

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Attera 75 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrel hidrogen sulfata).

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom: jedna filmom obložena tableta sadrži 78,14 mg laktoze.

Za kompletan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, dijametra 9,0 mm, sa utisnutom oznakom „I“ na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

*Sekundarna prevencija aterotrombotskih događaja*

Klopidogrel je indiciran kod:

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

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

Klopidogrel je indiciran u kombinaciji s ASK kod:

- odraslih bolesnika s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadom (vrijednosti ABCD<sup>2</sup>  $\geq 4$ ) ili manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) unutar 24 sata od pojave ili prolaznog ishemijskog napada ili ishemijskog moždanog udara.

*Prevencija aterotrombotskih i tromboembolijskih događaja kod fibrilacije atrijske*

Kod odraslih bolesnika sa fibrilacijom atrijske koji imaju najmanje jedan faktor rizika za vaskularne događaje, nisu prikladni za terapiju antagonistima vitamina K (VKA) te imaju nizak rizik od krvarenja, klopidogrel je indiciran u kombinaciji sa ASK za prevenciju aterotrombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar.

Za više informacija vidjeti dio 5.1.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

- Odrasli i starije osobe

Klopidogrel se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg.

Bolesnici sa akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda): liječenje klopidogrelom treba započeti sa jednokratnom udarnom dozom od 300 mg ili 600 mg. Udarna doza od 600 mg se može razmotriti kod bolesnika u dobi <75 godina kad je planirana perkutana koronarna intervencija (vidjeti dio 4.4). Liječenje klopidogrelom treba nastaviti sa 75 mg jedanput dnevno (uz acetilsalicilnu kiselinu (ASK) 75 mg do 325 mg dnevno). Budući da se više doze acetilsalicilne kiseline povezuju sa 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 efekat zabilježen je u trećem mjesecu liječenja (vidjeti dio 5.1).
- Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta:  
Za medikamentozno liječene bolesnike pogodne za liječenje trombolitičkom/fibrinolitičkom terapijom liječenje klopidogrelom provodi se jednom dnevnom dozom od 75 mg, a započinje udarnom dozom od 300 mg u kombinaciji sa ASK te sa ili bez trombolitika. Kod liječenih bolesnika starijih od 75 godina liječenje klopidogrelom ne treba započinjati udarnom dozom. Kombinovano liječenje treba započeti što je moguće ranije nakon pojave simptoma i nastaviti kroz najmanje 4 sedmice. Korist kombinacije klopidogrela sa ASK u trajanju dužem od 4 sedmice nije ispitivana u ovom stanju (vidjeti dio 5.1).
- Kad je predviđena perkutana koronarna intervencija (engl. *Percutaneous Coronary Intervention*, PCI):
  - liječenje klopidogrelom treba započeti udarnom dozom od 600 mg kod bolesnika koji se podvrgavaju primarnom PCI-ju i kod bolesnika koji se podvrgavaju PCI-ju više od 24 sata od primanja fibrinolitičke terapije. Kod bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina udarnu dozu od 600 mg treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).
  - udarnu dozu klopidogrela od 300 mg treba primijeniti kod bolesnika koji se podvrgavaju PCI-ju unutar 24 sata od primanja fibrinolitičke terapije.  
Liječenje klopidogrelom treba nastaviti dozom od 75 mg jednom dnevno i ASK 75 mg - 100 mg jednom dnevno. Kombinovanu terapiju treba započeti što ranije nakon pojave simptoma i nastaviti do 12 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

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

Odraslim bolesnicima s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadom (vrijednost ABCD<sub>2</sub>  $\geq 4$ ) ili manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS  $\leq 3$ ) 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 (dvojna antitrombotična terapija), a nakon toga slijedi jednostruka antitrombotična terapija.

Kod bolesnika sa fibrilacijom atrija, klopidogrel se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg. Treba istovremeno započeti i nastaviti davati ASK (75 mg - 100 mg dnevno) u kombinaciji sa klopidogrelom (vidjeti dio 5.1).

### Ako se propusti 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.

## Posebne populacije

- Starije osobe  
Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda):
  - Kod bolesnika <75 godina može se razmotriti udarna doza od 600 mg kada je predviđena perkutana koronarna intervencija (vidjeti dio 4.4).
- Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta:
  - Za medikamentozno liječenje bolesnike koji su podobni za trombolitičku/fibrinolitiku terapiju: kod bolesnika starijih od 75 godina klopidogetrel treba započeti bez udarne doze.
- Za bolesnike koji se podvrgavaju primarnom PCI-ju i bolesnike koji se podvrgavaju PCI više od 24 sata od primanja fibrinolitike terapije:
  - Kod bolesnika  $\geq 75$  godina udarnu dozu od 600 mg treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).
- Pedijatrijska populacija  
Klopidogetrel se ne primjenjuje kod djece zbog nedovoljnih podataka o djelotvornosti (vidjeti dio 5.1).
- Oštećenje funkcije bubrega  
Terapijsko iskustvo kod bolesnika sa narušenom funkcijom bubrega je ograničeno (vidjeti dio 4.4).
- Oštećenje funkcije jetre  
Terapijsko iskustvo kod bolesnika sa umjereno narušenom funkcijom jetre koji mogu imati hemoragičnu dijatezu je ograničeno (vidjeti dio 4.4).

## Način primjene

Oralna primjena.

Može se uzimati uz obrok ili bez obroka.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na klopidogetrel ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 2 ili dijelu 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Aktivno patološko krvarenje, poput peptičkog ulkusa ili intrakranijalnog krvarenja.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

#### *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 tokom liječenja pojave klinički znakovi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8). Kao i u slučaju drugih antitrombotičkih lijekova, klopidogetrel sa oprezom treba davati bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog povrede, hirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se liječe sa ASK, heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući Cox-2 inhibitore ili selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), ili jake CYP2C19 induktore ili druge lijekove koji nose rizik od krvarenja kao što je pentoksifilin (vidjeti dio 4.5). Zbog povećanog rizika od krvarenja, trojna antitrombotična terapija (klopidogetrel + ASK + dipiridamol) za sekundarnu prevenciju moždanog udara ne preporučuje se kod bolesnika s akutnim nekardioembolijskim ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog bilo kakvih znakova krvarenja,

uključujući okultno krvarenje, naročito tokom prvih sedam dana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili hirurških zahvata. Ne preporučuje se istovremena primjena klopidogrela i drugih oralnih antikoagulanasa, jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Ako se bolesnik planira podvrgnuti elektivnom hirurškom zahvatu, te je antitrombocitni efekat trenutno nepoželjan, davanje klopidogrela treba prekinuti 7 dana prije zahvata. Bolesnici moraju obavijestiti ljekara i stomatologa o uzimanju klopidogrela prije nego što se planira bilo kakav hirurški zahvat i prije nego što se počne uzimati bilo koji novi lijek. Klopidogrel produžava vrijeme krvarenja i mora se davati sa oprezom bolesnicima koji imaju lezije sa mogućnošću krvarenja (naročito gastrointestinalne ili intraokularne).

Bolesnicima koji uzimaju klopidogrel (kao monoterapiju ili u kombinaciji sa ASK) potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati duže nego obično i da moraju obavijestiti ljekara o bilo kakvom neočekivanom krvarenju (s obzirom na mjesto i trajanje krvarenja).

Primjena udarne doze klopidogrela od 600 mg ne preporučuje se kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta i u dobi od  $\geq 75$  godina zbog povećanog rizika od krvarenja u toj grupi bolesnika.

Zbog ograničenih kliničkih podataka kod bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina sa STEMI PCI-jem i povećanim rizikom od krvarenja, primjenu udarne doze klopidogrela od 600 mg treba razmotrit samo nakon individualne ljekarske procjene rizika od krvarenja kod bolesnika.

#### *Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)*

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene klopidogrela, nekad nakon kratke izloženosti lijeku. Karakterišu je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija kojoj mogu biti pridruženi neurološki ispadi, disfunkcija bubrega ili povišena temperatura. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

#### *Stečena hemofilija*

Nakon primjene klopidogrela prijavljena je stečena hemofilija. U slučaju kada je potvrđeno izolovano produženje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) sa ili bez krvarenja, treba razmotriti postojanje stečene hemofilije. Bolesnike sa potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije trebaju nadzirati i liječiti specijalisti, a primjenu klopidogrela treba prekinuti.

#### *Nedavni ishemijski moždani udar*

- *Inicijalno liječenje*
  - Kod bolesnika s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadom, potrebno je započeti s dvojnomo antitrombocitnom terapijom (klopidogrel i ASK) najkasnije 24 sata nakon događaja.
  - Nema podataka o koristi i riziku kratkoročne dvojne antitrombocitne terapije kod bolesnika s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadom s (netraumatskim) intrakranijalnim krvarenjem u istoriji bolesti.
  - Kod bolesnika s *non-minor* ishemijskim moždanim udarom, monoterapija klopidogrela treba se započeti tek nakon prvih 7 dana od događaja.
- *Bolesnici s non-minor ishemijskim moždanim udarom (NIHSS>4)*  
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 napad kod bolesnika kod kojih je intervencija indicirana ili planirana*  
Nema podataka koji podupiru primjenu dvojne antitrombocitne terapije kod bolesnika kod kojih je indicirano liječenje karotidnom endarterektomijom ili intravaskularnom trombektomijom, kao niti kod bolesnika kod kojih je planirana tromboliza ili antikoagulantna terapija. Ne preporučuje se dvojna antitrombocitna terapija u ovim situacijama.

*Citohrom P4502C19 (CYP2C19)*

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

Obzirom da se klopidogrel djelimično metabolizira do svog aktivnog metabolita pomoću enzima CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima rezultirati smanjenom koncentracijom aktivnog metabolita klopidogrela. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Kao mjera opreza, nije preporučena istovremena primjena lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori enzima CYP2C19 (za popis inhibitora CYP2C19 vidjeti dio 4.5, također vidjeti dio 5.2).

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

#### *Supstrati CYP2C8*

Potreban je oprez kod bolesnika koji se istovremeno liječe klopidogrelom i lijekovima koji su supstrati CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

#### *Unakrsne reakcije među tienopiridinima*

Kod bolesnika treba provjeriti da li u anamnezi postoji preosjetljivost na tienopiridine (kao što je klopidogrel, tiklopidin, prasugrel) jer su prijavljene unakrsne reakcije među tienopiridinima (vidjeti dio 4.8). Tienopiridini mogu uzrokovati blage do ozbiljne alergijske reakcije kao što su osip, angioedem ili hematološke unakrsne reakcije kao što su trombocitopenija i neutropenija. Bolesnici kod kojih su se prethodno razvile alergijske i/ili hematološke reakcije na jedan tienopiridin mogu imati povećan rizik od razvoja iste ili različite reakcije na drugi tienopiridin. Preporučuje se pažljivo pratiti znakove preosjetljivost kod bolesnika s poznatom alergijom na tienopiridine.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Terapijsko iskustvo s klopidogrelom kod bolesnika sa narušenom funkcijom bubrega je ograničeno. Zato se tim bolesnicima klopidogrel mora davati sa oprezom (vidjeti dio 4.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Ograničeno je iskustvo kod bolesnika sa umjereno narušenom funkcijom jetre koji bi mogli imati hemoragičnu dijatezu. Klopidogrel se u toj grupi bolesnika mora primjenjivati sa oprezom (vidjeti dio 4.2).

#### *Pomoćne supstance*

Attera sadrži laktozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

*Lijekovi koji su povezani s rizikom za krvarenje:* postoji povećan rizik od krvarenja zbog mogućeg aditivnog učinka. Istovremena primjena lijekova povezanih s rizikom krvarenja zahtijeva poseban oprez (vidjeti dio 4.4).

*Oralni antikoagulansi:* istovremena 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 uticala na farmakokinetiku S-varfarina ili INR (engl. *International Normalised Ratio*) kod bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju varfarinom, istovremena primjena klopidogrela sa varfarinom povećava rizik od krvarenja zbog nezavisnih efekata na hemostazu.

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

*Acetilsalicilna kiselina (ASK):* ASK nije uticala na promjenu klopidogrelom posredovane inhibicije ADP-om inducirane agregacije trombocita, ali je klopidogrel potencirao efekat ASK na agregaciju trombocita posredovanu kolagenom. Međutim, istovremena primjena 500 mg ASK dva puta dnevno tokom jednog dana nije značajno produžila vrijeme krvarenja produženo uzimanjem klopidogrela. Farmakodinamička interakcija između klopidogrela i acetilsalicilne kiseline moguća je i ona može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga, kod istovremene upotrebe je potreban oprez (vidjeti dio 4.4). Međutim, klopidogrel i ASK su se istovremeno primjenjivali 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 efekat heparina na koagulaciju. Istovremena primjena heparina nije uticala na inhibiciju agregacije trombocita induciranu klopidogrelom. Farmakodinamička interakcija između klopidogrela i heparina je moguća i može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je pri istovremenoj primjeni potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

*Trombolitici:* sigurnost istovremene primjene klopidogrela, fibrinskih ili afibrinskih specifičnih trombolitika i heparina procjenjivala se kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. Incidenca klinički značajnog krvarenja bila je slična onoj primijećenoj kod istovremene upotrebe trombolitika i heparina sa ASK (vidjeti dio 4.8).

*Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL):* u jednoj kliničkoj studiji provedenoj na zdravim dobrovoljcima, istovremena primjena klopidogrela i naproksena povećala je gubitak krvi okultnim krvarenjem iz probavnog trakta. Međutim, zbog nepostojanja studija u kojima se prati interakcija sa drugim lijekovima iz grupe NSAIL za sada nije jasno odnosi li se povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja na sve nesteroidne protuupalne lijekove. Zato je potreban oprez pri istovremenoj primjeni NSAIL, uključujući Cox-2 inhibitore i klopidogrel (vidjeti dio 4.4).

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

#### *Ostala istovremena terapija:*

##### Induktori CYP2C19

Obzirom da se klopidogrel do svog aktivnog metabolita djelimično metabolizira enzimom CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji induciraju aktivnost ovog enzima rezultirati povećanim nivoima aktivnog metabolita klopidogrela.

Rifampicin snažno inducira CYP2C19 što dovodi i do povećanog nivoa aktivnog metabolita klopidogrela i do inhibicije trombocita, a što posebno može pojačati rizik od krvarenja. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istovremena primjena s lijekovima koji su jaki induktori CYP2C19 (vidjeti dio 4.4).

##### Inhibitori CYP2C19

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

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

##### Inhibitori protonske pumpe (IPP)

Omeprazol primijenjen u dozi od 80 mg dnevno, istovremeno sa klopidogrelom ili sa 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 sa oslabljenom inhibicijom agregacije trombocita od 39% (udarna doza) i 21% (doza održavanja). Za esomeprazol se očekuje da ima sličnu interakciju sa 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 istovremena primjena omeprazola ili esomeprazola i klopidogrela (vidjeti dio 4.4).

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

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

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H<sub>2</sub> blokatora ili antacida, utiču na antitrombotičnu aktivnost klopidogrela.

Pojačana antiretrovirusna terapija (engl. *anti-retroviral therapy*, ART): Bolesnici s HIV infekcijom liječeni pojačanom antiretrovirusnom terapijom (ART) su u visokom riziku od vaskularnih događaja.

Značajno smanjena inhibicija trombocita zabilježena je kod nekih bolesnika s HIV infekcijom liječenih ritonavinom-ili-kobicistatom-pojačanom ART. Iako klinički značaj ovih analiza nije siguran, zabilježeni su spontano prijavljeni slučajevi bolesnika zaraženih HIV-om, liječenih ritonavinom-pojačanom ART, kod kojih je došlo do ponovnih okluzivnih događaja nakon uklanjanja opstrukcije ili do nastanka trombotičkih događaja za vrijeme uvođenja liječenja udarnom dozom klopidogrela. Prosječna inhibicija trombocita može biti smanjena kod istovremene primjene klopidogrela i ritonavira. Stoga je istovremenu primjenu klopidogrela s pojačanim ART-om potrebno obeshrabiti.

#### Ostali lijekovi

Određeni broj ostalih kliničkih studija provodio se sa klopidogrelom i nekim drugim istovremeno primjenjivanim lijekovima kako bi se ispitala mogućnost farmakodinamičkih i farmakokinetičkih interakcija. Nisu primijećene klinički značajne farmakodinamičke interakcije pri istovremenoj primjeni klopidogrela i atenolola, odnosno nifedipina, ili klopidogrela i ta dva lijeka zajedno. Na farmakodinamičku aktivnost klopidogrela nije značajno uticala istovremena primjena fenobarbitala ili estrogena.

Farmakokinetika digoksina ili teofilina se nije mijenjala pri istovremenoj primjeni klopidogrela. Antacidi nisu uticali na obim apsorpcije klopidogrela.

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

#### Lijekovi koji su supstrati CYP2C8

Pokazalo se da klopidogrel povećava izloženost repaglinidu kod zdravih dobrovoljaca. *In vitro* studije su pokazale da je povećanje izloženosti repaglinidu uzrokovano inhibicijom CYP2C8 od strane glukuronidnog metabolita klopidogrela. Zbog rizika od povećanja koncentracije u plazmi, potreban je oprez pri istovremenoj primjeni klopidogrela i lijekova koji se primarno izlučuju CYP2C8 metabolizmom (npr. repaglinid, paklitaksel) (vidjeti dio 4.4).

Osim gore opisanih interakcija specifičnih lijekova, nisu provedena ispitivanja interakcija klopidogrela sa nekim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima sa aterotrombotskom bolesti.

Međutim, bolesnici koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima sa klopidogrelom istovremeno su primali i druge lijekove, među kojima su bili diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti kalcija, lijekovi za snižavanje holesterola, koronarni vazodilatatori, antidijabetici (uključujući inzulin), antiepileptici te antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, bez znakova klinički značajnih štetnih interakcija.

Kao i kod drugih oralnih P2Y<sub>12</sub> inhibitora, istovremena 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 kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom kod kojih se mora istovremeno primijeniti morfin ili drugi agonisti opioida.

Rosuvastatin: Pokazalo se da klopidogrel povećava izloženost bolesnika rosuvastatinu za 2 puta (AUC) i 1,3 puta (C<sub>max</sub>) nakon primjene klopidogrela u dozi od 300 mg te za 1,4 puta (AUC) bez učinka na C<sub>max</sub> nakon ponovljene primjene klopidogrela u dozi od 75 mg.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

S obzirom na to da nema dovoljno podataka o primjeni klopidogrela kod trudnica, preporučljivo je, kao mjera opreza, ne koristiti klopidogrel za vrijeme trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte vezane za trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

##### Dojenje

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

##### Plodnost

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

#### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Klopidogrel ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene klopidogrela ispitana je na više od 44 000 bolesnika koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima, uključujući više od 12 000 bolesnika koji su lijek primali godinu ili duže. 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, COMMIT i ACTIVE-A opisane su u daljem tekstu. Uz iskustvo iz kliničkih ispitivanja, nuspojave su se prijavljivale i spontano.

Najčešće prijavljena nuspojava u kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet je krvarenje, a zabilježeno je najčešće tokom prvog mjeseca liječenja.

U studiji CAPRIE, kod bolesnika koji su se liječili klopidogrelom ili ASK, ukupna incidenca bilo kakvog krvarenja iznosila je 9,3%. Incidenca teških slučajeva bila je slična za klopidogrel i ASK.

U studiji CURE sa klopidogrelom uz ASK nije bilo pojava velikog krvarenja tokom 7 dana nakon ugrađivanja srčane prenosnice kod bolesnika koji su lijekove prestali uzimati više od pet dana prije hirurškog zahvata. Kod bolesnika koji su terapiju nastavili primati i unutar 5 dana do ugrađivanja prenosnice, postotak krvarenja bio je 9,6% za klopidogrel uz ASK, odnosno 6,3% za placebo uz ASK.

U studiji CLARITY uočeno je ukupno povećanje krvarenja u grupi klopidogrel uz ASK u odnosu na grupu koja je uzimala placebo uz ASK. Incidenca velikih krvarenja bila je slična u obje grupe.



Odgovarajući podaci dobiveni su i u podgrupama bolesnika definisanim 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 grupe.

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

U studiji TARDIS bolesnici s nedavnim ishemijskim moždanim udarom koji su primali intenzivnu antitrombocitnu terapiju s tri lijeka (ASK + klopidogrel + dipiridamol) imali su više krvarenja i krvarenja jačeg intenziteta u odnosu na sam klopidogrel ili na kombinaciju ASK i dipiridamol (prilagođeni zajednički OR 2,54, 95% CI 2,05-3,16, p<0,0001).

### Tabelarni pregled neželjenih reakcija

Nuspojave prikupljene u kliničkim studijama kao i nuspojave prijavljene spontano, nabrojene su u tabeli. Nuspojave su podijeljene prema učestalosti, pri čemu su najčešće navedene prve, na sljedeći način: često ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1000$ ) vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sistema, učestalost nuspojava je prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sistema	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Poremećaji krvi i limfnog sistema		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
Srčani poremećaji				Kounisov sindrom (vazospastična alergijska angina / alergijski infarkt miokarda) u kontekstu reakcije preosjetljivosti na klopidogrel*
Poremećaji imunološkog sistema				serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, unakrsne reakcije

				preosjetljivosti na tienopiridine (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4)*, autoimuni inzulinski sindrom koji može voditi ozbiljnoj hipoglikemiji, naročito kod pacijenata sa HLA DRA4 podtipom (češće kod Japanaca)*
Psihijatrijski poremećaji				halucinacije, konfuzija
Poremećaji nervnog sistema		intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi sa fatalnim ishodom), glavobolja, parestezija, vrtoglavica		poremećaj okusa, ageuzija
Poremećaji oka		krvarenje u oku (spojnica, unutrašnjost oka, mrežnica)		
Poremećaji uha i labirinta			vrtoglavica	
Vaskularni poremećaji	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje hirurške rane, vaskulitis, hipotenzija
Poremećaji respiratornog sistema, grudi i medijastinuma	epistaksa			krvarenje u respiratornom sistemu (hemoptiza, plućno krvarenje), bronhospazam, intersticijski pneumonitis, eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sistema	GI krvarenje, proljev, bol u trbuhu, dispepsija	ulkus želuca i duodenuma, gastritis, povraćanje, mučnina, zatvor, flatulencija	retroperitonealno krvarenje	gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje sa fatalnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitini kolitis), stomatitis
Poremećaji jetre i žuči				akutno zatajenje jetre, hepatitis, abnormalni nalazi jetrene funkcije

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	modrice	osip, svrbež, krvarenje na koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, erythema multiforme, akutna generalizirana ekzantematozna pustuloza (AGEP)), angioedem, lijekovima izazvan sindrom preosjetljivosti, osip izazvan lijekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), eritematozni ili ekfolijativni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus
Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki			ginekomastija	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				mišićno-koštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		hematurija		glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu punkcije			povišena tjelesna temperatura
Pretrage		produženo vrijeme krvarenja, smanjen broj neutrofila, smanjen broj trombocita		

\* Informacija koja se odnosi na klopidogrel sa učestalošću "nepoznato"

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba)).

## 4.9 Predoziranje

Predožiranje klopidogrelom može izazvati produženo vrijeme krvarenja i posljedično krvarenje kao komplikacije. Ako se primijeti krvarenje, treba razmotriti adekvatnu terapiju.

Nije pronađen antidot za farmakološku aktivnost klopidogrela. Ako je hitno potrebno korigovati produženo vrijeme krvarenja, transfuzija trombocita može smanjiti efekat klopidogrela.

## 5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

### 5.1 Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: inhibitori agregacije trombocita isključujući heparin  
ATC šifra: B01AC04.

#### *Mehanizam djelovanja*

Klopidogrel je prolijek, čiji je jedan metabolit inhibitor agregacije trombocita. Da bi nastao taj aktivni metabolit, koji inhibira agregaciju trombocita, klopidogrel se mora metabolizirati pomoću enzima CYP450. Aktivni metabolit klopidogrela selektivno inhibira vezanje adenozin difosfata (ADP) za receptor P2Y<sub>12</sub> na trombocitima te prema tome ADP-om posredovano aktiviranje kompleksa GPIIb/IIIa, inhibirajući tako agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezanja, izloženi trombociti zahvaćeni su ovim efektom do kraja svog životnog vijeka (oko 7-10 dana), a povrat normalne funkcije trombocita događa se brzinom koja odgovara brzini stvaranja novih trombocita. Klopidogrel, također, inhibira agregaciju trombocita induciranu drugim agonistima pored ADP-a i to blokiranjem pojačavanja aktivacije trombocita oslobođenim ADP-om.

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

#### *Farmakodinamički efekti*

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

#### *Klinička efikasnost i sigurnost primjene*

Sigurnost primjene i efikasnost klopidogrela su procijenjene u 5 7 dvostruko slijepih studija koje su uključivale preko 100 000 bolesnika: studija CAPRIE, u kojoj se poredio klopidogrel i ASK te studije CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT i ACTIVE-A, u kojima se poredilo djelovanje klopidogrela prema placebo, s tim da su obje terapije davane u kombinaciji sa ASK i ostalim standardnim terapijama.

#### Nedavni infarkt miokarda (MI), nedavni moždani udar ili utvrđena bolest perifernih arterija

Studija CAPRIE uključivala je 19 185 bolesnika s aterotrombozom koja se manifestovala kao nedavni infarkt miokarda (<35 dana), nedavni ishemijski moždani udar (između 7 dana i 6 mjeseci) ili utvrđena bolest perifernih arterija (PAD). Bolesnici su randomizirani u grupe koje su dnevno primale 75 mg klopidogrela ili 325 mg acetilsalicilne kiseline te su praćeni od 1 do 3 godine. U podgrupi sa infarktom miokarda većina je bolesnika prvih nekoliko dana nakon akutnog infarkta miokarda primala ASK.

U poređenju sa ASK, klopidogrel je značajno smanjio incidencu novih ishemijskih događaja (kombinovani ishod infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara i vaskularne smrti). U analizi ITT

(engl. *Intention to Treat*) zabilježeno je 939 slučajeva u grupi koja je primala klopidogrel, a 1020 u grupi koja je primala ASK (relativno smanjenje rizika, RRR-engl. *Relative Risk Reduction* = 8,7% [95% CI:0,2 do 16,4]; p=0,045), što dogovara broju od dodatnih 10 bolesnika kojima je spriječen novi ishemijski događaj, na svakih 1000 bolesnika liječenih 2 godine [CI:0 do 20]. Analiza ukupne smrtnosti, sekundarnog ishoda studije, nije pokazala značajnu razliku između klopidogrela (5,8%) i ASK (6,0%).

U analizi podgrupa sačinjenih prema stanju (infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, PAD) najveću korist od liječenja (postignuta statistička značajnost pri p=0,003) su imali bolesnici sa bolešću perifernih arterija (PAD), posebno oni koji su u anamnezi imali infarkt miokarda (RRR=23,7%; CI:8,9 do 36,2), a manja korist (ne značajno različita od efekta ASK) uočena je kod bolesnika sa moždanim udarom (RRR=7,3%; CI:-5,7 do 18,7 [p=0,258]). Kod bolesnika koji su u studiju uključeni samo zbog nedavnog infarkta miokarda, klopidogrel je bio brojčano slabiji, ali se statistički nije razlikovao od ASK (RRR=-4,0%; CI:-22,5 do 11,7 [p=0,639]). Dodatno, analiza podgrupa prema dobi ukazuje da je korist od liječenja klopidogrelom manja kod bolesnika iznad 75 godina nego kod onih koji imaju manje od 75 ili imaju 75 godina.

Kako kliničko ispitivanje CAPRIE nije imalo za cilj procijeniti efikasnost u pojedinačnim podgrupama, nije jasno jesu li razlike relativnog smanjenja rizika unutar podgrupe stvarne ili su slučajan rezultat.

#### Akutni koronarni sindrom

Studija CURE je uključivala 12 562 bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), koji su u zadnja 24 sata imali epizodu bola u grudima ili simptome ishemije. Uključujući kriteriji su bili promjene u EKG-u povezane sa novom ishemijom ili povećane vrijednosti srčanih enzima, ili troponin I ili T barem dva puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti. Bolesnici su randomizirani u grupe koje su primale klopidogrel (udarna doza od 300 mg, a nakon toga 75 mg/dan, N=6259) ili placebo (N=6303), oboje u kombinaciji sa ASK (75 do 325 mg jedanput dnevno) i drugom standardnom terapijom. Bolesnici su lijek primali do jedne godine. U studiji CURE 823 (6,6%) bolesnika istovremeno je primalo antagonistu receptora GPIIb/IIIa. Heparine je primalo više od 90% bolesnika, a na relativni stepen krvarenja u grupi koja je primala klopidogrel i onoj koja je primala placebo nije značajno uticalo istovremeno liječenje heparinom.

Broj bolesnika koji su doživjeli primarni ishod [kardiovaskularna 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% CI od 10% do 28%; p=0,00009) u grupi koja se liječila klopidogrelom (17% smanjenje relativnog rizika kod bolesnika koji su liječeni konzervativno, 29% kod bolesnika podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) sa 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) tokom studijskog razdoblja od 0 do 1 mjesec, 1 do 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 9 mjeseci, odnosno 9 do 12 mjeseci. Tako se, nakon 3 mjeseca, zabilježena korist liječenja kombinacijom klopidogrela i ASK nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i dalje postojala (vidjeti dio 4.4).

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

Broj bolesnika koji je doživio koprimarni 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, što znači smanjenje relativnog rizika od 14% (95% CI: 6% do 21%, p=0,0005) u grupi koja je primala klopidogrel. Na taj efekat najviše je uticalo statistički značajno smanjenje incidence infarkta miokarda [287 (4,6%) u grupi koja je primala klopidogrel i 363 (5,8%) u grupi koja je primala placebo]. Nije primijećen uticaj na ponovljenu hospitalizaciju zbog nestabilne angine.

Rezultati koji su dobiveni u različitim populacijama (kao nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda, nizak do visok nivo šećera, šećerna bolest, potreba revaskularizacije, dob, pol, itd.) bili su u skladu sa rezultatima primarne analize. U tzv. post-hoc analizi 2172 bolesnika (17% ukupne CURE populacije)

koji su se podvrgli ugradnji stenta (Stent-CURE), podaci su pokazali da je klopidogetrel u poređenju sa placebo, pokazao značajno smanjenje relativnog rizika od 26,2% za koprimarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar), kao i značajno smanjenje relativnog rizika od 23,9% za drugi koprimarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija). Osim toga, sigurnosni profil klopidogetrela nije u toj podgrupi bolesnika izazvao bilo kakvu zabrinutost. Prema tome, rezultati iz te podgrupe su u skladu sa cjelokupnim rezultatima ispitivanja.

Zabilježena korist liječenja klopidogetrelom bila je nezavisna o drugoj akutnoj ili dugotrajnoj kardiovaskularnoj terapiji (kao što su: heparin/heparini male molekularne težine, antagonisti GPIIb/IIIa, lijekovi za snižavanje holesterola, beta blokatori i ACE inhibitori). Efikasnost klopidogetrela nije zavisila od doze ASK (75 do 325 mg jedanput dnevno).

### Infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI)

Kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI), sigurnost primjene i djelotvornost klopidogetrela procijenjena je u 2 randomizirane, dvostrukoslijepe, placebo kontrolisane studije, CLARITY, prospektivnoj analizi podskupine u ispitivanju CLARITY (CLARITY PCI) i COMMIT.

CLARITY ispitivanje je uključivalo 3491 bolesnika, koji su unutar posljednjih 12 sati imali infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta i planira im se trombolitička terapija. Bolesnici su primali klopidogetrel (najprije udarnu dozu od 300 mg, a nakon toga dozu od 75 mg na dan, n=1752) ili placebo (n=1739), oboje u kombinaciji sa ASK (150 do 325 mg kao udarna doza nakon čega je slijedila doza od 75 do 162 mg na dan), fibrinolitičar i po potrebi heparin. Bolesnici su praćeni 30 dana. Primarni ishod je bio pojava okluzije koronarne arterije koja je najvjerojatnije dovela do infarkta miokarda na angiogramu urađenom prije otpusta, smrt ili ponovljeni infarkt miokarda prije koronarne angiografije. Za bolesnike kojima nije urađena angiografija, primarni ishod bio je smrt ili ponovljeni infarkt miokarda do osmog dana liječenja ili do otpusta iz bolnice. Populacija bolesnika uključivala je 19,7% žena i 29,2% bolesnika  $\geq 65$  godina. Fibrinolitičar je primalo 99,7% bolesnika (fibrin-specifični: 68,7%, fibrin-nespecifični; 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% beta blokatore, 54,7% ACE inhibitore i 63% statine.

Petnaest posto (15,0%) bolesnika u grupi sa klopidogetrelom i 21,7% u grupi sa placebo dostigli su primarni ishod, što predstavlja apsolutno smanjenje od 6,7% i smanjenje izgleda (od engl. *odds reduction*) od 36% u korist klopidogetrela (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ) većinom povezano sa smanjenjem okluzije arterija povezanih sa infarktom. Ovaj efekat je bio dosljedno prisutan u svim prethodno određenim podgrupama koje su uključivale dob i spol bolesnika, lokaciju infarkta i tip primijenjenog fibrinolitičara ili heparina.

CLARITY PCI analiza podgrupe uključila je 1863 STEMI bolesnika koja su se podvrgavala PCI-ju. Bolesnici koji su primili udarnu dozu klopidogetrela od 300 mg (n=933) imali su značajno smanjenu incidencu kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara nakon PCI-ja u poređenju s onima koji su primili placebo (n=930) (3,6% kod bolesnika koji su prethodno primili klopidogetrel naspram 6,2% kod bolesnika koji su primili placebo, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85;  $p = 0,008$ ). Bolesnici koji su primili udarnu dozu klopidogetrela od 300 mg imali su značajno smanjenje incidence kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara kroz 30 dana nakon PCI-ja u poređenju s onima koji su primili placebo (7,5% kod bolesnika koji su prethodno primili klopidogetrel naspram 12,0% kod bolesnika koji su primili placebo, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81;  $p = 0,001$ ). Međutim, ovaj kompozitni ishod kada je procijenjen u ukupnoj populaciji u CLARITY ispitivanju nije bio statistički značajan kao sekundarni ishod. Nije uočena značajna razlika u stopama većeg ili manjeg krvarenja između oba liječenja (2,0% kod bolesnika koji su prethodno primili klopidogetrel naspram 1,9% kod bolesnika koji su primili placebo,  $p > 0,99$ ). Nalazi ove analize podupiru ranu primjenu udarne doze klopidogetrela u STEMI i strategiju rutinskog prethodnog liječenja klopidogetrelom kod bolesnika koji se podvrgavaju PCI-iju.

COMMIT ispitivanje faktorskog dizajna 2x2, uključivalo je 45 852 bolesnika koji su unutar posljednja 24 sata pretrpjeli simptome suspektne na infarkt miokarda, s pratećim abnormalnostima EKG-a (kao ST elevacija, ST depresija ili blok lijeve grane snopa). Bolesnici su primali klopidogrel (75 mg dnevno, n=22 961) ili placebo (n=22 891), u kombinaciji s ASK (162 mg dnevno), u trajanju do 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Koprimaryni ishod bila je smrt iz bilo kojeg uzroka i prvi ponovljeni infarkt, moždani udar ili smrt. Populacija bolesnika uključivala je 27,8% žena, 58,4% bolesnika  $\geq 60$  godina (26%  $\geq 70$  godina) i 54,5% bolesnika koji su primali fibrinolitike.

Klopidogrel 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 rizika od 0,5% odnosno 0,9%. Taj efekat je bio dosljedan u odnosu na dob, spol i primjenu fibrinolitika i zapažen je unutar 24 sata.

Udarna doza klopidogrela od 600 mg kod bolesnika s akutnim konorarnim sindromom koji se podrgavaju PCI-ju

#### CURRENT-OASIS-7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Ovo randomizirano faktorsko ispitivanje uključivalo je 25 086 ispitanika s akutnim koronarnim sindromom (AKS) i planiranim ranim PCI-jem. Ispitanici su nasumično raspoređeni u grupu koja je primala dvostruku dozu (600 mg 1. dan, zatim 150 mg 2.-7. dan, zatim 75 mg dnevno) naspram grupe koja je primala standardne doze (300 mg 1. dan, zatim 75 mg dnevno) klopidogrela, i grupa visoke doze (300-325 mg) naspram grupe niske doze (75-100 mg) ASK-a. Ukupno 24 835 ispitanika s AKS-om podvrgnuto je koronarnoj angiografiji, a 17 263 je podvrgnuto PCI-ju. Među 17 263 ispitanika koji su podvrgnuti PCI liječenju, u poređenju sa standardnom dozom, dvostruka doza klopidogrela smanjila je stopu primarnog ishoda (3,9% naspram 4,5%, prilagođeni HR= 0,86, 95% CI 0,74-0,99,  $p=0,039$ ) i značajno je smanjena tromboza stenta (1,6% naspram 2,3%, HR: 0,68; 95% CI: 0,55 0,85;  $p=0,001$ ). Veliko krvarenje bilo je češće kod dvostruke doze nego kod standardne doze klopidogrela (1,6% naspram 1,1%, HR=1,41, 95% CI 1,09-1,83,  $p=0,009$ ). U ovom ispitivanju udarna doza klopidogrela od 600 mg pokazala je dosljednu djelotvornost kod ispitanika u dobi  $\geq 75$  godina i kod ispitanika u dobi  $< 75$  godina.

#### ARMYDA-6 MI (*The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

Ovo randomizirano, prospektivno, međunarodno, multicentrično ispitivanje procijenilo je prethodno liječenje udarnom dozom klopidogrela od 600 mg naspram 300 mg u uslovima hitnog PCI-ja za STEMI. Ispitanici su primali udarnu dozu klopidogrela od 600 mg ( $n=103$ ) ili udarnu dozu klopidogrela od 300 mg ( $n=98$ ) prije PCI-ja, zatim im je propisano 75 mg/dan od dana nakon PCI do jedne godine. Ispitanici koji su primili udarnu dozu klopidogrela od 600 mg imali su značajno smanjenu veličinu infarkta naspram onih koji su primili udarnu dozu klopidogrela od 300 mg.

Tromboliza kod infarkta miokarda s protokom stepena  $< 3$  nakon PCI-ja je bila rjeđa kod udarne doze klopidogrela od 600 mg (5,8% naspram 16,3%,  $p=0,031$ ), bio je poboljšán LVEF pri otpustu ( $52,1 \pm 9,5\%$  naspram  $48,8 \pm 11,3\%$ ,  $p=0,026$ ) te je bilo manje 30-dnevnih velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (5,8% naspram 15%,  $p=0,049$ ). Nije primijećeno povećanje krvarenja ili komplikacija na mjestu ulaska (sekundarni ishod na 30. dan).

#### HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Ovo ispitivanje *post-hoc* analize provedeno je kako bi se procijenilo osigurava li udarna doza klopidogrela od 600 mg bržu i veću inhibiciju aktivacije trombocita. Analiza je ispitivala uticaj udarne doze od 600 mg naspram 300 mg na 30-dnevne kliničke ishode kod 3311 ispitanika iz glavnog ispitivanja ( $n=1153$ ; grupa koja je primala udarnu dozu od 300 mg;  $n=2158$ ; grupa koja je primala udarnu dozu od 600 mg) prije kateterizacije srca nakon čega slijedi doza od 75 mg/dan tokom  $\geq 6$  nakon otpusta. Rezultati su pokazali značajno niže 30-dnevne neprilagođene stope mortaliteta (1,9% naspram 3,1%,  $p=0,03$ ), ponovnog infarkta (1,3% naspram 2,3%,  $p=0,02$ ) i sigurne ili vjerovatne tromboze stenta (1,7% naspram 2,8%,  $p=0,04$ ) s udarnom dozom od 600 mg bez viših stopa krvarenja. Multivarijabilnom analizom, udarna doza od 600 mg bila je neovisni prediktor nižih stopa 30-

dnevni velikih štetnih srčanih događaja (HR: 0,72 [95% CI: 0,53–0,98],  $p=0,04$ ). Stopa velikog krvarenja (koja nije povezana s CABG) bila je 6,1% u grupi s udarnom dozom od 600 mg i 9,4% u grupi s udarnom dozom od 300 mg ( $p=0,0005$ ). Stopa manjih krvarenja iznosila je 11,3% u grupi s udarnom dozom od 600 mg i 13,8% u grupi s udarnom dozom od 300 mg ( $p=0,03$ ).

Dugotrajno (12 mjeseci) liječenje klopidogrelom kod bolesnika sa STEMI-jem nakon PCI-ja

*CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation)*

Ovo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolisano ispitivanje provedeno je u Sjedinjenim Državama i Kanadi kako bi se procijenila korist dugotrajnog (12 mjeseci) liječenja klopidogrelom nakon PCI-ja. Ispitivanje je uključivalo 2116 ispitanika randomiziranih za primanje udarne doze klopidogrela od 300 mg ( $n=1053$ ) ili placebo ( $n=1063$ ) 3 do 24 sata prije PCI. Svi ispitanici su također primili 325 mg acetilsalicilne kiseline. Nakon toga, svi ispitanici su primali klopidogrel od 75 mg/dan do 28. dana u obje grupe. Od 29. dana do 12 mjeseci ispitanici u grupi s klopidogrelom primali su 75 mg/dan klopidogrela, a u kontrolnoj grupi placebo. Obje grupe primale su ASK (81 do 325 mg/dan). Nakon 1 godine primijećeno je značajno smanjenje kombinovanog rizika od smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara s klopidogrelom (26,9% relativno smanjenje, 95% CI: 3,9%-44,4%;  $p=0,02$ ; apsolutno smanjenje 3%) u poređenju s placebom. Nije primijećeno značajno povećanje stope velikog krvarenja (8,8% s klopidogrelom naspram 6,7% s placebom,  $p=0,07$ ) ili manjeg krvarenja (5,3% s klopidogrelom naspram 5,6% s placebo,  $p=0,84$ ) nakon 1 godine. Glavni nalaz ove studije je da nastavak uzimanja klopidogrela i ASK tokom najmanje 1 godine dovodi do statistički i klinički značajnog smanjenja velikih trombotskih događaja.

*EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting)*

Ovo prospektivno, otvoreno, randomizirano ispitivanje provedeno je u Koreji kako bi se procijenilo hoće li 6-mjesečna dvostruka antitrombotična terapija (engl. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) biti neinferiorna 12-mjesečnoj DAPT terapiji nakon implantacije stentova koji oslobađaju lijek. Ispitivanje je uključivalo 1443 ispitanika koji su podvrgnuti implantaciji i randomizirani da primaju 6-mjesečnu DAPT terapiju (ASK 100-200 mg/dan i klopidogrel 75 mg/dan tokom 6 mjeseci i nakon toga samo ASK do 12 mjeseci) ili 12-mjesečnu DAPT terapiju (ASK 100-200 mg/dan i klopidogrel 75 mg/dan tokom 12 mjeseci). Nije primijećena značajna razlika u incidenci zatajenja ciljne žile (kompozit srčane smrti, infarkt miokarda ili revaskularizacije ciljne žile) koja je bila primarni ishod između 6-mjesečnih ili 12-mjesečnih DAPT grupa (HR: 1,14; 95% CI: 0,70-1,86;  $p=0,60$ ). Također, ispitivanje nije pokazalo značajnu razliku u sigurnosnom ishodu (kompozit smrti, infarkta miokarda, moždanog udara, tromboze stenta ili velikog krvarenja kod trombolize u infarktu miokarda) između 6-mjesečnih ili 12-mjesečnih DAPT grupa (HR: 1,15; 95% CI: 0,64-2,06;  $p=0,64$ ). Glavni nalaz ovog ispitivanja bio je da 6-mjesečni DAPT nije bio inferioran u odnosu na 12-mjesečni DAPT u riziku od zatajenja ciljne žile.

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

Prelazak s potentnijeg inhibitora P2Y<sub>12</sub> receptora na klopidogrel u kombinaciji s acetilsalicilnom 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 P2Y<sub>12</sub>, 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 tokom prve godine liječenja, veće smanjenje u pogledu ponovne pojave ishemijske nakon akutnog koronarnog sindroma uočeno je tokom prvih dana nakon započinjanja liječenja. Međutim, post-hoc analize pokazale su statistički značajno povećanje rizika od krvarenja kod potentnijih inhibitora P2Y<sub>12</sub>, koji se javlja pretežno tokom 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 kod kojih je bila potrebna perkutana koronarna intervencija (PCI). Bolesnicima koji su primali acetilsalicilnu kiselinu i potentniji blokator P2Y<sub>12</sub> te koji nisu imali štetne događaje prvih mjesec dana dodijeljen je ili prelazak na fiksnu dozu acetilsalicilne kiseline i klopidogrela (de-eskalirana dvojna antitrombotična terapija—engl. *Dual Antiplatelet Therapy*, DAPT) ili nastavak postojećeg režima liječenja (nepromijenjen DAPT).

Sveukupno je ispitano 645 od 646 bolesnika s infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI), infarktom miokarda 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 grupi sa de-eskaliranim DAPT-om i 318 bolesnika (98,5%) u grupi sa nepromijenjenim DAPT-om. Medijan praćenja u obje grupe je bio 359 dana. Značajke ispitivane kohorte bile su slične u obje grupe.

Primarni ishod, koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, moždanog udara, hitne revaskularizacije i BARC (od engl. *Bleeding Academic Research Consortium*) stepena krvarenja  $\geq 2$  u prvoj godini nakon akutnog koronarnog sindroma dogodio se kod 43 bolesnika (13,4%) u grupi sa de-eskaliranim DAPT-om i kod 85 bolesnika (26,3%) u grupi 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 stepen krvarenja  $\geq 2$  javljao rjeđe u grupi s de-eskaliranim DAPT-om (4,0%) u odnosu na grupu sa nepromijenjenim DAPT-om ( $p<0,01$ ). Događaji krvarenja definisani kao svi BARC stepeni dogodili su se kod 30 bolesnika (9,3%) u grupi s de-eskaliranim DAPT-om i kod 76 bolesnika (23,5%) u grupi sa 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 - klopidogrel u dozi od 75 mg/dan (dan 8-14) (n=1304) u kombinaciji s acetilsalicilnom 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  $\geq 46$  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 klopidogrelom u dozi od 75 mg/dan još 11,5 mjeseci. Dakle, u grupi sa deeskalacijom vođenoj na temelju vrijednosti HPR-a, bolesnici su primali ili prasugrel (40%) ili klopidogrel (60%). Svi bolesnici su nastavili primati acetilsalicilnu kiselinu i bili su praćeni godinu dana.

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

Dvojni antitrombotični terapiji u akutnom manjem ishemijskom moždanom udaru ili umjerenom do visokorizičnom prolaznom ishemijskom napadu

Dvojna antitrombocitna terapija s kombinacijom klopidogrela i ASK kao liječenje za prevenciju moždanog udara nakon akutnog manjeg ishemijskog moždanog udara ili umjerenog do visokorizičnog prolaznog ishemijskog napada 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, placebo kontrolisano kliničko ispitivanje uključilo je 5170 bolesnika kineskog porijekla s akutnim prolaznim ishemijskim napadom (vrijednost ABCD2  $\geq 4$ ) ili akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS  $\leq 3$ ). Bolesnici su u obje grupe primili ASK 1. dan (s dozom u rasponu od 75 do 300 mg, prema odluci ljekara). Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u grupu koja je primala klopidogrel 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 grupu 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 napada. To se javilo kod 212 bolesnika (8,2%) u grupi koja je primala klopidogrel i ASK u poređenju s 303 bolesnika (11,7%) u grupi 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 kod 204 bolesnika (7,9%) u grupi koja je primala klopidogrel i ASK u poređenju s 295 (11,4%) u grupi koja je primala samo ASK (HR; 0,67; 95% CI; 0,56 do 0,81;  $P < 0,001$ ). Hemoragijski moždani udar javio se kod 8 bolesnika u obje ispitivane grupe (0,3% svake grupe). Umjereni ili teški krvarenje javilo se kod sedam bolesnika (0,3%) u grupi koja je primala klopidogrel i ASK te kod osam bolesnika (0,3%) u grupi koja je primala samo ASK ( $P = 0,73$ ). Učestalost bilo kojeg slučaja krvarenja iznosila je 2,3% u grupi koja je primala klopidogrel i ASK u poređenju s 1,6% u grupi 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 kontrolisano kliničko ispitivanje uključilo je 4881 bolesnika iz različitih država s akutnim prolaznim ishemijskim napadom (vrijednost ABCD2  $\geq 4$ ) ili manjim moždanim udarom (NIHSS  $\leq 3$ ). Svi bolesnici iz obje grupe primili su ASK od 1. do 90. dana (50-325 mg ovisno o odluci ljekara). Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u grupu 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 grupu 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 kod 121 bolesnika (5,0%) koji su primali klopidogrel i ASK u poređenju 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 kod 112 bolesnika (4,6%) koji su primali klopidogrel i ASK u poređenju 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 kod 23 od 2432 bolesnika (0,9%) koji su primali klopidogrel i ASK te kod 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 kod 40 bolesnika (1,6%) koji su dobivali klopidogrel i ASK te kod 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 antitrombocitne terapije duže 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 antitrombocitne terapije.

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

Broj događaja					
Ishodi u ispitivanjima CHANCE i POINT	Uvedeno liječenje	Ukupno	1.sedmica	2.sedmica	3.sedmica
Veliki ishemijski događaj	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 atrijsa*

Studije ACTIVE-W i ACTIVE-A, zasebna ispitivanja u programu ACTIVE, uključivale su bolesnike s fibrilacijom atrijsa (AF) koji su imali najmanje jedan faktor rizika za vaskularne događaje. Temeljeno na uključujućim kriterijima, ljekari 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 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 efikasnija nego terapija klopidogrelom i ASK.

Studija ACTIVE-A (n=7554) je bila multicentrična, randomizirana, dvostrukoslijepa, placebom kontrolisana studija u kojoj se poredio efekat 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 dokumentovanu fibrilaciju atrijsa (AF), ili permanentnu AF ili najmanje 2 epizode intermitentne AF u zadnjih 6 mjeseci, te su imali najmanje jedan od sljedećih faktora rizika: dob  $\geq 75$  godina ili 55 do 74 godine, te ili dijabetes koji zahtijeva terapiju lijekovima ili dokumentovani prethodni infarkt miokarda ili dokumentovanu bolest koronarnih arterija; ako su primali terapiju za sistemsku hipertenziju; prethodni moždani udar, prolazni ishemijski napadaj (TIA) ili ne-CNS sistemska embolija; disfunkcija lijevog ventrikula s ejectionom frakcijom lijevog ventrikula  $< 45\%$  ili dokumentovana periferna vaskularna bolest. Srednja vrijednost CHADS<sub>2</sub> iznosila je 2,0 (raspon 0-6).

Glavni kriterij za isključivanje bolesnika bili su dokumentovan 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 aktivne tvari.

73% bolesnika uključenih u studiju ACTIVE-A nisu bili sposobni za uzimanje VKA terapije prema procjeni ljekara, zbog nemogućnosti praćenja INR (*International Normalised Ratio*), sklonosti padanju ili traumatskim ozljedama glave ili zbog specifičnog rizika od krvarenja; za 26% bolesnika odluka ljekara je bila 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  $\geq 75$  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 grupi liječenoj klopidogrelom+ASK te 924 (24,4%) u grupi placebo+ASK (relativno smanjenje rizika od 11,1%; 95% CI od 2,4% do 19,1%; p=0,013), primarno zbog velikog smanjenja incidence moždanih udara. Moždani udar je doživjelo 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 postepenim povećanjem doze na 86 novorođenčadi ili dojenčadi u dobi do najviše 24 mjeseca te s rizikom od tromboze (PICOLO), procijenjen je efekat klopidogrela u konsekvativnim dozama od 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg kod novorođenčadi i dojenčadi te u dozi od 0,15 mg/kg samo kod novorođenčadi. S dozom od 0,2 mg/kg postignut je prosječni postotak inhibicije od 49,3% (5  $\mu$ M ADP-om inducirane agregacije trombocita), što je uporedivo s postotkom kod odraslih koji uzimaju klopidogrel tablete u dozi od 75 mg/dnevno.

U randomiziranoj, dvostruko-slijepoj studiji sa paralelnim grupama (CLARINET), 906 pedijatrijskih bolesnika (novorođenčad i dojenčad) sa 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 sa istovremenom 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 istovremeno je primalo ASK (u rasponu od 1 do 23 mg/kg/dnevno). Nije bilo značajne razlike među grupama 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 trombotske prirode (89 [19,1%] za klopidogrel grupu i 90 [20,5%] za placebo grupu) (vidjeti dio 4.2). Krvarenje je bilo najčešće prijavljena nuspojava u klopidogrel i placebo grupi, međutim, nije bilo značajne razlike u učestalosti krvarenja među grupama. 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 tokom ove dugotrajne studije praćenja.

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

## **5.2 Farmakokinetičke osobine**

### *Apsorpcija*

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

### *Distribucija*

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

### *Metabolizam*

Klopidogrel se najvećim dijelom metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopidogrel se metabolizira kroz 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 citohrom 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 izolovan *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 tokom četiri dana.  $C_{max}$  se postiže za otprilike 30 do 60 minuta nakon doziranja.

#### *Eliminacija*

Nakon oralne doze klopidogrela obilježenog s  $^{14}C$  kod ljudi, približno 50% doze izlučilo se u urin, a približno 46% u stolicu u intervalu od 120 sati nakon doziranja. Nakon jednokratne oralne primjene klopidogrela u dozi od 75 mg, poluživot klopidogrela iznosio je otprilike 6 sati. Poluživot 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 efekat 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 kod slabih metabolizatora kod 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 definisano 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 unakrsnoj studiji na 40 zdravih osoba, po 10 iz svake grupe CYP2C19 metabolizatora (ultrabrizi, brzi, umjereni i slabi), procijenjen je farmakokinetički i antitrombocitni odgovor upotrebom 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 ultrabrizim, brzim i umjerenim metabolizatorima. Kod slabih metabolizatora, izloženost aktivnom metabolitu bila je smanjena za 63-71% u poređenju sa brzim metabolizatorima.

Nakon režima doziranja od 300 mg/75 mg, antitrombocitni odgovor bio je smanjen kod slabih metabolizatora sa srednjom vrijednosti IPA (5  $\mu$ M ADP) od 24% (nakon 24 sata) te 37% (na dan 5), u poređenju sa 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 kod slabih metabolizatora koji su imali režim doziranja od 300 mg/75 mg i slično je ostalim grupama 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 sa 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  $\mu$ M ADP) smanjena sa razlikama za vrijednosti IPA-e od 5,9%, odnosno 21,4%, u poređenju sa brzim metabolizatorima.

Uticaj CYP2C19 genotipa na kliničke ishode kod bolesnika liječenih klopidogrelom nije procijenjen u prospektivnim, randomiziranim, kontrolisanim ispitivanjima. Međutim, postoji veći broj retrospektivnih analiza za procjenu ovog efekta kod 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), kombinovana grupa bolesnika sa statusom slabih ili umjerenih metabolizatora, imala je veću učestalost kardiovaskularnih slučajeva (smrt, infarkt miokarda i moždani udar) ili tromboze stenta, u poređenju sa brzim metabolizatorima.

U studiji CHARISMA i jednoj kohort studiji (Simon), povećan broj slučajeva bio je zapažen samo kod slabih metabolizatora, u poređenju sa brzim metabolizatorima.

U studijama CURE, CLARITY, ACTIVE-A i jednoj od kohort studija (Trenk), nije uočena povećana učestalost 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 grupe bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nakon ponovljenih doza od 75 mg klopidogrela dnevno, inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je niža (25%) kod ispitanika sa teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina od 5 do 15 ml/min) u poređenju sa zdravim ispitanicima, iako je produženo vrijeme krvarenja bilo slično onom zabilježenom kod zdravih bolesnika, koji su primali 75 mg klopidogrela dnevno. Osim toga, klinička podnošljivost bila je dobra kod svih bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nakon ponovljenih dnevnih doza klopidogrela od 75 mg tokom deset dana, kod bolesnika sa teško oštećenom funkcijom jetre, inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je slična u poređenju sa zdravim ispitanicima. Srednje produženo vremena krvarenja također je bilo slično kod obje grupe.

#### *Rasa*

Prevalencija CYP2C19 alela koji rezultiraju umjerenim i slabim CYP2C19 metabolizmom razlikuje se prema rasi/etničkoj grupi (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**

Tokom nekliničkih ispitivanja na štakorima i babunima, najčešće zabilježeni efekti su bili promjene na jetri. One su se javljale pri dozama koje su bile barem 25 puta veće od izloženosti kod bolesnika koji su primali kliničku dozu od 75 mg klopidogrela na dan i bile su posljedica efekta na jetrene metaboličke enzime. Uticaj na jetrene metaboličke enzime nije primijećen kod ljudi koji su primali terapijske doze klopidogrela.

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

Nije bilo dokaza o karcinogenim učincima kad se klopidogrel davao miševima 78 sedmica i štakorima 104 sedmice u dozama do 77 mg/kg dnevno (što predstavlja barem 25 puta veću izloženost nego kod 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 efekata na fertilitet muških i ženskih štakora i nije pokazao teratogene efekte na štakorima i kunićima. Kad se davao ženjkama štakora u vrijeme dojenja, klopidogrel je

izazivao neznatno kašnjenje u razvitku mladunčadi. Specifične farmakokinetičke studije provedene sa radioaktivno označenim klopidogetrelom pokazale su da se izvorna supstanca ili njezini metaboliti izlučuju u mlijeko. Zato, ne može se isključiti direktni (slaba toksičnost) ili indirektni (loš okus) efekat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

#### Jezgra tablete:

bezvodna laktoza  
mikrokristalna celuloza  
krosopovidon (Tip A)  
glicerol dibehenat  
talk

#### Ovojnica:

polivinil alkohol  
talk  
titanij dioksid (E171)  
makrogol 3350  
lecitin (E322)  
željezo oksid crveni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperature ispod 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

30 (3x10) filmom obloženih tableta u blisteru PVC/PE/PVDC-Al, u kartonskoj kutiji.

### **6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept (Rp).

## **7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište), proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja u promet) i nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

### **Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)**

Amsal Pharmaceuticals d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 38  
71320 Vogošća, BiH

### **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Amsal Pharmaceuticals d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 38  
71320 Vogošća, BiH

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

Amsal Pharmaceuticals d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 38  
71320 Vogošća, BiH

**8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje gotovog lijeka u promet**

Attera (klopidogrel) filmom obložena tableta, 30 x 75 mg: 04-07.3-2-3337/24 od 09.10.2024.

**Datum zadnje revizije:**

09.10.2024.