombocita posredovanu kolagenom. Međutim, istodobna primjena 500 mg ASK dva puta na dan tijekom jednog dana nije značajno produljila vrijeme krvarenja već produljeno uzimanjem klopidogrela. Farmakodinamička interakcija klopidogrela i ASK moguća je i ona može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga, kod istodobne primjene potreban je oprez (vidjeti dio 4.4.). Međutim, klopidogrel i ASK primjenjivali su se istodobno u trajanju do jedne godine (vidjeti dio 5.1.).

Heparin: U jednoj kliničkoj studiji provedenoj na zdravim ispitanicima, primjena klopidogrela nije iziskivala promjenu doze heparina niti je mijenjala učinka heparina na koagulaciju. Istodobna primjena heparina nije imala učinak na inhibiciju agregacije trombocita induciranu klopidogrelom. Farmakodinamička interakcija klopidogrela i heparina je moguća i može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je potreban oprez pri istodobnoj primjeni (vidjeti dio 4.4.).

Trombolitici: Sigurnost istodobne primjene klopidogrela, fibrinskih ili afibrinskih specifičnih trombolitika i heparina procjenjivala se u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Incidencija klinički značajnog krvarenja bila je slična opaženoj kod primjene trombolitika i heparina zajedno s ASK (vidjeti dio 4.8.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL): U jednoj kliničkoj studiji provedenoj na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena klopidogrela i naproksena povećala je gubitak krvi okultnim krvarenjem iz probavnog trakta. Međutim, zbog nedostatka studija o interakcijama s drugim lijekovima iz skupine NSAIL, za sada nije jasno odnosi li se povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja na sve nesteroidne protuupalne lijekove. Stoga je potreban oprez pri istodobnoj primjeni NSAIL, uključujući Cox-2 inhibitore, i klopidogrela (vidjeti dio 4.4.).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): budući da lijekovi iz skupine SSRI utječu na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, potreban je oprez prilikom istodobne primjene SSRI i klopidogrela.

Ostala istodobna terapija:

Induktori CYP2C19

S obzirom da se klopidogrel do svog aktivnog metabolita djelomično metabolizira enzimom CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji induciraju aktivnost ovog enzima rezultirati povećanim razinama aktivnog metabolita klopidogrela.

Rifampicin snažno inducira CYP2C19 što dovodi i do povećane razine aktivnog metabolita

klopidogrela i do inhibicije trombocita, a što posebno može pojačati rizik od krvarenja. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su jaki induktori CYP2C19 (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP2C19

S obzirom da se klopidogrel do svog aktivnog metabolita djelomično metabolizira enzimom CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima rezultirati smanjenim razinama aktivnog metabolita klopidogrela. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Kao mjera opreza, istodobna primjena klopidogrela i lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori enzima CYP2C19 se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4. i 5.2.).

Lijekovi koji su jaki ili umjereni inhibitori enzima CYP2C19 uključuju npr. omeprazol i esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin i efavirenz.

Inhibitori protonske pumpe:

Omeprazol primijenjen u dozi od 80 mg dnevno, istodobno s klopidogrelom ili s razmakom od 12 sati između primjene tih lijekova, smanjio je koncentraciju aktivnog metabolita 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). Za esomeprazol se očekuje da ima sličnu interakciju s klopidogrelom.

Prijavljeni podaci iz opservacijskih i kliničkih studija o kliničkim implikacijama ove farmakokinetičke (PK)/farmakodinamičke (PD) interakcije u smislu značajnih kardiovaskularnih događaja su nekonzistentni. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena omeprazola ili esomeprazola i klopidogrela (vidjeti dio 4.4).

Manje izraženo smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela opaženo je kod pantoprazola i lanzoprazola.

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

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju želučanu kiselinu, poput H₂ blokatora ili antacida, utječu na antitrombocitnu aktivnost klopidogrela.

Pojačana antiretrovirusna terapija (engl. *anti-retroviral therapy*, ART):

Bolesnici s HIV infekcijom liječeni pojačanom antiretrovirusnom terapijom (ART) su u visokom riziku od krvožilnih događaja.

Značajno niža izloženost aktivnom metabolitu klopidogrela i smanjena inhibicija trombocita opaženi su u bolesnika zaraženih HIV-om koji su liječeni antiretrovirusnim terapijama (ART) pojačanim ritonavinom ili kobicistatom. Iako klinički značaj ovih nalaza nije jasan, zabilježene su spontane prijave slučajeva u kojima su bolesnici zaraženi HIV-om, a liječeni pojačanim ART-om, doživjeli ponovnu okluziju nakon uspostavljanja prohodnosti ili doživjeli trombozu tijekom razdoblja liječenja udarnom dozom klopidogrela. Izloženost klopidogrelu i prosječna inhibicija trombocita mogu se smanjiti istodobnom primjenom ritonavira. Stoga istodobnu primjenu klopidogrela s pojačanim terapijama ART-a treba izbjegavati.

Ostali lijekovi: Proveden je određen broj studija istodobne primjene klopidogrela s drugim lijekovima radi istraživanja potencijalnih farmakodinamičkih i farmakokinetičkih interakcija. Nisu primijećene klinički značajne farmakodinamičke interakcije pri istodobnoj primjeni klopidogrela i atenolola, odnosno nifedipina, ili klopidogrela i ta dva lijeka zajedno. Nadalje, na farmakodinamičku aktivnost klopidogrela nije značajno utjecala istodobna primjena fenobarbitala ili estrogena.

Farmakokinetika digoksina i teofilina nije bila promijenjena uz primjenu klopidogrela. Antacidi nisu promijenili opseg apsorpcije klopidogrela.

Podaci iz studije CAPRIE pokazuju da se fenitoin i tolbutamid, koji se metaboliziraju pomoću CYP2C9, mogu sigurno primjenjivati istodobno s klopidogrelom.

Lijekovi koji su supstrati CYP2C8: Pokazalo se da klopidogrel povećava izloženost repaglinidu u zdravih dobrovoljaca. *In vitro* ispitivanja pokazala su da je povećanje izloženosti repaglinidu uzrokovano inhibicijom CYP2C8 putem metabolita, klopidogrel glukuronida. Zbog rizika od povećanja koncentracija u plazmi, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klopidogrela i lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) (vidjeti dio 4.4).

Osim gore opisanih interakcija specifičnih lijekova, nisu provedena ispitivanja interakcija klopidogrela s nekim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterosklerotičkom bolešću.

Međutim, bolesnici koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima s klopidogrelom, istodobno su primali niz lijekova, među kojima su bili diuretici, beta-blokatori, ACE inhibitori, antagonisti kalcija, lijekovi za snižavanje kolesterola, koronarni vazodilatatori, antidijabetici (uključujući inzulin), antiepileptici i antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, bez znakova klinički značajnih štetnih interakcija.

Kao i kod drugih oralnih P2Y₁₂ inhibitora, istodobna primjena agonista opioida može potencijalno odgoditi i smanjiti apsorpciju klopidogrela, pretpostavlja se zbog usporenog želučanog pražnjenja. Klinički značaj je nepoznat. Potrebno je razmotriti primjenu parenteralnog antitrombotičnog lijeka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom kod kojih se mora istodobno primijeniti morfin ili drugi agonisti opioida.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

S obzirom na to da nema dovoljno podataka o primjeni klopidogrela u trudnica, preporučuje se, kao mjera opreza, ne koristiti klopidogrel za vrijeme trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke vezane za trudnoću, na embrionalni/fetalni rast i razvoj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se klopidogrel u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se klopidogrel izlučuje u mlijeko. Kao mjera opreza, treba prestati s dojenjem za vrijeme liječenja klopidogrelom.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, klopidogrel nije imao utjecaj na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Klopidogrel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Sigurnost primjene klopidogrela ispitana je na više od 44 000 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, uključujući više od 12 000 bolesnika liječenih tijekom 1 godine ili dulje. Sveukupno su, u studiji CAPRIE, podaci za klopidogrel u dozi od 75 mg/dan bili slični podacima za ASK u dozi od 325 mg/dan, bez obzira na dob, spol ili rasu. Klinički značajne nuspojave opažene u studijama CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT i ACTIVE-A opisane su u daljnjem tekstu. Uz iskustvo iz kliničkih

ispitivanja, nuspojave su se prijavljivale i spontano.

Krvarenje jest najčešća reakcija ustanovljena i u kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet. Uočeno je najčešće tijekom prvog mjeseca liječenja.

U studiji CAPRIE, u bolesnika koji su se liječili klopidogetrom ili ASK, ukupna incidencija bilo kakvog krvarenja iznosila je 9,3%. Incidencija teških slučajeva bila je slična za klopidogetrel i ASK.

U studiji CURE s klopidogetrom uz ASK nije bilo povećanja broja velikih krvarenja tijekom 7 dana nakon ugrađivanja srčane prenosnice u bolesnika koji su lijekove prestali uzimati više od pet dana prije kirurškog zahvata. U bolesnika koji su terapiju nastavili primati i unutar 5 dana do ugrađivanja prenosnice, stopa krvarenja bila je 9,6% za klopidogetrel uz ASK, odnosno 6,3% za placebo uz ASK.

U studiji CLARITY uočeno je ukupno povećanje krvarenja u grupi klopidogetrel uz ASK u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo uz ASK. Incidencija velikih krvarenja bila je slična u obje skupine. Sukladni podaci dobiveni su i u podskupinama bolesnika definiranim prema početnim karakteristikama i tipu terapije fibrinolitikima ili heparinom.

U studiji COMMIT ukupna stopa necerebralnog velikog krvarenja ili cerebralnog krvarenja bila je niska i slična u obje skupine.

U studiji ACTIVE-A, učestalost velikih krvarenja bila je veća u skupini klopidogetrel + ASK, nego u skupini placebo + ASK (6,7% naspram 4,3%). Velika krvarenja su najčešće bila ekstrakranijalnog porijekla u obje skupine (5,3% u skupini klopidogetrel + ASK; 3,5% u skupini placebo + ASK), uglavnom iz probavnog trakta (3,5% naspram 1,8%). U skupini klopidogetrel + ASK zabilježen je veći broj intrakranijalnih krvarenja, u odnosu na skupinu placebo + ASK (1,4% naspram 0,8%). Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti fatalnih krvarenja (1,1% u skupini klopidogetrel + ASK i 0,7% u skupini placebo + ASK) i hemoragijskog moždanog udara (0,8% naspram 0,6%) među skupinama.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prikupljene u kliničkim studijama kao i nuspojave prijavljene spontano, nabrojane su u tablici. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4.), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, stečena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
<i>Srčani poremećaji</i>				Kounisov sindrom (alergijska vazospastična angina /alergijski infarkt miokarda) u kontekstu reakcije preosjetljivosti na klopidogetrel*
<i>Poremećaji imunološkog</i>				serumska bolest, anafilaktoidne reakcije,

<i>sustava</i>				križno reaktivna preosjetljivost na lijekove iz skupine tienopiridina (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4)*, autoimuni inzulinski sindrom koji može dovesti do teške hipoglikemije, osobito u bolesnika s podtipom HLA DRA4 (češći u japanskoj populaciji)*
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>				halucinacije, konfuznost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi s fatalnim ishodom) glavobolja, parestezija, omaglica		poremećaj okusa, ageuzija
<i>Poremećaji oka</i>		krvarenje u oku (spojnica, unutrašnjost oka, mrežnica)		
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			vertoglavica	
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis, hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	epistaksa			krvarenje u dišnome sustavu (hemoptiza, plućno krvarenje), bronhospazam, intersticijski pneumonitis, eozinofilna pneumonija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	gastro-intestinalno krvarenje, proljev, bol u trbuhu, dispepsija	ulkus želuca i dvanaesnika, gastritis, povraćanje, mučnina, konstipacija, flatulencija	retroperitonealno krvarenje	gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje s fatalnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis), stomatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				akutno zatajenje jetre, hepatitis, abnormalni nalazi jetrene funkcije
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	modrice	osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP)), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvane lijekom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), eritematozni ili ekfolijativni osip,

				urtikarija, ekcem, lichen planus
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			ginekomastija	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>				mišićnokoštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mijalgija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		hematurija		glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	krvarenje na mjestu punkcije			vrućica
<i>Pretrage</i>		produljeno vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj trombocita		

* Podaci se odnose na klopidogetrel s učestalosti „nepoznato“.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Preoziranje

Preoziranje klopidogetrelom može dovesti do produljenja vremena krvarenja i posljedično dovesti do komplikacija krvarenja. Ako se primijeti krvarenje, treba razmotriti primjerenu terapiju.

Nije pronađen antidot za farmakološku aktivnost klopidogetrela. Ako je potrebna hitna korekcija produljenog vremena krvarenja, transfuzija trombocita može umanjiti učinak klopidogetrela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina, ATK oznaka: B01AC04.

Mehanizam djelovanja

Klopidogetrel je predlijek, čiji je jedan metabolit inhibitor agregacije trombocita. Da bi nastao taj aktivni metabolit, koji inhibira agregaciju trombocita, klopidogetrel se mora metabolizirati pomoću enzima CYP450. Aktivni metabolit klopidogetrela selektivno inhibira vezanje adenzin difosfata (ADP) za njegov receptor P2Y₁₂ na trombocitima te posljedično ADP-om posredovano aktiviranje kompleksa GPIIb/IIIa, inhibirajući tako agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezanja, izloženi trombociti zahvaćeni su ovim učinkom do kraja svog životnog vijeka (oko 7-10 dana), a povrat normalne funkcije trombocita događa se brzinom koja odgovara brzini stvaranja novih trombocita. Klopidogetrel, također, inhibira agregaciju trombocita induciranu drugim agonistima pored ADP-a i to blokiranjem pojačavanja aktivacije trombocita oslobođenim ADP-om.

Budući da se aktivni metabolit klopidogetrela stvara pomoću enzima CYP450, od kojih su neki polimorfni ili podložni inhibiciji od strane drugih lijekova, svi bolesnici neće imati adekvatnu inhibiciju

trombocita.

Farmakodinamički učinci

Ponovljene doze klopidozola od 75 mg dnevno uzrokuju snažnu inhibiciju ADP-om posredovane agregacije trombocita od prvoga dana; to se progresivno pojačava i dostiže stanje dinamičke ravnoteže između dana 3 i dana 7. U stanju dinamičke ravnoteže prosječna opažena razina inhibicije, uz dozu od 75 mg dnevno, iznosi između 40% i 60%. Agregacija trombocita i vrijeme krvarenja postupno se vraćaju na početne vrijednosti, obično unutar 5 dana nakon prekida uzimanja lijeka.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Sigurnost primjene i djelotvornost klopidozola procijenjene su u 7 dvostrukoslijepih studija koje su uključivale preko 100 000 bolesnika: studija CAPRIE, u kojoj se uspoređivao klopidozol i ASK te studije CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT i ACTIVE-A, u kojima se uspoređivalo djelovanje klopidozola prema placebo, s tim da su obje terapije davane u kombinaciji s ASK i drugom standardnom terapijom.

Nedavni infarkt miokarda, moždani udar ili utvrđena bolest perifernih arterija

CAPRIE studija obuhvatila je 19 185 bolesnika s aterotrombozom koja se manifestirala kao nedavni infarkt miokarda (<35 dana), nedavni ishemijski moždani udar (između 7 dana i 6 mjeseci) ili utvrđena bolest perifernih arterija (BPA). Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primile klopidozol 75 mg/dan ili ASK 325 mg/dan, a praćeni su tijekom 1 do 3 godine. U podskupini s infarktom miokarda, većina bolesnika primila je ASK prvih nekoliko dana nakon akutnog infarkta miokarda.

Klopidozol je značajno smanjio incidenciju novih ishemijskih događaja (kombinirani ishod infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara i vaskularne smrti) u usporedbi s ASK. U analizi ITT (engl. *'intention to treat'*) zabilježeno je 939 slučajeva u skupini koja je primala klopidozol, a 1020 u skupini koja je primala ASK (relativno smanjenje rizika, RRR – engl. *relative risk reduction* = 8,7% [95% CI:0,2-16,4]; p=0,045) što odgovara broju od dodatnih 10 bolesnika kojima je spriječen novi ishemijski događaj, na svakih 1000 bolesnika liječenih 2 godine [CI:0-20]. Analiza ukupne smrtnosti, sekundarnog ishoda studije, nije pokazala značajnu razliku između klopidozola (5,8%) i ASK (6,0%).

U analizi podskupina sačinjenih prema stanju (infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, BPA) najveću su korist od liječenja (postignuta statistička značajnost pri p=0,003) imali bolesnici s bolešću perifernih arterija (BPA), posebno oni koji su u anamnezi imali infarkt miokarda (RRR = 23,7%; CI:8,9-36,2), a manja korist (ne značajno različita od učinka ASK) uočena je u bolesnika s moždanim udarom (RRR = 7,3%; CI:-5,7-18,7) [p=0,258]. Bolesnici uključeni u studiju samo na osnovu nedavnog infarkta miokarda, klopidozol je bio brojčano u manjem broju, ali statistički neznačajno različito od ASK (RRR = -4,0%; CI:-22,5-11,7) [p=0,639]. Dodatno, analiza podskupina po dobi, ukazuje da je korist od liječenja klopidozola manja u bolesnika iznad 75 godina nego u onih ≤ 75 godina.

Kako studija CAPRIE nije za cilj imala procjenu djelotvornosti u pojedinačnim podskupinama, nije jasno jesu li razlike relativnog smanjenja rizika unutar podskupina stvarne ili su slučajan rezultat.

Akutni koronarni sindrom

Studija CURE uključivala je 12 562 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda) koji su u zadnja 24 sata imali epizodu boli u prsištu ili simptome ishemije. Uključujući kriteriji bili su promjene u EKG-u povezane s novom ishemijom ili povećane vrijednosti srčanih enzima, ili troponin I ili T, barem dva puta veći od gornje granice normalne vrijednosti. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale klopidozol (udarna doza 300 mg, a zatim 75 mg/dan, N=6259) ili placebo (N=6303), oboje u kombinaciji s ASK (75-325

mg jedanput dnevno) i ostalom standardnom terapijom. Bolesnici su lijek primali do jedne godine. U studiji CURE, 823 (6,6%) bolesnika istodobno je primalo antagonistu receptora GPIIb/IIIa. Heparin je primalo više od 90% bolesnika, a istodobna primjena heparina nije značajno utjecala na relativni stupanj krvarenja u skupini koja je primala klopidogetrel i u skupini koja je primala placebo.

Broj bolesnika koji su doživjeli primarni ishod [kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar] bio je 582 (9,3%) u skupini koja je primala klopidogetrel i 719 (11,4%) u skupini koja je primala placebo, uz 20%-tno smanjenje relativnog rizika (95% CI:10%-28%; $p=0,00009$) u skupini koja se liječila klopidogetrelom (17% smanjenje relativnog rizika u bolesnika koji su liječeni konzervativno, 29% u bolesnika podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) s ili bez ugradnje stenta i 10% za bolesnike kojima je obavljeno aortokoronarno premoštenje (CABG, engl. *Coronary Artery Bypass Graft*). Novi su kardiovaskularni događaji (primarni ishod) spriječeni, 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), tijekom studijskih razdoblja 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 i 9-12 mjeseci. Tako se, nakon 3 mjeseca liječenja, zabilježena korist liječenja kombinacijom klopidogetrela i ASK nije dalje povećala, a rizik od krvarenja bio je prisutan i dalje (vidjeti dio 4.4).

Primjena klopidogetrela u CURE studiji bila je povezana sa smanjenjem potrebe za trombolitičkom terapijom (RRR = 43,3%; CI:24,3%, 57,5%) i inhibitorima GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; CI:6,5%, 28,3%).

Broj bolesnika koji je doživio koprimaryni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija) bio je 1035 (16,5%) u skupini koja je primala klopidogetrel, 1187 (18,8%) u skupini koja je primala placebo, što znači smanjenje relativnog rizika od 14% (95% CI:6%-21%, $p=0,0005$) u skupini koja je primala klopidogetrel. Na taj učinak najviše je utjecalo statistički značajno smanjenje incidencije infarkta miokarda (287; 4,6% u skupini koja je primala klopidogetrel i 363; 5,8% u skupini koja je primala placebo). Nije primijećen učinak na ponovljenu hospitalizaciju radi nestabilne angine.

Rezultati dobiveni u populaciji s različitim karakteristikama (primjerice, nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda, niska do visoka razina rizika, dijabetes, potreba za revaskularizacijom, dob, spol itd.) bili su u skladu s rezultatima primarne analize. U tzv. *post-hoc* analizi na 2 172 bolesnika (17% ukupne CURE populacije) koji su se podvrgli ugradnji stenta (Stent-CURE), podaci su pokazali da je klopidogetrel u usporedbi s placeboom pokazao značajno smanjenje relativnog rizika od 26,2% za koprimaryni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar) kao i značajno smanjenje relativnog rizika od 23,9% za drugi koprimaryni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija). Osim toga, sigurnosni profil klopidogetrela nije u toj podskupini bolesnika izazvao bilo kakvu zabrinutost. Prema tome, rezultati iz te podskupine u skladu su s cjelokupnim rezultatima ispitivanja.

Zabilježena korist liječenja klopidogetrelom bila je neovisna o drugoj akutnoj ili dugotrajnoj kardiovaskularnoj terapiji (kao što su: heparin/niskomolekularni heparin, antagonist GPIIb/IIIa, lijekovi za snižavanje kolesterola, beta blokatori, ACE inhibitori). Učinkovitost klopidogetrela opažena je neovisno od doze ASK (75-325 mg jedanput dnevno).

U bolesnika s akutnim infarkom miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI), sigurnost primjene i djelotvornost klopidogetrela procijenjena je u 2 randomizirane, placebo-kontrolirane, dvostruko slijepo studije, CLARITY i COMMIT.

CLARITY studija uključivala je 3491 bolesnika, koji su unutar 12 sati imali infarkt miokarda sa ST-elevacijom i planirala im se trombolitička terapija. Bolesnici su primili klopidogetrel (najprije udarnu dozu od 300, a nakon toga dozu od 75 mg/dan, $n=1752$) ili placebo ($n=1739$), oboje u kombinaciji s ASK (150-325 mg kao udarna doza, a nakon toga doza od 75-162 mg/dan), fibrinolitik i, po potrebi, heparin. Bolesnici su praćeni 30 dana. Primarni ishod bio je nalaz arterijske okluzije povezane s infarktom na angiogramu učinjenom prije otpusta, smrt ili rekurentni infarkt miokarda prije koronarne

angiografije. Za bolesnike koji nisu išli na angiografiju, primarni ishod bio je smrt ili rekurentni infarkt miokarda do osmog dana liječenja ili do otpusta iz bolnice. Među ispitanicima bilo je 19,7% žena i 29,2% bolesnika ≥ 65 godina. Ukupno je 99,7% bolesnika primilo fibrinolitike (fibrin-specifični: 68,7%, fibrin-nespecifični: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% beta blokatore, 54,7% ACE inhibitore i 63% statine.

15% bolesnika u klopidogetrel skupini i 21,7% bolesnika u placebo skupini dostigli su primarni ishod što predstavlja apsolutno smanjenje od 6,7% i smanjenje vjerojatnosti (od engl. *odds reduction*) od 36% u korist klopidogetrela (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), uglavnom povezano s manjim brojem arterijskih okluzija povezanih s infarktom. Ovaj učinak bio je dosljedno prisutan u svim podskupinama, uključujući skupine po dobi i spolu, lokaciji infarkta te tipu primijenjenog fibrinolitika ili heparina.

U 2x2 faktorijalno dizajniranoj COMMIT studiji s uključenih 45 852 bolesnika sa simptomima sumnje na infarkt miokarda u zadnjih 24 sata i pratećim abnormalnostima EKG-a (primjerice ST-elevacija, ST-depresija ili blok lijeve grane), bolesnici su primali klopidogetrel (75 mg/dan, $n=22\ 961$) ili placebo ($n=22\ 891$), u kombinaciji s ASK (162 mg/dan), tijekom 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Koprimaryni ishod bila je smrt bilo kojeg uzroka i prvi ponovljeni infarkt, moždani udar ili smrt. Među ispitanicima bilo je 27,8% žena, 58,4% bolesnika ≥ 60 godina (26% ≥ 70 godina) i 54,5% bolesnika koji su primali fibrinolitike.

Klopidogetrel je značajno smanjio relativni rizik od smrti bilo kojeg uzroka za 7% ($p=0,029$), i relativni rizik kombinacije ponovljenog infarkta, moždanog udara ili smrti za 9% ($p=0,002$), što je značilo ukupno smanjenje od 0,5% i 0,9%. Ovaj učinak bio je dosljedan u odnosu na dob, spol, primjenu fibrinolitika, i opažen je unutar 24 sata.

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

Prelazak s potentnijeg inhibitora P2Y₁₂ receptora na klopidogetrel u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom nakon akutne faze akutnog koronarnog sindroma (ACS) ispitan je u dva randomizirana ispitivanja sponzorirana od strane ispitivača (engl. *investigator-sponsored studies*, ISS) TOPIC i TROPICAL-ACS, s 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 s obzirom na ishemijsku bila konzistentna tijekom prve godine liječenja, veće smanjenje u pogledu ponovne pojave ishemijske nakon akutnog koronarnog sindroma uočeno je tijekom prvih dana nakon započinjanja liječenja. Međutim, *post-hoc* analize pokazale su statistički značajno povećanje rizika od krvarenja kod potentnijih inhibitora P2Y₁₂, koji se javlja pretežno tijekom faze održavanja, nakon prvog mjeseca od pojave akutnog koronarnog sindroma. TOPIC i TROPICAL-ACS dizajnirane su da ispituju kako smanjiti događaje krvarenja, a istovremeno zadržati djelotvornost lijeka.

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

Ovo randomizirano, otvoreno ispitivanje uključivalo je bolesnike s akutnim koronarnim sindromom u kojih je bila potrebna perkutana koronarna intervencija (PCI). Bolesnicima koji su primali acetilsalicilatnu kiselinu i potentniji blokator P2Y₁₂ te koji nisu imali štetne događaje prvih mjesec dana dodijeljen je ili prelazak na fiksnu dozu acetilsalicilatne kiseline i klopidogetrela (de-eskalirana dvojnna antitrombotična terapija – engl. *Dual Antiplatelet Therapy*, DAPT) ili nastavak postojećeg režima liječenja (nepromijenjen DAPT).

Sveukupno je ispitano 645 od 646 bolesnika s infarktomiokarda sa ST elevacijom (STEMI), infarktomiokarda bez ST elevacije (NSTEMI) i nestabilnom anginom (smanjeni DAPT ($n=322$); nepromijenjen DAPT ($n=323$)). Nakon godine dana provedeno je praćenje 316 bolesnika (98,1%) u skupini s de-eskaliranim DAPT-om i 318 bolesnika (98,5%) u skupini s nepromijenjenim DAPT-om. Medijan praćenja u obje skupine je bio 359 dana. Značajke ispitivane kohorte bile su slične u obje

skupine.

Primarni ishod, koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, moždanog udara, hitne revaskularizacije i BARC (od engl. *Bleeding Academic Research Consortium*) stupnja krvarenja ≥ 2 u prvoj godini nakon akutnog koronarnog sindroma dogodio se u 43 bolesnika (13,4%) u skupini s de-eskaliranim DAPT-om i u 85 bolesnika (26,3%) u skupini s nepromijenjenim DAPT-om. Ova statistički značajna razlika uglavnom je posljedica manjeg broja događaja krvarenja, bez prijavljene razlike u ishemijskim mjerama ishoda ($p=0,36$), dok se BARC stupanj krvarenja ≥ 2 javljao rjeđe u skupini s de-eskaliranim DAPT-om (4,0%) u odnosu na skupinu s nepromijenjenim DAPT-om ($p < 0,01$). Događaji krvarenja definirani kao svi BARC stupnjevi dogodili su se u 30 bolesnika (9,3%) u skupini s de-eskaliranim DAPT-om i u 76 bolesnika (23,5%) u skupini s nepromijenjenim DAPT-om ($p < 0,01$).

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

Ukupno 2 610 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s pozitivnim biomarkerima bilo je uključeno u randomizirano, otvoreno ispitivanje nakon uspješne perkutane koronarne intervencije. Bolesnici su bili randomizirani tako da primaju prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-14) ($n=1306$) ili prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-7) nakon čega su prebačeni na de-eskaliranu terapiju - klopido-grel u dozi od 75 mg/dan (dan 8-14) ($n=1304$) u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (< 100 mg/dan). Na dan 14 provedeno je ispitivanje funkcije trombocita. Bolesnici koji su primali samo prasugrel nastavili su primati prasugrel još 11,5 mjeseci.

Bolesnici na de-eskaliranoj terapiji bili su podvrgnuti ispitivanju visoke reaktivnosti trombocita (engl. *High Platelet Reactivity*, HPR). Ako je HPR bio ≥ 46 jedinica, bolesnici su vraćeni na liječenje prasugrelom u dozi od 5 ili 10 mg/dan još 11,5 mjeseci. Ako je HPR bio < 46 jedinica bolesnici su nastavili liječenje klopido-grelom u dozi od 75 mg/dan još 11,5 mjeseci. Dakle, u skupini s deeskalacijom vođenoj na temelju vrijednosti HPR-a, bolesnici su primali ili prasugrel (40%) ili klopido-grel (60%). Svi bolesnici su nastavili primati acetilsalicilatnu kiselinu i bili su praćeni godinu dana.

Primarna mjera ishoda (kombinirana incidencija kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara i BARC stupnja krvarenja ≥ 2 u 12 mjeseci) je ostvarena te je pokazala neinferiornost. 95 bolesnika (7%) u skupini s vođenom de-eskalacijom i 118 bolesnika (9%) u kontrolnoj skupini (p neinferiornosti= $0,0004$) imalo je događaj. Vođena de-eskalacija nije rezultirala povećanjem u kombiniranom riziku od ishemijskih događaja (2,5 % u skupini s vođenom de-eskalacijom u odnosu na 3,2% u kontrolnoj skupini; p neinferiornosti= $0,0115$) niti u ključnoj sekundarnoj mjeri ishoda BARC stupnja krvarenja ≥ 2 (5% u skupini s vođenom de-eskalacijom nasuprot 6% u kontrolnoj skupini ($p=0,23$)). Kumulativna incidencija svih događaja krvarenja (BARC stupanj krvarenja od 1 do 5) bila je 9% (114 događaja) u skupini s vođenom de-eskalacijom u odnosu na 11% (137 događaja) u kontrolnoj skupini ($p=0,14$).

Dvojna antitrombocitna terapija u akutnom manjem ishemijskom moždanom udaru ili umjerenom do visokorizičnom prolaznom ishemijskom napadaju

Dvojna antitrombocitna terapija s kombinacijom klopido-grela i ASK kao liječenje za prevenciju moždanog udara nakon akutnog manjeg ishemijskog moždanog udara ili umjerenog do visokorizičnog prolaznog ishemijskog napadaja ispitana je u dva randomizirana ispitivanja sponzorirana od strane ispitivača, CHANCE i POINT, s podacima o kliničkoj sigurnosti i djelotvornosti.

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

Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje uključilo je 5170 bolesnika kineskog porijekla s akutnim prolaznim ishemijskim napadajem (vrijednost ABCD2 ≥ 4) ili akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS ≤ 3). Bolesnici su u obje skupine primili ASK 1. dan (s dozom u rasponu od 75 do 300 mg, prema odluci liječnika). Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala klopido-grel i ASK, primili su udarnu dozu

klopidogrela od 300 mg 1. dan, nakon čega je slijedila doza klopidogrela od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana, i ASK u dozi od 75 mg dnevno od 2. do 21. dana. Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala samo ASK, primili su placebo oblik klopidogrela od 1. do 90. dana i ASK u dozi od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana.

Primarni ishod djelotvornosti bio je svaki novi slučaj moždanog udara (ishemijskog ili hemoragijskog) u prvih 90 dana nakon akutnog manjeg ishemijskog moždanog udara ili visokorizičnog prolaznog ishemijskog napadaja. To se javilo u 212 bolesnika (8,2%) u skupini koja je primala klopidogrel i ASK u usporedbi s 303 bolesnika (11,7%) u skupini koja je primala samo ASK (omjer hazarda [HR], 0,68; 95% CI; 0,57 do 0,81; $P < 0,001$). Ishemijski moždani udar javio se u 204 bolesnika (7,9%) u skupini koja je primala klopidogrel i ASK u usporedbi s 295 (11,4%) u skupini koja je primala samo ASK (HR; 0,67; 95% CI; 0,56 do 0,81; $P < 0,001$). Hemoragijski moždani udar javio se u 8 bolesnika u obje ispitivane skupine (0,3% svake skupine). Umjereno ili teško krvarenje javilo se u sedam bolesnika (0,3%) u skupini koja je primala klopidogrel i ASK te u osam bolesnika (0,3%) u skupini koja je primala samo ASK ($P = 0,73$). Učestalost bilo kojeg slučaja krvarenja iznosila je 2,3% u skupini koja je primala klopidogrel i ASK u usporedbi s 1,6% u skupini koja je primala samo ASK (HR; 1,41%; 95% CI; 0,95 do 2,10; $P = 0,09$).

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

Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje uključilo je 4881 bolesnika iz različitih država s akutnim prolaznim ishemijskim napadajem (vrijednost ABCD2 ≥ 4) ili manjim moždanim udarom (NIHSS ≤ 3). Svi bolesnici iz obje skupine primili su ASK od 1. do 90. dana (50-325 mg ovisno o odluci liječnika). Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala klopidogrel, primili su udarnu dozu klopidogrela od 600 mg 1. dan, nakon čega je slijedila doza klopidogrela od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana. Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala placebo, primili su placebo oblik klopidogrela od 1. do 90. dana.

Primarni ishod djelotvornosti bio je kompozitni i sastojao se od velikih ishemijskih događaja (ishemijski moždani udar, infarkt miokarda ili smrt zbog ishemijskog vaskularnog događaja) na dan 90. Ovo se javilo u 121 bolesnika (5,0%) koji su primali klopidogrel i ASK u usporedbi sa 160 bolesnika (6,5%) koji su primali samo ASK (HR; 0,75; 95% CI; 0,59 do 0,95; $P = 0,02$). Sekundarni ishod ishemijskog moždanog udara javio se u 112 bolesnika (4,6%) koji su primali klopidogrel i ASK u usporedbi sa 155 bolesnika (6,3%) koji su primali samo ASK (HR; 0,72; 95% CI; 0,56 do 0,92; $P = 0,01$). Primarni sigurnosni ishod velikog krvarenja javio se u 23 od 2432 bolesnika (0,9%) koji su primali klopidogrel i ASK te u 10 od 2449 bolesnika (0,4%) koji su primali samo ASK (HR 2,32; 95% CI, 1,10 do 4,87; $P = 0,02$). Manje krvarenje pojavilo se u 40 bolesnika (1,6%) koji su dobivali klopidogrel i ASK te u 13 bolesnika (0,5%) koji su dobivali samo ASK (HR; 3,12; 95% CI; 1,67 do 5,83; $P = 0,001$).

Analiza vremenske raspodjele u ispitivanjima CHANCE i POINT

Nastavljanje dvojne antitrombotične terapije dulje od 21 dan nije pokazalo korist u pogledu djelotvornosti. Vremenska raspodjela velikih ishemijskih događaja i velikog krvarenja prema uvedenom liječenju napravljena je kako bi se analizirao učinak kratkoročne vremenske raspodjele dvojne antitrombotične terapije.

Tablica 1 - Vremenska raspodjela velikih ishemijskih događaja i velikog krvarenja prema uvedenom liječenju u ispitivanjima CHANCE i POINT

Ishodi u ispitivanjima CHANCE i POINT	Uvedeno liječenje	Broj događaja			
		Ukupno	1.tjedan	2. tjedan	3.tjedan

Veliki ishemijski događaji	ASK (n=5035)	458	330	36	21
	Klopidogrel+ASK (n=5016)	328	217	30	14
	Razlika	130	113	6	7
Veliko krvarenje	ASK (n=5035)	18	4	2	1
	Klopidogrel+ASK (n=5016)	30	10	4	2
	Razlika	-12	-6	-2	-1

Fibrilacija atrijska

Studije ACTIVE-W i ACTIVE-A, zasebna ispitivanja u programu ACTIVE, uključivale su bolesnike s fibrilacijom atrijskom (AF) koji su imali najmanje jedan faktor rizika za krvožilne događaje. Temeljeno na uključujućim kriterijima, liječnici su bolesnike uključivali u studiju ACTIVE-W ako su bili kandidati za terapiju antagonistima vitamina K (kao što je varfarin). Studija ACTIVE-A uključivala je bolesnike koji nisu mogli primiti antagonistima vitamina K (VKA) terapiju, zbog toga što nisu bili podobni ili nisu željeli primiti terapiju.

Studija ACTIVE-W pokazala je da je antikoagulantna terapija s antagonistima vitamina K učinkovitija nego terapija klopidogrelom i ASK.

Studija ACTIVE-A (n=7554) bila je multicentrična, randomizirana, dvostrukoslijepa, placebom kontrolirana studija u kojoj se uspoređivao učinak klopidogrela u dozi od 75 mg/dnevno uz ASK (n=3772) u odnosu na placebo (n=3782). Preporučena doza ASK iznosila je 75 do 100 mg/dnevno. Bolesnici su bili liječeni do 5 godina.

Bolesnici randomizirani u programu ACTIVE imali su dokumentiranu fibrilaciju atrijsku (AF), tj. ili permanentnu AF ili najmanje 2 epizode intermitentne AF u zadnjih 6 mjeseci te su imali najmanje jedan od sljedećih faktora rizika: dob ≥ 75 godina ili 55 do 74 godine te ili dijabetes koji zahtijeva terapiju lijekovima ili dokumentirani prethodni infarkt miokarda ili dokumentiranu bolest koronarnih arterija; ako su primali terapiju za sistemska hipertenzija; prethodni moždani udar, prolazni ishemijski napadaj (TIA) ili ne-CNS sistemska embolija; disfunkcija lijevog ventrikula s ežekcijskom frakcijom lijevog ventrikula $< 45\%$ ili dokumentirana periferna vaskularna bolest. Srednja vrijednost CHADS₂ iznosila je 2,0 (raspon 0-6).

Glavni kriterij za isključivanje bolesnika bili su dokumentirani peptički ulkus unutar zadnjih 6 mjeseci, prethodno intracerebralno krvarenje, značajna trombocitopenija (broj trombocita $< 50 \times 10^9/l$), potreba za klopidogrelom ili oralnim antikoagulantima ili netolerancija prema bilo kojoj od dvije djelatne tvari.

73% bolesnika uključenih u studiju ACTIVE-A nisu bili sposobni za uzimanje VKA terapije prema procjeni liječnika, zbog nemogućnosti praćenja INR (International Normalised Ratio), sklonosti padanju ili traumatskim ozljedama glave ili zbog specifičnog rizika od krvarenja; za 26% bolesnika odluka liječnika bila je temeljena na nevoljnosti bolesnika za uzimanje VKA terapije.

Populacija bolesnika uključivala je 41,8% žena. Prosječna dob iznosila je 71 godinu, uz 41,6% bolesnika u dobi od ≥ 75 godina. Ukupno 23,0% bolesnika primalo je antiaritmike, 52,1% beta blokatore, 54,6% ACE inhibitore te 25,4% statine.

Broj bolesnika koji su dostigli primarni ishod (vrijeme do prve pojave moždanog udara, infarkta miokarda, ne-CNS sistemske embolije ili smrti od vaskularnog uzroka) bio je 832 (22,1%) u skupini liječenoj klopidogrelom + ASK te 924 (24,4%) u skupini placebo + ASK (relativno smanjenje rizika od 11,1%; 95% CI od 2,4% do 19,1%; $p=0,013$), primarno zbog velikog smanjenja incidencije moždanih udara. Moždani udar doživjelo je 296 (7,8%) bolesnika koji su primali klopidogrel + ASK te 408 (10,8%) bolesnika koji su primali placebo + ASK (relativno smanjenje rizika od 28,4%; 95% CI, 16,8%

do 38,3%; $p=0,00001$).

Pedijatrijska populacija

U studiji s postupnim povećanjem doze na 86 novorođenčadi ili dojenčadi u dobi do najviše 24 mjeseca te s rizikom od tromboze (PICOLO), procijenjen je učinak klopidogrela u konsecutivnim dozama od 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg u novorođenčadi i dojenčadi te u dozi od 0,15 mg/kg samo u novorođenčadi. S dozom od 0,2 mg/kg postignut je prosječni postotak inhibicije od 49,3% (5 μ M ADP-om inducirane agregacije trombocita), što je usporedivo onim u odraslih koji uzimaju klopidogrel u dozi od 75 mg/dnevno.

U randomiziranoj, dvostrukoslijepoj studiji s paralelnim skupinama (CLARINET), 906 pedijatrijskih bolesnika (novorođenčad i dojenčad) s cijanotičnom kongenitalnom bolešću srca ublaženom sistemsko-plućnim arterijskim šantom, bilo je randomizirano da primaju klopidogrel u dozi od 0,2 mg/kg ($n=467$) ili placebo ($n=439$) zajedno s istodobnom popratnom terapijom sve do drugog operativnog zahvata. Prosječno vrijeme između ugradnje šanta te prve primjene lijeka iz studije bilo je 20 dana. Približno 88% bolesnika istodobno je primalo ASK (u rasponu od 1 do 23 mg/kg/dnevno). Nije bilo značajne razlike među skupinama u primarnom kompozitnom ishodu koji se odnosi na smrt, trombozu šanta ili kardiološku intervenciju prije 120-og dana starosti nakon događaja za koji se smatra da je trombološke prirode (89 [19,1%] za klopidogrel skupinu i 90 [20,5%] za placebo skupinu) (vidjeti dio 4.2). Krvarenje je bilo najčešće prijavljena nuspojava u klopidogrel i placebo skupini, međutim, nije bilo značajne razlike u stopi krvarenja među skupinama. U dugotrajnoj nastavnoj studiji o sigurnosti primjene, 26 bolesnika koji su još uvijek imali šant nakon godinu dana starosti, primali su klopidogrel do 18 mjeseci starosti. Nisu primijećeni problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka tijekom ove dugotrajne nastavne studije.

Studije CLARINET i PICOLO bile su provedene korištenjem konstituirane otopine klopidogrela. U relativnoj studiji biodostupnosti lijeka u odraslih, konstituirana otopina klopidogrela pokazala je sličan raspon i neznatno veću brzinu apsorpcije glavnog cirkulirajućeg (inaktivnog) metabolita, u usporedbi s tabletom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratne i ponovljene oralne doze od 75 mg dnevno, klopidogrel se brzo apsorbira. Srednje vršne razine nepromijenjenog klopidogrela u plazmi (oko 2,2-2,5 ng/ml nakon jednokratne oralne doze od 75 mg), postiže se otprilike 45 minuta nakon uzimanja lijeka. Apsorpcija iznosi najmanje 50%, na temelju izlučivanja metabolita klopidogrela putem mokraće.

Distribucija

Klopidogrel i glavni cirkulirajući (neaktivni) metabolit reverzibilno se *in vitro* vežu za proteine u ljudskoj plazmi (98% i 94%). Vežanje nije zasićeno *in vitro* u širokom rasponu koncentracije.

Biotransformacija

Klopidogrel se najvećim dijelom metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo* klopidogrel se metabolizira preko dva glavna metabolička puta: jednim posredovanim esterazom, koji dovodi do hidrolize u neaktivni derivat karboksilne kiseline (koji čini 85% cirkulirajućih metabolita) i drugim posredovanim višestrukim enzimima skupine citokrom P450. Klopidogrel se prvo metabolizira u intermedijarni metabolit 2-okso-klopidogrel. Naknadni metabolizam 2-okso-klopidogrela rezultira nastajanjem aktivnog metabolita, tiolnog derivata klopidogrela. Aktivni metabolit nastaje većinom putem CYP2C19 uz sudjelovanje nekoliko drugih CYP enzima, uključujući CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Aktivni tiolni metabolit, koji je izoliran *in vitro*, brzo se i ireverzibilno veže na receptore na trombocitima i time inhibira agregaciju trombocita.

C_{max} aktivnog metabolita je dvostruko veći nakon jednokratne udarne doze od 300 mg klopidogrela, nego nakon uzimanja doze održavanja od 75 mg tijekom četiri dana. C_{max} postiže se otprilike 30 do 60

minuta nakon doziranja.

Eliminacija

Nakon oralne doze ^{14}C označenog klopidogrela u ljudi, približno 50% doze izlučilo se u mokraću, a približno 46% u stolicu u vremenskom intervalu od 120 sati nakon doziranja. Nakon jednokratne oralne primjene klopidogrela u dozi od 75 mg, poluvijek klopidogrela iznosio je otprilike 6 sati. Poluvijek eliminacije glavnog cirkulirajućeg (neaktivnog) metabolita iznosio je 8 sati nakon jednokratne i ponovljene primjene.

Farmakogenetika

CYP2C19 je uključen u formiranje aktivnog metabolita i 2-okso-klopidogrel intermedijarnog metabolita. Farmakokinetika i antitrombocitni učinak aktivnog metabolita klopidogrela, mjereni u *ex vivo* testovima agregacije trombocita, razlikuju se ovisno o genotipu 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 u slabih metabolizatora u bijelaca (85%) i Azijata (99%). Ostali aleli povezani sa smanjenim metabolizmom uključuju CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8, ali oni su manje zastupljeni. Bolesnici sa statusom slabih metabolizatora imaju 2 nefunkcionalna alela kako je definirano gore. Učestalost genotipova slabih CYP2C19 metabolizatora prema objavljenim podacima iznosi otprilike 2% za bijelce, 4% za crnce i 14% za Kineze. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

U križnoj studiji na 40 zdravih osoba, po 10 iz svake skupine CYP2C19 metabolizatora (ultrabrizi, brzi, umjereni i slabi), procijenjen je farmakokinetički i antitrombocitni odgovor primjenom doze od 300 mg, nakon čega je slijedila doza od 75 mg/dan te doze od 600 mg, nakon čega je slijedila doza od 150 mg/dan, u trajanju od ukupno 5 dana (stanje dinamičke ravnoteže). Nisu opažene značajne razlike u izloženosti aktivnom metabolitu i prosječnoj vrijednosti inhibicije agregacije trombocita (IPA) među ultrabrzim, brzim i umjerenim metabolizatorima. U slabih metabolizatora, izloženost aktivnom metabolitu bila je smanjena za 63-71% u usporedbi s brzim metabolizatorima. Nakon režima doziranja od 300 mg/75 mg, antitrombocitni odgovor bio je smanjen u slabih metabolizatora sa srednjom vrijednosti IPA (5 μM ADP) od 24% (nakon 24 sata) te 37% (na dan 5), u usporedbi s vrijednostima IPA-e od 39% (24 sata) i 58% (dan 5) za brze metabolizatore te 37% (24 sata) i 60% (dan 5) za umjerene metabolizatore. Kad su slabi metabolizatori primili dozu od 600 mg/150 mg, izloženost aktivnom metabolitu bila je veća nego kod režima doziranja od 300 mg/75 mg. Dodatno, vrijednost IPA iznosila je 32% (24 sata) i 61% (dan 5), što je više nego u slabih metabolizatora koji su primali režim doziranja od 300 mg/75 mg i slično je ostalim skupinama CYP2C19 metabolizatora koje su primale doze od 300 mg/75 mg. U kliničkim studijama nije utvrđen odgovarajući režim doziranja za ovu populaciju bolesnika.

U skladu s gore navedenim rezultatima, u meta analizi koja je uključivala 6 studija sa 335 osoba liječenih klopidogrelom u stanju dinamičke ravnoteže, pokazano je da je izloženost aktivnom metabolitu smanjena za 28% za umjerene metabolizatore te 72% za slabe metabolizatore, dok je inhibicija agregacije trombocita (5 μM ADP) smanjena s razlikama za vrijednosti IPA-e od 5,9%, odnosno 21,4%, u usporedbi s brzim metabolizatorima.

Utjecaj CYP2C19 genotipa na kliničke ishode u bolesnika liječenih klopidogrelom nije procijenjen u prospektivnim, randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima. Međutim, postoji veći broj retrospektivnih analiza za procjenu ovog učinka u bolesnika liječenih klopidogrelom za koje postoje rezultati genotipizacije: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) te ACTIVE-A (n=601), kao i određeni broj objavljenih kohortnih kliničkih studija.

U studiji TRITON-TIMI 38 i 3 kohortne studije (Collet, Sibbing, Giusti), kombinirana skupina bolesnika sa statusom umjerenih ili slabih metabolizatora, imala je veću stopu kardiovaskularnih događaja (smrt, infarkt miokarda, i moždani udar) ili tromboze stenta, u usporedbi s brzim metabolizatorima.

U studiji CHARISMA i jednoj kohortnoj studiji (Simon), povećana stopa slučajeva bila je zapažena samo u slabih metabolizatora, u usporedbi s brzim metabolizatorima.

U studijama CURE, CLARITY, ACTIVE-A i jednoj od kohortnih studija (Trenk), nije uočena povećana stopa slučajeva temeljena na metabolizatorskom statusu.

Niti jedna od ovih analiza nije bila odgovarajuće veličine za otkrivanje razlika u ishodu za slabe metabolizatore.

Posebne populacije

Farmakokinetika aktivnog metabolita klopidogrela nije poznata za sljedeće posebne skupine bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon ponovljenih doza klopidogrela (75 mg/dan) u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina od 5 do 15 ml/min) inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je manja (25%) nego u zdravih ispitanika, iako je produljenje vremena krvarenja bilo slično onom zabilježenom u zdravih bolesnika koji su primali 75 mg klopidogrela dnevno. Osim toga, klinička podnošljivost je bila dobra u svih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon ponovljenih dnevnih doza klopidogrela od 75 mg tijekom deset dana, u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre, inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je slična u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Srednje produljenje vremena krvarenja također je bilo slično u obje skupine.

Rasa

Prevalencija CYP2C19 alela koja rezultira umjerenim i slabim CYP2C19 metabolizmom razlikuje se prema rasi/etničkoj skupini (vidjeti dio „Farmakogenetika“). U literaturi su dostupni ograničeni podaci za procjenu kliničke implikacije genotipizacije ovog CYP enzima na ishode kliničkih događaja u azijskoj populaciji.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tijekom nekliničkih studija provedenih na štakorima i babunima, najčešće zabilježeni učinci bile su promjene na jetri. One su se javljale pri dozama koje su odgovarale barem 25 puta većoj izloženosti od one u bolesnika koji su primali kliničku dozu od 75 mg klopidogrela na dan i bile su posljedice učinka na jetrene metaboličke enzime. Učinak na jetrene metaboličke enzime nije primijećen u ljudi koji su primali terapijske doze klopidogrela.

Pri vrlo visokim dozama, također je zabilježena slaba želučana podnošljivost klopidogrela (gastritis, erozije želuca, i/ili povraćanje) u štakora i babuna.

Nije bilo dokaza o karcinogenim učincima kada se klopidogrel davao miševima 78 tjedana i štakorima 104 tjedna u dozama do 77 mg/kg/dan (što predstavlja barem 25 puta veću izloženost nego u 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 imao štetnih učinaka na fertilitet muških i ženskih štakora, i nije pokazao teratogene učinke na štakorima i kunićima. Kada se davao ženjkama štakora u vrijeme dojenja, klopidogrel je izazivao neznatno kašnjenje u razvitku mladunčadi.

Specifične farmakokinetičke studije provedene s radioaktivno označenim klopidogrelom pokazale su da se izvorna tvar ili njeni metaboliti izlučuju u mlijeko. Stoga se ne može isključiti izravni (slaba toksičnost) ili neizravni (loš okus) učinak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

- laktoza
- celuloza, mikrokristalična
- škrob, prethodno geliran
- makrogol 6000
- ricinusovo ulje, hidrogenirano

Ovojnica:

- hipromeloza
- titanijev dioksid (E171)
- željezov oksid, crveni (E172)
- talk
- propilenglikol.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51 000 Rijeka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-697442282

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. prosinca 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. kolovoza 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25.06.2021.