

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

RESPEKT
75 mg
film tableta
klopidogrel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži:
klopidogrel 75 mg
(u obliku 97, 88 mg klopidogrel-bisulfata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

RESPEKT, 75 mg, film tableta
Okrugle, bikonveksne, ružičaste film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sekundarna prevencija aterotrombotičkih događaja

Klopidogrel je indikovano kod:

- odraslih pacijenata 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 potvrđenu bolest perifernih arterija.
- odraslih pacijenata koji boluju od akutnog koronarnog sindroma:
 - akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), uključujući pacijente koji se podvrgavaju ugradnji stenta nakon perkutane koronarne intervencije, u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK);
 - akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta, u kombinaciji sa ASK kod bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (uključujući bolesnike koji se podvrgavaju ugradnji stenta) ili medikamentozno liječenih bolesnika pogodnih za liječenje trombolitičkom/fibrinolitičkom terapijom.

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

Klopidogrel je indikovano u kombinaciji s ASK kod:

- odraslih pacijenata s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadom (vrijednost ABCD21 ≥ 4) ili manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS2 ≤ 3) unutar 24 sata od pojave ili prolaznog ishemijskog napada ili ishemijskog moždanog udara.

Prevencija aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja u atrijsalnoj fibrilaciji

Kod odraslih pacijenata sa atrijsalnom fibrilacijom koji imaju najmanje jedan faktor rizika za razvoj vaskularnih događaja, nisu podobni za terapiju antagonistima vitamina K (VKA) te imaju mali rizik od krvarenja, klopidogrel je indikovano u kombinaciji sa ASK za prevenciju aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

- Odrasli i pacijenti starije životne dobi
Respekt 75 mg film tablete
Preporučena dnevna doza je 75 mg klopidogrela.

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q zupca): terapiju klopidogetrelom treba inicijalno započeti jednokratnom udarnom dozom od 300 ili 600 mg. Udar na dozu od 600 mg može se razmotriti kod pacijenata u dobi <75 godina kad je planirana perkutana koronarna intervencija (vidjeti dio 4.4). Liječenje klopidogetrelom treba nastaviti sa dozom od 75 mg jednom dnevno (sa acetilsalicilnom kiselinom - ASK, u dnevnoj dozi od 75 mg do 325 mg). S obzirom na to da su više doze ASK bile povezane sa povećanim rizikom od krvarenja, preporučuje se da doza ASK ne bude veća od 100 mg. Optimalno trajanje liječenja još formalno nije utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podržavaju trajanje terapije do 12 mjeseci, a najveći učinak zabilježen je u trećem mjesecu liječenja (vidjeti odjeljak 5.1).
- Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta:
 - Za medikamentozno liječene bolesnike pogodne za liječenje trombolitičkom/fibrinolitikom terapijom, liječenje klopidogetrelom provodi se jednom dnevnom dozom od 75 mg, a započinje udarnom dozom od 300 mg u kombinaciji s ASK te sa ili bez trombolitika. Kod pacijenata starijih od 75 godina, terapiju klopidogetrelom treba započeti bez udarne doze. Kombinovanu terapiju treba započeti što je prije moguće nakon pojave simptoma i nastaviti je u periodu od najmanje četiri nedjelje. Korisni efekti terapije kombinacijom klopidogetrela i ASK, u trajanju dužem od četiri nedjelje, nisu ispitivani u ovom stanju (vidjeti odjeljak 5.1).
 - Kad je predviđena perkutana koronarna intervencija (engl. percutaneous coronary intervention, PCI):
 - liječenje klopidogetrelom 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 fibrinolitike terapije. Kod bolesnika u dobi od ≥ 75 godina udarnu dozu od 600 mg treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).
 - udarnu dozu klopidogetrela od 300 mg treba primijeniti kod bolesnika koji se podvrgavaju PCI-ju unutar 24 sata od primanja fibrinolitike terapije. Liječenje klopidogetrelom treba nastaviti s 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 pacijenti s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadom ili manjim (minor) ishemijskim moždanim udarom:

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

Kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom, klopidogetrel treba primijeniti kao pojedinačnu dnevnu dozu od 75 mg. Terapiju ASK (75-100 mg dnevno) treba započeti i nastaviti u kombinaciji sa klopidogetrelom (vidjeti dio 5.1).

Propuštena doza:

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

Posebne populacije

- Starije osobe

Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda):

- Kod bolesnika <75 može se razmotriti udarna doza od 600 mg kada je predviđena perkutana koronarna intervencija (vidjeti 4.4.).

Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta:

- Za medikamentozno liječene bolesnike koji su podobni za trombolitičku/fibrinolitiku terapiju: u bolesnika starijih od 75 godina klopidogetrel treba započeti bez udarne doze.

Za bolesnike koji se podvrgavaju primarnom PCI-ju i bolesnike koji su podvrgavaju PCI više od 24 sata od primanja fibrinolitike terapije:

- U bolesnika ≥ 75 godina udarnu dozu od 600 mg treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4.).

- Pedijatrijska populacija
Klopidogrel se ne primjenjuje kod djece zbog nedovoljnih podataka o efikasnosti (vidjeti odjeljak 5.1).
- Oštećenje funkcije bubrega
Terapijsko iskustvo kod pacijenata s narušenom funkcijom bubrega je ograničeno (vidjeti odjeljak 4.4).
- Oštećenje funkcije jetre
Terapijsko iskustvo kod pacijenata sa umjereno narušenom funkcijom jetre koji mogu imati hemoragijsku dijatezu je ograničeno (vidjeti odjeljak 4.4).

Način primjene

Za peroralnu upotrebu.

Lijek se može uzimati uz obrok ili nezavisno od njega.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili 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 lijeka

Krvarenje i hematološki poremećaji

Zbog opasnosti od krvarenja i hematoloških neželjenih dejstava, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili druge relevantne nalaze kad god se tokom liječenja dođe do kliničkih znakova koji ukazuju na krvarenje (vidjeti odjeljak 4.8.). Kao i pri primjeni drugih antitrombotičnih lijekova, klopidogrel sa oprezom treba primjenjivati kod pacijenata koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog povreda, hirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te pacijentima koji se liječe sa ASK, heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa ili nesteroidnim protivupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući Cox-2 inhibitore ili selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili jake CYP2C19 induktore ili druge lijekove povezane sa rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (vidjeti dio 4.5). Zbog povećanog rizika od krvarenja, trojna antitrombotična terapija (klopidogrel + ASK + dipiridamol) za sekundarnu prevenciju moždanog udara ne preporučuje se kod bolesnika s akutnim nekardioembolijskim ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om (vidjeti dio 4.5 i dio 4.8). Pacijente treba pomno nadzirati radi bilo kakvih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, naročito tokom prvih nedjelja 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 pacijent planira podvrgnuti elektivnom hirurškom zahvatu, pa antitrombotični efekat trenutno nije poželjan, davanje klopidogrela treba prekinuti 7 dana prije zahvata. Pacijenti moraju obavijestiti ljekara i stomatologa o uzimanju klopidogrela prije nego se planira bilo kakav hirurški zahvat i prije nego se započne uzimati bilo koji novi lijek. Klopidogrel produžuje vrijeme krvarenja i mora se davati sa oprezom kod pacijenata koji imaju lezije sa mogućnošću krvarenja (posebno gastrointestinalne i intraokularne).

Pacijentima 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 pacijenata s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta i u dobi ≥ 75 godina zbog povećanog rizika od krvarenja u toj skupini pacijenata.

Zbog ograničenih kliničkih podataka kod bolesnika u dobi od ≥ 75 godina sa STEMI PCI-jem i povećanim rizikom od krvarenja, primjenu udarne doze klopidogrela od 600 mg treba razmotriti 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, katkad nakon kratke izloženosti lijeku. Karakterišu je trombocitopenija i

mikroangiopatska hemolitička anemija kojoj mogu biti pridruženi neurološki ispadi, disfunkcija bubrega ili groznica. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

Stečena hemofilija

Nakon primjene klopidogetrela prijavljena je stečena hemofilija. U slučajevima kada je potvrđeno izolovano produženje aktiviranog parcijalnog trombotoplastinskog vremena (aPTV), uz krvarenje ili bez njega, u obzir treba uzeti mogućnost stečene hemofilije. Pacijente sa potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije moraju liječiti specijalisti, a primjenu klopidogetrela treba prekinuti.

Nedavni ishemijski moždani udar

• Inicijalno liječenje

- o Kod pacijenata s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadom, potrebno je započeti s dvojnog antitrombotičnog terapijom (klopidogetrel i ASK) najkasnije 24 sata nakon događaja.
- o Nema podataka o koristi i riziku kratkoročne dvojnog antitrombotične terapije kod pacijenata s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadom s (netraumatskim) intrakranijalnim krvarenjem u anamnezi.
- o Kod pacijenata s non-minor ishemijskim moždanim udarom, monoterapija klopidogetrela treba se započeti tek nakon prvih 7 dana od događaja.

• Pacijenti s non-minor ishemijskim moždanim udarom (NIHSS >4)

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

• Nedavni manji ishemijski moždani udar ili umjereni do visokorizični prolazni ishemijski napad kod pacijenata kod kojih je intervencija indikovana ili planirana

Nema podataka koji podupiru primjenu dvojnog antitrombotične terapije kod pacijenata kod kojih je indikovano liječenje karotidnog endarterektomijom ili intravaskularnom tromboektomijom, kao niti kod pacijenata kod kojih je planirana tromboliza ili antikoagulantna terapija. Ne preporučuje se dvojnog antitrombotična terapija u ovim situacijama.

Citohrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

S obzirom da se klopidogetrel djelimično metabolizuje do svog aktivnog metabolita pomoću enzima CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima rezultovati smanjenom koncentracijom aktivnog metabolita klopidogetrela. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istovremena primjena lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 (za popis inhibitora CYP2C19 vidjeti dio 4.5., također vidjeti dio 5.2.).

Očekuje se da će primjena lijekova koji indukuju aktivnost CYP2C19 rezultirati povećanom koncentracijom aktivnog metabolita klopidogetrela 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 pacijenata koji se istovremeno liječe klopidogetrelom i lijekovima koji su supstrati CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

Unakrsne reakcije među tienopiridinima

Kod pacijenta treba procijeniti prethodnu preosjetljivost na tienopiridine u istoriji bolesti (kao što su klopidogetrel, tiklopidin, prasugrel) budući da je zabilježena unakrsna reaktivnost među tienopiridinima (vidjeti dio 4.8). Tienopiridini mogu uzrokovati blage do teške alergijske reakcije poput osipa, angioedema ili hematoloških unakrsnih reakcija kao što su trombocitopenija i neutropenija. Pacijenti 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 kod pacijenata sa poznatom alergijom na tienopiridine.

Oštećenje funkcije bubrega

Terapijsko iskustvo sa klopidogetrelom kod pacijenata sa narušenom funkcijom bubrega je ograničeno. Stoga se tim pacijentima klopidogetrel mora davati sa oprezom (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije jetre

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

Pomoćne supstance

Respekt sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem intolerancije galaktoze, deficitom Lapp-laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

Lijek sadrži ulje ricinusa što može dovesti do poremećaja varenja i dijareje.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Lijekovi povezani sa rizikom od krvarenja: Povećan je rizik od krvarenja zbog mogućeg aditivnog efekta. Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni lijekova povezanih sa rizikom od krvarenja (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 (*International Normalised Ratio*) kod pacijenata 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 pacijentima koji istovremeno primaju inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (vidjeti dio 4.4.).

Acetilsalicilna kiselina (ASK): ASK nije uticala na promjenu klopido­gre­lom posredovane inhibicije ADP-om indukovane 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 već produženo uzimanjem klopido­gre­la. Farmakodinamička interakcija između klopido­gre­la i acetilsalicilne kiseline moguća je i ona može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga, kod istovremene upotrebe potreban je 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 zahtijevala promjenu doze heparina, niti je mijenjala efekat heparina na koagulaciju. Istovremena primjena heparina nije imala efekat na inhibiciju agregacije trombocita indukovanu 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 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Incidenca klinički značajnog krvarenja bila je slična onoj primjećenoj pri istovremenoj upotrebi trombolitika i heparina sa ASK (vidjeti dio 4.8.).

Nesteroidni antiinflamatorni 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-a za sada nije jasno odnosi li se povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja na sve nesteroidne protivupalne lijekove. Stoga je potreban oprez pri istovremenoj primjeni NSAIL-a, uključujući Cox-2 inhibitore, i klopido­gre­la (vidjeti dio 4.4.).

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja 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

S obzirom da se klopido­grel do svog aktivnog metabolita djelimično metabolizuje enzimom CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima može dovesti do smanjenja nivoa aktivnog metabolita klopido­gre­la.

Rifampicin snažno indukuje 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

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

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

Inhibitori protonske pumpe (IPP):

Omeprazol primjenjen u dozi od 80 mg dnevno, istovremeno sa klopidogetrelom ili sa razmakom od 12 sati od primjene dvaju lijekova, smanjio je koncentraciju aktivnog metabolita klopidogetrela 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 klopidogetrelom.

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 sa omeprazolom ili esomeprazolom (vidjeti dio 4.4).

Manje izraženo smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu klopidogetrela 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 klopidogetrel može primjenjivati istovremeno sa pantoprazolom. Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H₂ blokatora ili antacida, utiču na antitrombotičnu aktivnost klopidogetrela.

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

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

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

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

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

Lijekovi koji su supstrati CYP2C8: Pokazalo se da klopidogetrel povećava izloženost repaglinidu u zdravih dobrovoljaca. *In vitro* ispitivanja pokazala su da je povećanje izloženosti repaglinidu uzrokovano inhibicijom CYP2C8 putem metabolita, klopidogetrel glukuronida. Zbog rizika od povećanja koncentracija u plazmi, potreban je oprez pri istovremenoj primjeni klopidogetrela 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 klopidogetrela sa nekim lijekovima koji se obično propisuju pacijentima sa aterosklerotičkom bolesti.

Međutim, pacijenti koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima sa klopidogetrelom istovremeno su primali niz lijekova, među kojima su bili diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti kalcijuma, 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 P2Y₁₂ inhibitora, istovremena primjena agonista opioda može potencijalno

odgoditi i smanjiti apsorpciju klopidogetela, pretpostavlja se zbog usporenog želučanog pražnjenja. Klinički značaj je nepoznat. Potrebno je razmotriti primjenu parenteralnog antitrombocitnog lijeka kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom kod kojih se mora istovremeno primijeniti morfijum ili drugi agonisti opioida.

Rosuvastatin: Pokazalo se da klopidogetel povećava izloženost pacijenta rosuvastatinu za 2 puta (PIK) i 1,3 puta (C_{max}) nakon primjene klopidogetela u dozi od 300 mg te za 1,4 puta (PIK) bez učinka na C_{max} nakon ponovljene primjene klopidogetela u dozi od 75 mg.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

S obzirom na to da nema dovoljno podataka o primjeni klopidogetela kod trudnica, preporučuje se, kao mjera opreza, ne koristiti klopidogetel 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 prelazi li klopidogetel u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da klopidogetel prelazi u mlijeko. Kao mjera opreza, treba prestati sa dojenjem za vrijeme liječenja klopidogetelom.

Plodnost

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

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanje mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak profila sigurnosti primjene

Sigurnost primjene klopidogetela ispitana je na više od 44.000 pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima, uključujući više od 12.000 pacijenata koji su lijek primali godinu ili više dana.

Sveukupno su, u studiji CAPRIE, podaci za klopidogetel u dozi od 75 mg/dan bili slični podacima za ASK u dozi od 325 mg/dan, bez obzira na dob, pol 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.

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 pacijenata koji su se liječili klopidogetelom ili ASK, ukupna incidenca bilo kakvog krvarenja iznosila je 9,3%. Incidenca teških slučajeva bila je slična za klopidogetel i ASK.

U studiji CURE sa klopidogetelom uz ASK nije bilo povećanja broja velikih krvarenja tokom 7 dana nakon ugrađivanja koronarnog bypass-a kod pacijenata koji su lijekove prestali uzimati više od pet dana

prije hirurškog zahvata. Kod pacijenata koji su terapiju nastavili primati i unutar 5 dana prije iste operacije, stopa krvarenja bila je 9,6% za klopidogetel uz ASK, odnosno 6,3% za placebo uz ASK.

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

Dobijeni podaci bili su konzistentni u podgrupama pacijenata definisanih prema osnovnim 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 klopidogetel + ASK, nego u grupi placebo + ASK (6,7% naspram 4,3%). Velika krvarenja su najčešće bila ekstrakranijalnog porijekla u obje grupe (5,3% u grupi klopidogetel + ASK; 3,5% u grupi placebo + ASK), uglavnom iz probavnog trakta (3,5% naspram 1,8%). U grupi klopidogetel + 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 klopidogetel + ASK i 0,7% u grupi placebo + ASK) i hemoragijskog moždanog udara (0,8% naspram 0,6%) među grupama.

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

Tabelarni popis nuspojava

Nuspojave prikupljene u kliničkim studijama kao i nuspojave prijavljene spontano, nabrojene su u tabeli. Njihova je učestalost definisana na sljedeći način: česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sistema nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Veoma rijetko</i>
Poremećaji krvi i limfnog sistema		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotička trombocitopenična purpura (TTP) (vidi odjeljak 4.4.), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, stečena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
Poremećaji srca				<i>Kounisov sindrom</i> (vazospastična alergijska angina / alergijski infarkt miokarda) u kontekstu reakcije preosjetljivosti zbog klopidogrela*
Imunološki poremećaji				serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, unakrsno-reaktivna preosjetljivost na lijekove iz grupe tienopiridina (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidi dio 4.4)* autoimuni inzulinski sindrom koji može dovesti do teške hipoglikemije, naročito kod pacijenata s podtipom HLA DRA4 (češći u japanskoj populaciji)*
Mentalni poremećaji				halucinacije, konfuzija
Poremećaji nervnog sistema		intrakranijalno krvarenje (zabilježeni su slučajevi i sa		poremećaji ukusa, ageuzija

		fatalnim ishodom), glavobolja, parestezije, vrtoglavica		
Poremećaji oka		krvarenje u oku (konjuktiva, unutrašnjost oka, mrežnjača)		
Poremećaji uha i centra za ravnotežu			vrtoglavica	
Vaskularni poremećaji	hematom			ozbiljno krvarenje, krvarenje hirurške rane, vaskulitis, hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	epistaksa			krvarenje u respiratornom traktu (hemoptizije, plućna hemoragija), bronhospazam, intersticijalna pneumonija, eozinofilna pneumonija
Gastrointestinalni poremećaji	krvarenje u digestivnom traktu, dijareja, abdominalni bol, dispepsija	ulkus u želucu i duodenumu, gastritis, povraćanje, mučnina, opstipacija, flatulencija	retroperitonealna hemoragija	gastrointestinalna i retroperitonealna hemoragija sa fatalnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerativni ili limfocitni kolitis), stomatitis
Hepatobilijarni poremećaji				akutna insuficijencija jetre, hepatitis, patološki nalaz testova funkcije jetre
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	krvni podlivi	osip, pruritus, krvarenja po koži (purpura)		bulozni dermatitis, (toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens- Johnsonov sindrom</i> , eritema multiforme, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza) angioedem, lijekom izazvan sindrom preosjetljivosti, osip uzrokovan lijekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima

				(DRESS), osip, eritematozni ili eksfolijativni, urtikarija, ekcem, lichen planus
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki			ginekomastija	
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva				krvarenje u mišićno-skeletnom sistemu (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgija
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema		hematurija		glomerulonefritis, povišen kreatinin u krvi
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu punktiranja			groznica
Ispitivanja		produženo vrijeme krvarenja, smanjen broj neutrofila, smanjen broj trombocita		

*Informacija se odnosi na klopidogetrel sa nepoznatom učestalošću.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije 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 koristi/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. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Predoziranje klopidogetrelom može izazvati produženje vremena krvarenja i posljedičnog krvarenja kao komplikacije. Ako se primijeti krvarenje, treba razmotriti primjerenu terapiju.

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina, ATK oznaka: B01AC-04.

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 metabolizovati pomoću enzima

CYP450. Aktivni metabolit klopidozola selektivno inhibira vezanje adenozin 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 efektom do kraja svog životnog vijeka (oko 7-10 dana), a povratak normalne funkcije trombocita događa se brzinom koja odgovara brzini stvaranja novih trombocita. Klopidozol, također, inhibira agregaciju trombocita indukovanu drugim agonistima, pored ADP-a i to blokiranjem pojačavanja aktivacije trombocita oslobođenim ADP-om.

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

Farmakodinamički efekti

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 3. dana i 7. dana. U stanju dinamičke ravnoteže prosječan opažen nivo 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 efikasnost i sigurnost

Sigurnost primjene i efikasnost klopidozola procijenjena je u 5 dvostruko slijepih studija koje su uključivale preko 88.000 pacijenata: studija CAPRIE, u kojoj se uspoređivao klopidozol i ASK te CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A studije, u kojima se uspoređivalo djelovanje klopidozola prema placebo, s tim da su obje terapije davane u kombinaciji sa ASK i drugom standardnom terapijom.

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

Studija CAPRIE uključivala je 19.185 pacijenata sa aterosklerozom 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). Pacijenti su randomizirani u grupe koje su dnevno primale 75 mg klopidozola ili 325 mg acetilsalicilatne kiseline te su praćeni od 1 do 3 godine. U podgrupi sa infarktom miokarda većina je pacijenata prvih nekoliko dana nakon akutnog infarkta miokarda primala ASK.

Pri poređenju sa ASK, klopidozol je značajno smanjio incidencu novih ishemijskih događaja (kombinovani ishod infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara i vaskularne smrti). U analizi ITT (eng. *'intention to treat'*) zabilježeno je 939 slučajeva u grupi koja je primala klopidozol, a 1.020 u grupi koja je primala ASK (relativno smanjenje rizika, RRR - eng. *relative risk reduction* = 8,7% [95% CI: 0,2 do 16,4]; p=0,045) što, odgovara broju od dodatnih 10 pacijenata kojima je spriječen novi ishemijski događaj, na svakih 1.000 pacijenata liječenih 2 godine [CI: 0 do 20]. Analiza ukupne smrtnosti, sekundarnog ishoda studije, nije pokazala značajnu razliku između klopidozola (5,8%) i ASK (6,0%).

U analizi podgrupa sačinjenih prema stanju (infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, BPA) najveću su korist od liječenja (postignuta statistička značajnost pri p = 0,003) imali pacijenti sa bolešću perifernih arterija (BPA), 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 učinka ASK) uočena je kod pacijenata sa moždanim udarom (RRR = 7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [p=0,258]). Kod pacijenata koji su u studiju uključeni samo zbog nedavnog infarkta miokarda, klopidozol 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 klopidozola manja kod pacijenata iznad 75 godina nego u onih ≤75 godina. Kako kliničko ispitivanje CAPRIE nije za cilj imalo procijeniti djelotvornost u pojedinačnim podgrupama, nije jasno jesu li razlike relativnog smanjenja rizika unutar podgrupa stvarne ili su slučajni rezultat.

Akutni koronarni sindrom

Studija CURE uključivala je 12.562 pacijenata 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. Kriterijumi za uključivanje su bili 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 normalnih vrijednosti. Pacijenti su randomizirani u grupe koje su primale klopidozol (udarna doza od 300 mg, a nakon toga 75 mg/dan, n=6.259) ili placebo (n=6.303), oboje u kombinaciji sa ASK (75 do 325 mg jedanput dnevno) i drugom standardnom terapijom. Pacijenti su lijek primali do jedne godine. U studiji CURE, 823 (6,6%) pacijenta istovremeno su primala antagoniste receptora GPIIb/IIIa. Heparin je primalo više od 90% pacijenata, a na relativni stepen krvarenja u grupi koja je primala klopidozol i onaj koja je primala placebo nije značajno uticalo istovremeno liječenje

heparinom.

Broj pacijenata koji su doživjeli primarni ishod [kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar] bio je 582 (9,3%) u grupi koja je primala klopidogetrel 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 klopidogetrelom (17% smanjenje relativnog rizika kod pacijenata koji su liječeni konzervativno, 29% kod pacijenata podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) sa ili bez

ugradnje stenta i 10% za pacijente 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 studijskih 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 klopidogetrela + ASK nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i nadalje postojala (vidjeti dio 4.4.).

Primjena klopidogetrela u studiji CURE 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 pacijenata koji je doživio koprimarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija) bio je 1.035 (16,5%) u grupi koja je primala klopidogetrel, a 1.187 (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 klopidogetrel. Na taj efekat najviše je utjecalo statistički značajno smanjenje incidence infarkta miokarda [287 (4,6%) u grupi koja je primala klopidogetrel i 363 (5,8%) u grupi koja je primala placebo]. Nije primijećen efekat na ponovljenu hospitalizaciju zbog nestabilne angine.

Rezultati koji su dobijeni u različitim populacijama (npr. nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda, nizak do visok nivo rizika, šećerna bolest, potreba revaskularizacije, dob, pol itd.) bili su sukladni rezultatima primarne analize. U tzv. post-hoc analizi 2.172 pacijenta (17% ukupne CURE populacije) koji su se podvrgli ugradnji stenta (Stent-CURE), podaci su pokazali da je klopidogetrel u usporedbi s placebom, 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 pacijenata 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). Djelotvornost klopidogetrela nije zavisila o dozi ASK (75 do 325 mg jedanput dnevno).

Infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI)

Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI), sigurnost primjene i djelotvornost klopidogetrela procijenjena je u 2 randomizirane, dvostruko slijepo, placebom kontrolisane studije, CLARITY, prospektivnoj analizi podgrupe u ispitivanju CLARITY (CLARITY PCI) i COMMIT.

Ispitivanje CLARITY uključivalo je 3.491 pacijenta, koji su unutar 12 sati imali infarkt miokarda sa elevacijom ST-spojnice i planirala im se trombolitička terapija. Pacijenti su primali klopidogetrel (najprije udarnu dozu od 300 mg, a nakon toga dozu od 75 mg na dan, $n=1.752$) ili placebo ($n=1.739$), oboje u kombinaciji s ASK (150 do 325 mg kao udarna doza nakon čega je slijedila doza od 75 do 162 mg na dan), fibrinolitičkom i, po potrebi, heparin. Pacijenti su praćeni 30 dana. Primarni ishod bio je pojava okludirane koronarne arterije koja je najvjerojatnije dovela do infarkta miokarda na angiogramu učinjenom prije otpusta, smrt ili ponovljeni infarkt miokarda prije koronarne angiografije. Za pacijente kojima nije učinjena angiografija primarni ishod bio je smrt ili ponovljeni infarkt miokarda do osmog dana liječenja ili do otpusta iz bolnice. Populacija pacijenata uključivala je 19,7% žena i 29,2% pacijenata ≥ 65 godina. Fibrinolitičke je primalo 99,7% pacijenata (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%) pacijenata u grupi sa klopidogetrelom i 21,7% u grupi sa placebom 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 bio je dosljedno prisutan u svim prethodno određenim podgrupama koje su uključivale dob i pol pacijenta, lokaciju infarkta i tip primijenjenog fibrinolitičkom ili heparina.

CLARITY PCI analiza podgrupe uključila je 1863 STEMI bolesnika koja su se podvrgavala PCI-ju. Bolesnici koji su primili udarnu dozu klopidoigrela od 300 mg (n=933) imali su značajno smanjenu incidenciju 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 klopidoigrel naspram 6,2% u bolesnika koji su primili placebo, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; p=0,008). Bolesnici koji su primili udarnu dozu klopidoigrela od 300 mg imali su značajno smanjenje incidencije kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara kroz 30 dana nakon PCI-ja u poređenju s onima koji su primili placebo (7,5% u bolesnika koji su prethodno primili klopidoigrel naspram 12,0% u bolesnika koji su primili placebo, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81; p=0,001). Međutim, ovaj kompozitni ishod kada je procenjen 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% u bolesnika koji su prethodno primili klopidoigrel naspram 1,9% u bolesnika koji su primili placebo, p>0,99). Nalazi ove analize podupiru ranu primjenu udarne doze klopidoigrela u STEMI i strategiju rutinskog prethodnog liječenja klopidoigrelom kod bolesnika koji se podvrgavaju PCI-iju.

COMMIT ispitivanje faktorskog dizajna 2x2, uključivalo je 45.852 pacijenta koji su unutar posljednja 24 sata pretrpjeli simptome suspektne na infarkt miokarda, sa pratećim abnormalnostima EKG-a (na primjer ST elevacija, ST depresija ili blok lijeve grane snopa). Pacijenti su primali klopidoigrel (75 mg dnevno, n=22.961) ili placebo (n=22.891), u kombinaciji sa ASK (162 mg dnevno), u trajanju do 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Uz koprimaryni ishod bila je povezana smrt iz bilo kojeg uzroka i prvi ponovljeni infarkt, moždani udar ili smrt. Populacija pacijenata uključivala je 27,8% žena, 58,4% pacijenata ≥60 godina (26% ≥70 godina) i 54,5% pacijenata koji su primali fibrinolitike.

Klopidoigrel 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, pol i primjenu fibrinolitika i opažen je unutar 24 sata.

Udarna doza klopidoigrela od 600 mg kod bolesnika s akutnim konorarnim sindromom koji se podvrgavaju 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 konorarnim 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) klopidoigrela, i grupe visoke doze (300-325 mg) naspram grupe niske doze (75-100 mg) ASK-a. Ukupno 24 835 ispitanika s AKS-om podvrgnuto je konorarnoj angiografiji, a 17 263 je podvrgnuto PCI-ju. Među 17 263 ispitanika koji su podvrgnuti PCI liječenju, u poređenju sa standardnom dozom, dvostruka doza klopidoigrela 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 klopidoigrela (1,6% naspram 1,1%, HR=1,41, 95% CI 1,09-1,83, p=0,009). U ovom ispitivanju udarna doza klopidoigrela od 600 mg pokazala je dosljednu djelotvornost kod ispitanika u dobi ≥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 klopidoigrela od 600 mg naspram 300 mg u uslovima hitnog PCI-ja za STEMI. Ispitanici su primali udarnu dozu klopidoigrela od 600 mg (n=103) ili udarnu dozu klopidoigrela 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 klopidoigrela od 600 mg imali su značajno smanjenu veličinu infarkta naspram onima koji su primili udarnu dozu klopidoigrela od 300 mg. Tromboliza kod infarkta miokarda s protokom stupnja <3 nakon PCI-ja je bila rijetka kod udarne doze klopidoigrela od 600 mg (5,8% naspram 16,3%, p=0,031), bio je poboljšani LVEF pri otpustu (52,1 ±9,5% naspram 48,8 ±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 klopidogetrela 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 u 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 ≥ 6 nakon otpusta. Rezultati su pokazali značajno niže 30-dnevne neprimljene stope mortaliteta (1,9% naspram 3,1%, $p=0,03$), ponovnog infarkta (1,3% naspram 2,3%, $p=0,02$) i sigurne ili vjerojatne 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-dnevnih 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 skupini s udarnom dozom od 300 mg ($p=0,03$).

Dugotrajno (12 mjeseci) liječenje klopidogetrelom u bolesnika sa STEMI-jem nakon PCI-ja

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

Ovo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u Sjedinjenim Državama i Kanadi kako bi se procijenila korist dugotrajnog (12 mjeseci) liječenja klopidogetrelom nakon PCI-ja. Ispitivanje je uključivalo 2116 ispitanika randomiziranih za primanje udarne doze klopidogetrela od 300 mg (n=1053) ili placebo (n=1063) 3 do 24 sata prije PCI. Svi ispitanici su također primili 325 mg acetilsalicilatne kiseline. Nakon toga, svi ispitanici su primali klopidogetrel od 75 mg/dan do 28. dana u obje grupe. Od 29. dana do 12 mjeseci ispitanici u grupi s klopidogetrelom primali su 75 mg/dan klopidogetrela, a u kontrolnoj grupi placebo. Obje grupe primale su ASK tokom grupe (81 do 325 mg/dan). Nakon 1 godine primijećeno je značajno smanjenje kombinovanog rizika od smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara s klopidogetrelom (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 klopidogetrelom naspram 6,7% s placebom, $p=0,07$) ili manjeg krvarenja (5,3% s klopidogetrelom naspram 5,6% s placebo, $p=0,84$) nakon 1 godine. Glavni nalaz ove studije je da nastavak uzimanja klopidogetrela 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 antitrombocitna 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 klopidogetrel 75 mg/dan tijekom 6 mjeseci i nakon toga samo ASK do 12 mjeseci) ili 12-mjesečnu DAPT terapiju (ASK 100-200 mg/dan i klopidogetrel 75 mg/dan tokom 12 mjeseci). Nije primijećena značajna razlika u incidenciji 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 infarkta 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 P2Y12 inhibitora (prelazak sa potentnijeg na slabiji P2Y12 inhibitor) kod akutnog koronarnog sindroma

Prelazak s potentnijeg inhibitora P2Y12 receptora na klopidogetrel u kombinaciji sa 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 ishemiju bila konzistentna tokom prve godine liječenja, veće smanjenje u pogledu ponovne pojave ishemije 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 P2Y12, koji se javlja pretežno tokom faze održavanja, nakon prvog mjeseca od pojave akutnog koronarnog sindroma. TOPIC i TROPICAL-ACS dizajnirane su da

ispitaju 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 pacijente s akutnim koronarnim sindromom u kojih je bila potrebna perkutana koronarna intervencija (PCI). Pacijentima 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 dvojna antitrombocitna terapija - engl. *Dual Antiplatelet Therapy*, DAPT) ili nastavak postojećeg režima liječenja (nepromijenjen DAPT).

Sveukupno je ispitano 645 od 646 pacijenata sa infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI), infarktom miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) i nestabilnom anginom (smanjeni DAPT (n=322); nepromijenjen DAPT (n=323)). Nakon godine dana provedeno je praćenje 316 pacijenata (98,1%) u grupi sa de-eskaliranim DAPT-om i 318 pacijenata (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 ≥ 2 u prvoj godini nakon akutnog koronarnog sindroma dogodio se kod 43 pacijenta (13,4%) u grupi sa de-eskaliranim DAPT-om i kod 85 pacijenata (26,3%) u grupi sa 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 ≥ 2 javljao rjeđe u grupi sa 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 pacijenata (9,3%) u grupi sa de-eskaliranim DAPT-om i kod 76 pacijenata (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 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom sa pozitivnim biomarkerima bilo je uključeno u randomizirano, otvoreno ispitivanje nakon uspješne perkutane koronarne intervencije. Pacijenti su bili randomizirani tako da primaju prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-14) (n=1.306) ili prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-7) nakon čega su prebačeni na de-eskaliranu terapiju - klopidogetrel u dozi od 75 mg/dan (dan 8-14) (n=1.304) u kombinaciji sa acetilsalicilatnom kiselinom (< 100 mg/dan). Na dan 14 provedeno je ispitivanje funkcije trombocita. Pacijenti koji su primali samo prasugrel nastavili su primati prasugrel još 11,5 mjeseci.

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

Primarna mjera ishoda (kombinovana incidenca kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara i BARC stepen krvarenja ≥ 2 u 12 mjeseci) je ostvarena te je pokazala neinferiornost. 95 pacijenata (7%) u grupi sa vođenom de-eskalacijom i 118 pacijenata (9%) u kontrolnoj grupi (p neinferiornosti=0,0004) imalo je događaj. Vođena de-eskalacija nije rezultovala povećanjem u kombinovanom riziku od ishemijskih događaja (2,5 % u grupi sa vođenom de-eskalacijom u odnosu na 3,2% u kontrolnoj grupi; p neinferiornosti=0,0115) niti u ključnoj sekundarnoj mjeri ishoda BARC stepena krvarenja ≥ 2 ((5%) u grupi sa 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 sa vođenom de-eskalacijom u odnosu na 11% (137 događaja) u kontrolnoj grupi ($p=0,14$).

Dvojni antitrombocitna terapija u akutnom manjem ishemijskom moždanom udaru ili umjerenom do visokorizičnom prolaznom ishemijskom napadu

Dvojni antitrombocitna terapija s kombinacijom klopidogetrela 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 5.170 pacijenata kineskog porijekla s akutnim prolaznim ishemijskim napadom (vrijednost ABCD₂ ≥ 4) ili akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS ≤ 3). Pacijenti su u obje skupine primili ASK

1. dan (s dozom u rasponu od 75 do 300 mg, prema odluci ljekara). Pacijenti koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala klopidogetrel i ASK, primili su udarnu dozu klopidogetrela od 300 mg 1. dan, nakon čega je slijedila doza klopidogetrela od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana, i ASK u dozi od 75 mg dnevno od 2. do 21. dana. Pacijenti koji su nasumično raspoređeni u grupu koja je primala samo ASK, primili su placebo oblik klopidogetrela 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 ishemijiskog moždanog udara ili visokorizičnog prolaznog ishemijiskog napada. To se javilo kod 212 pacijenata (8,2%) u skupini koja je primala klopidogetrel i ASK u usporedbi s 303 pacijenta (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 kod 204 pacijenta (7,9%) u skupini koja je primala klopidogetrel 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 kod 8 pacijenata u obje ispitivane skupine (0,3% svake skupine). Umjereno ili teško krvarenje javilo se kod sedam pacijenata (0,3%) u skupini koja je primala klopidogetrel i ASK te kod osam pacijenata (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 klopidogetrel 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 kontrolisano kliničko ispitivanje uključilo je 4.881 pacijenata iz različitih država s akutnim prolaznim ishemijiskim napadom (vrijednost ABCD2 ≥ 4) ili manjim moždanim udarom (NIHSS ≤ 3). Svi pacijenti iz obje skupine primili su ASK od 1. do 90. dana (50-325 mg ovisno o odluci ljekara). Pacijenti koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala klopidogetrel, primili su udarnu dozu klopidogetrela od 600 mg 1. dan, nakon čega je slijedila doza klopidogetrela od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana. Pacijenti koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala placebo, primili su placebo oblik klopidogetrela od 1. do 90. dana.

Primarni ishod djelotvornosti bio je kompozitni i sastojao se od velikih ishemijiskih događaja (ishemijski moždani udar, infarkt miokarda ili smrt zbog ishemijiskog vaskularnog događaja) 90-tog dana. Ovo se javilo kod 121 pacijenta (5,0%) koji su primali klopidogetrel i ASK u usporedbi sa 160 pacijenata (6,5%) koji su primali samo ASK (HR; 0,75; 95% CI; 0,59 do 0,95; $P = 0,02$). Sekundarni ishod ishemijiskog moždanog udara javio se kod 112 pacijenata (4,6%) koji su primali klopidogetrel i ASK u usporedbi sa 155 pacijenata (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 2.432 pacijenta (0,9%) koji su primali klopidogetrel i ASK te kod 10 od 2.449 pacijenata (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 pacijenata (1,6%) koji su dobijali klopidogetrel i ASK te kod 13 pacijenata (0,5%) koji su dobijali 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 duže od 21 dan nije pokazalo korist u pogledu djelotvornosti. Vremenska raspodjela velikih ishemijiskih 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 ishemijiskih 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 ishemijiski događaji	ASK (n=5035)	458	330	36	21
	Klopidogetrel+ASK(n=5016)	328	217	30	14
	Razlika	130	113	6	7
Veliko krvarenje	ASK (n=5035)	18	4	2	1
	Klopidogetrel+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 pacijente sa fibrilacijom atrijsa (AF) koji su imali najmanje jedan faktor rizika za vaskularne događaje. Temeljeno na uključujućim kriterijima, ljekari su pacijente uključivali u studiju ACTIVE-W ako su bili kandidati za terapiju antagonistima vitamina K (kao što je varfarin). Studija ACTIVE-A uključivala je pacijente koji nisu mogli primati VKA terapiju, zbog toga što nisu bili podobni ili nisu željeli primati terapiju.

Studija ACTIVE-W pokazala je da je antikoagulantna terapija sa antagonistima vitamina K efikasnija nego terapija klopidogetrom i ASK.

Studija ACTIVE-A (n=7.554) bila je multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana studija u kojoj se uspoređivao efekat klopidogetra u dozi od 75 mg/dnevno uz ASK (n=3.772) u odnosu na placebo (n=3.782). Preporučena doza ASK iznosila je 75 do 100 mg/dnevno. Pacijenti su bili liječeni do 5 godina.

Pacijenti randomizirani u programu ACTIVE imali su dokumentiranu fibrilaciju atrijsa (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 zabilježeni prethodni infarkt miokarda ili zabilježenu bolest koronarnih arterijsa; ako su primali terpiju za sistemsku hipertenziju; prethodni moždani udar, prolazni ishemijski napad (TIA) ili ne-CNS sistemska embolija; disfunkcija lijevog ventrikula sa ejijskom frakcijom lijevog ventrikula $<45\%$ ili zabilježena periferna vaskularna bolest. Srednja vrijednost CHADS2 iznosila je 2,0 (raspon 0-6).

Glavni kriterijum za isključivanje pacijenata bili su zabilježeni peptički ulkus unutar zadnjih 6 mjeseci, prethodno intracerebralno krvarenje, značajna trombocitopenija (broj trombocita $<50 \times 10^9/l$), potreba za klopidogetrom ili oralnim antikoagulantima ili netolerancija prema bilo kojoj od dvije aktivne supstance.

73% pacijenata 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 povredama glave ili zbog specifičnog rizika od krvarenja; za 26% pacijenata odluka ljekara bila je temeljena na nevoljnosti pacijenata za uzimanje VKA terapije.

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

Broj pacijenata 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 klopidogetrom + 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 doživjelo je 296 (7,8%) pacijenata koji su primali klopidogetrol + ASK te 408 (10,8%) pacijenata 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 sa postepenim povećanjem doze na 86 novorođenčadi ili dojenčadi u dobi do najviše 24 mjeseca te sa rizikom od tromboze (PICOLO), procijenjen je efekat klopidogetra u konsektivnim 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 μM ADP-om inducirane agregacije trombocita), što je usporedivo sa postotkom kod odraslih koji uzimaju Respekt u dozi od 75 mg/dnevno.

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji sa paralelnim grupama (CLARINET), 906 pedijatrijskih pacijenata (novorođenčad i dojenčad) sa cijanotičnom kongenitalnom bolešću srca ublaženom sistemsko-plućnim arterijskim šantom, bilo je randomizirano da primaju klopidogetrol 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% pacijenata istovremeno je primalo ASK (u rasponu od 1 do 23 mg/kg/dnevno). Nije bilo značajne razlike među grupama u primarnom kompozitivnom ishodu koji se odnosi na smrt, trombozu šanta ili kardiološku intervenciju prije 120-og dana starosti nakon događaja za koji se smatra da je tromboleške prirode (89 [19,1%] za klopidogetrol grupu i 90 [20,5%] za placebo grupu) (vidjeti dio 4.2). Krvarenje je bilo najčešće prijavljena nuspojava u klopidogetrol i placebo grupi, međutim, nije bilo značajne razlike u učestalosti krvarenja među skupinama. U dugotrajnoj nastavnoj studiji o sigurnosti primjene, 26 pacijenata koji su još uvijek imali šant nakon godinu dana starosti, primali su klopidogetrol do 18 mjeseci starosti. Nisu primjećeni problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka tokom ove dugotrajne nastavne studije.

Studije CLARINET i PICOLO bile su sprovedene primjenom rekonstituisanog rastvora klopidogetra. U relativnoj studiji bioraspoloživosti kod odraslih, rekonstituisani rastvor klopidogetra je pokazao sličan ukupan obim a neznatno veću brzinu apsorpcije glavnog (neaktivnog metabolita) u cirkulaciji u odnosu na registrovanu tabletu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Nakon jednokratne i ponovljene peroralne doze od 75 mg dnevno, klopido­gre­l se brzo apsorbuje. Srednja vrijednost maksimalne koncentracije nepromijenjenog klopido­gre­la u plazmi (oko 2,2 - 2,5 ng/ml nakon jednokratne peroralne 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 cirkulišući (neaktivni) metabolit reverzibilno se *in vitro* vežu za proteine u ljudskoj plazmi (98% odnosno 94%). Vezanje nije zasićeno *in vitro* u širokom rasponu koncentracije.

Metabolizam

Klopido­gre­l se najvećim dijelom metaboliše u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopido­gre­l se metaboliše 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 grupe citohrom P450. Klopido­gre­l se prvo metaboliše 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 posredovanje 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} postiže se otprilike 30 do 60 minuta nakon doziranja.

Eliminacija

Nakon peroralne doze klopido­gre­la obilježenog sa 14C kod ljudi, približno 50% doze izlučilo se u mokraću, a približno 46% u stolicu u intervalu od 120 sati nakon doziranja. Nakon jednokratne peroralne primjene klopido­gre­la u dozi od 75 mg, poluvijek klopido­gre­la iznosio je otprilike 6 sati. Poluvijek eliminacije glavnog cirkulišućeg (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 zavisno 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 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. Pacijenti 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 pacijenata.

Cross-over studija na 40 zdravih osoba, po 10 iz svake grupe CYP2C19 metabolizatora (ultrabrzzi, 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 ultrabrzim, brzim i umjerenim metabolizatorima. U 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 u slabih metabolizatora sa srednjom vrijednosti IPA (5 µM 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 u slabih metabolizatora koji su primali 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 pacijenata.

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 µM 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 pacijenata liječenih klopido­gre­lom nije procijenjen u prospektivnim, randomiziranim, kontrolisanim ispitivanjima. Međutim, postoji veći broj retrospektivnih analiza za procjenu ovog učinka kod pacijenata liječenih klopido­gre­lom za koje postoje

rezultati genotipizacije: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477) 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 pacijenata sa statusom umjerenih ili slabih metabolizatora, imala je veću stopu kardiovaskularnih događaja (smrt, infarkt miokarda, i moždani udar) ili tromboze stenta, u poređenju sa brzim metabolizatorima.

U studiji CHARISMA i jednoj kohortnoj studiji (Simon), povećana stopa događaja bila je zapažena samo u slabih metabolizatora, u poređenju sa brzim metabolizatorima.

U studijama CURE, CLARITY, ACTIVE-A i jednoj od kohortnih studija (Trenk), nije uočena povećana stopa događaja 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 klopidozola nije poznata za sljedeće posebne grupe pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nakon ponovljenih dnevnih doza klopidozola od 75 mg tokom deset dana, kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre, inhibicija ADP-om indukovane agregacije trombocita bila je slična u poređenju sa zdravim ispitanicima. Srednje produženje vremena krvarenja također je bilo slično u 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. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Tokom pretkliničkih ispitivanja na štakorima i babunima, najčešće zabilježeni efekti bile su promjene na jetri. One su se javljale pri dozama koje su odgovarale barem 25 puta većoj izloženosti od one kod pacijenata koji su primali kliničku dozu od 75 mg klopidozola na dan i bile su posljedice efekta na jetrine metaboličke enzime. Efekat na jetrine metaboličke enzime nije primijećen kod ljudi koji su primali terapijske doze klopidozola.

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

Nije bilo dokaza o kancerogenim efektima kad se klopidozol davao miševima 78 nedjelja i štakorima 104 nedjelje 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).

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

RESPEKT, 75 mg, film tableta:

Jezgro:

- laktoza, bezvodna;
- manitol;
- hidroksipropilceluloza;

- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- krospovidon;
- ricinusovo ulje, hidrogenizovano;
- natrijum-laurilsulfat.

Film:

- opadry II pink : gvožđe-oksidi, crveni E 172; gvožđe-oksidi, žuti E 172; gvožđe-oksidi, crni E 172;
- hipromeloza;
- titan-dioksid (E 171);
- laktoza-monohidrat;
- triacetin.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere i upozorenja pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Blister (oPA/Al/PVC/Al folija). U kutiji se nalaze dva blistera, svaki sa po 14 film tableta, ukupno 28 film tableta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-4470/22 od 06.10.2023. godine

Revizija teksta: 06.10.2023. godine