**SAŽETAK** **KARAKTERISTIKA LIJEKA**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

SYNETRA

75 mg

film tableta

*klopidogrel*

**2.** **KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

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

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom: jedna tableta sadrži 96,975 mg laktoze monohidrata.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Crvenoroze boje, okrugle, bikonveksne film tablete sa prelomnom crtom na jednoj strani.

Prelomna crta služi samo da olakša lomljenje da bi se lijek lakše progutao, a ne za podjelu na jednake doze.

**4.** **KLINIČKI PODACI**

**4.1.Terapijske indikacije**

*Sekundarna prevencija aterotrombotičkih događaja*

Klopidrigel je namijenjen kod:

1. Odraslih pacijenata nakon infarkta miokarda (od nekoliko dana do 35 dana nakon nastanka infarkta), ishemičnog moždanog udara (od sedam dana do šest mjeseci) ili utvrđene bolesti perifernih arterija.
2. Odraslih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom:

* Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q-zupca), uključujući i pacijente kod kojih je ugrađen stent nakon perkutane koronarne intervencije u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (ASA),
* Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta, u kombinaciji sa ASA, kod tretiranih pacijenata, kod kojih je potrebna trombolitička terapija.

*Prevencija aterotrombotičkih i tromboemboličkih događaja kod atrijalnih fibrilacija*

Kod odraslih pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom koji imaju najmanje jedan faktor rizika od pojave vaskularnih događaja, nizak rizik krvarenja i kod kojih nije pogodan tretman antagonistima vitamina K, indikovana je primjena klopidogrela u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom za prevenciju aterotrombotičkih i tromboemboličkih događaja, uključujući i moždani udar.

Za više informacija pogledati dio 5.1.

**4.2. Doziranje i način primjene**

**Doziranje**

*Odrasli i stariji pacijenti*

Klopidogrel treba primjenjivati kao pojedinačnu dnevnu dozu od 75 mg.

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom:

- akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q-zupca): terapiju klopidogrelom treba započeti sa udarnom dozom od 300 mg, a onda nastaviti sa 75 mg jednom dnevno (u kombinaciji sa ASA u dozi od 75 mg do 325 mg dnevno). Pošto se veće doze ASA povezuju sa većim rizikom od krvarenja, preporučuje se da doza ASA ne bude veća od 100 mg. Optimalno trajanje liječenja nije detaljno utvrđeno. Podaci kliničkih ispitivanja podržavaju upotrebu do 12 mjeseci, dok se maksimalan pozitivni rezultat mogao primjetiti pri trajanju terapije od tri mjeseca (pogledati dio 5.1),

- akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta: klopidogrel treba da se daje u pojedinačnoj dnevnoj dozi od 75 mg, započevši udarnom dozom od 300 mg, u kombinaciji sa ASA sa trombolitikom ili bez trombolitika. Kod pacijenata koji imaju više od 75 godina liječenje klopidogrelom treba započeti bez davanja udarne doze. Kombinovanu terapiju treba započeti što je prije moguće nakon pojave simptoma i da se produži najmanje četiri sedmice. Nije ispitivano kolika je korist od kombinovane terapije klopidogrela i ASA više od četiri sedmice sa ovim režimom doziranja (pogledati dio 5.1).

Kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, klopidogrel treba davati u pojedinačnoj dozi od 75 mg. Tretman acetilsalicilnom kiselinom (75 mg do 100 mg dnevno) treba započeti u kombinaciji sa terapijom klopidogrelom (pogledati dio 5.1).

Ukoliko se propusti doza:

- Ukoliko je prošlo manje od 12 sati nakon termina za uzimanje lijeka: pacijenti odmah treba da uzmu dozu, a zatim da nastave sa sljedećom dozom lijeka u predviđeno vrijeme.

- Ukoliko je prošlo više od 12 sati: pacijenti treba da nastave sa uzimanjem lijeka po preporučenom režimu i bez dupliranja doze lijeka.

*Pedijatrijski pacijenti*

Sigurnost i efikasnost klopidogrela kod djece i adolescenata još nije potvrđena (pogledati dio 5.1).

*Oštećena funkcija bubrega*

Terapijska iskustva su ograničena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (pogledati dio 4.4).

*Oštećena funkcija jetre*

Ograničena su terapijska iskustva kod pacijenata sa umjereno oštećenom funkcijom jetre, koji mogu imati sklonost prema krvarenju (pogledati dio 4.4).

*Način primjene*

Za oralnu upotrebu.

Može se primjenjivati sa hranom i bez nje.

**4.3. Kontraindikacije**

* Preosjetljivost na klopidogrel ili druge sastojke lijeka (navedeno u dijelu 6.1),

1. Teško oštećenje jetre.
2. Aktivno patološko krvarenje, kao što je čir na želucu ili intrakranijalno krvarenje.

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

*Krvarenje i hematološki poremećaji*

Zbog rizika od krvarenja i hematoloških neželjenih dejstava, određivanje krvne slike, odnosno druga odgovarajuća ispitivanja treba uraditi odmah u slučajevima kada se u toku liječenja pojave prvi klinički simptomi koji ukazuju na krvarenje (pogledati dio 4.8). Kao i kod drugih antitrombotičkih agenasa, klopidogrel treba koristiti uz oprez kod pacijenata kod kojih postoji rizik od povećanog krvarenja usljed traume, operativnih zahvata ili drugih patoloških stanja, kao i kod pacijenata koji primaju terapiju sa ASA, heparinom, glikoprotein Ilb/IIIa inhibitore ili nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL), uključujući inhibitore C0X-2 ili selektivne inhibitore serotoninskog preuzimanja (SSRIs) ili druge lijekove koji nose rizik od krvarenja kao što je pentoksifilin (pogledati dio 4.5). Pacijente treba pažljivo pratiti da bi se uočili bilo kakvi znakovi krvarenja, uključujući okultno krvarenje, posebno tokom prvih sedmica liječenja, odnosno poslije invanzivnih kardioloških intervencija ili operativnih zahvata. Istovremena primjena klopidogrela sa oralnim antikoagulansima se ne preporučuje pošto može da dođe do pojačanog krvarenja (pogledati dio 4.5).

Ako pacijent treba da bude podvrgnut elektivnom hirurškom zahvatu kod kojeg nije neophodan antitrombotički efekat, uzimanje klopidogrela treba obustaviti sedam dana prije hirurškog zahvata. Pacijent treba da obavijesti svog ljekara i stomatologa da koristi klopidogrel, prije bilo kakve intervencije ili prije početka liječenja novim lijekom. Klopidogrel prolongira vrijeme krvarenja i treba ga koristiti uz oprez kod pacijenata koji imaju lezije sa tendencijom krvarenja (posebno gastrointestinalne i intraokularne).

Pacijente treba upozoriti da zaustavljanje krvarenja može trajati duže nego uobičajeno pri uzimanju klopidogrela (u monoterapiji ili u kombinaciji sa ASA), kao i da treba prijaviti svako neuobičajeno krvarenje svom ljekaru.

*Trombocitna trombocitopenična purpura (TTP)*

Rijetko se može javiti pri uzimanju klopidogrela čak i pri kratkotrajnoj primjeni, trombotička trombocitopenijska purpura (TTP). Karakteriše je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija povezana sa neurološkim ispadima, renalnom disfunkcijom ili groznicom. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje, uključujući plazmaferezu.

*Stečena hemofilija*

Stečena hemofilija je prijavljena prilikom upotrebe klopidogrela. U slučajevima potvrđenog produžetka izolovanog aktivnog parcijalnog tromboplastinskog vremena sa krvarenjem ili bez krvarenja, treba razmotriti mogućnost stečene hemofilije. Pacijente sa potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije trebalo bi da prate i liječe specijalisti, a terapiju klopidogrelom treba prekinuti.

*Akutni ishemički udar*

Uzimajući u obzir nedostatak podataka, klopidogrel se ne preporučuje kod pacijenata sa akutnim ishemičnim moždanim udarom (u periodu kraćem od sedam dana od pojave moždanog udara).

*Citohrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetika: Kod pacijenata sa genetski redukovanom funkcijom CYP2C19 enzima, klopidogrel u preporučenim dozama stvara manje aktivnog metabolita klopidogrela i ima smanjen antitrombocitni odgovor. Dostupni su testovi za identifikaciju genotipa CYP2C19 kod pacijenata.

S obzirom na to da se klopidogrel metabolizuje do aktivnog metabolita dijelom preko CYP2C19, upotreba lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima može izazvati smanjene nivoe aktivnog metabolita klopidogrela. Klinički značaj ove interakcije je neizvjestan. Kao mjere opreza treba izbjegavati istovremenu upotrebu jakog ili umjerenog inhibitora CYP2C19 i klopidogrela (pogledati dio 4.5. lista inhibitora CYP2C19 i dio 5.2).

*Supstrati CYP2C8*

Potreban je oprez kod pacijenata koji se istovremeno liječe klopidogrelom i lijekovima koji su supstrati

CYP2C8 (pogledati dio 4.5).

*Ukrštene reakcije između tienopiridina*

Pacijente treba ispitati da li su nekada bili preosjetljivi na tienopiridine (kao što su klopidogrel, tiklopidin, prasugrel), s obzirom na to da je prijavljena ukrštena reaktivost između tienopiridina (pogledati dio 4.8). Tienopridini mogu izazvati umjerene do ozbiljne alergijske reakcije, kao što su osip, angioedem ili hematološke ukrštene reakcije, kao što su trompocitopenija i neutropenija. Pacijenti kod kojih se prethodno razvila alergijska reakcija i/ili hematološka reakcija na jedan tieonopiridin mogu imati povećan rizik od razvoja iste ili druge reakcije sa drugim tienopiridinom. Preporučuje se praćenje znakova preosjetljivosti kod pacijenata koji su alergični na tienopiridine.

*Oštećenje bubrega*

Terapijsko iskustvo sa klopidogrelom je ograničeno kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, stoga je potrebno klopidogrel koristiti uz oprez kod ovakvih pacijenata (pogledati dio 4.2).

*Oštećenje jetre*

Ograničeno je iskustvo upotrebe lijeka kod pacijenata sa umjerenom disfunkcijom jetre kod kojih postoji sklonost prema krvarenju, pa se zbog toga kod ovih pacijenata preporučuje pažljiva upotreba lijeka (pogledati dio 4.2).

*Ekscipijensi*

Synetra sadrži pomoćnu supstancu laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži natrij, manje od 1 mmola (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrij.

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

*Lijekovi koji nose rizik od krvarenja*

Povećan rizik od krvarenja zbog mogućeg aditivnog efekta. Potreban je oprez kod istovremene primjene lijekova koji nose rizik od krvarenja (pogledati dio 4.4).

*Oralni antikoagulansi*

Ne preporučuje se istovremena primjena klopidogrela i oralnih antikoagulanasa zbog rizika od povećanog krvarenja (pogledati dio 4.4). Iako primjena 75 mg klopidogrela dnevno nije uticala na kinetiku S-varfarina ili na INR (internacionalni standardizovani odnos) kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji varfarinom, istovremena primjena klopidogrela i varfarina povećava rizik od krvarenja zbog nezavisnih efekata na hemostazu.

*Glikoprotein Ilb/IIIa inhibitori*

Klopidogrel treba koristiti uz oprez kod pacijenata koji istovremeno upotrebljavaju i glikoprotein Ilb/llIa inhibitore (pogledati dio 4.4).

*Acetilsalicilna kiselina (ASA)*

ASA ne modifikuje klopidogrelom izavanu inhibiciju agregacije trombocita indukovane ADP-om, ali klopidogrel potencira dejstvo ASA na agregaciju trombocita indukovanu kolagenom. Međutim, istovremena primjena 500 mg ASA dva puta dnevno u toku jednog dana ne produžava u znatnoj mjeri produženo vrijeme krvarenja koje je posljedica uzimanja klopidogrela. Moguća je farmakodinamska interakcija između klopidogrela i acetilsalicilne kiseline koja ima za posljedicu povećan rizik od krvarenja. Stoga, istovremenu upotrebu ovih lijekova treba sprovoditi sa oprezom (pogledati dio 4.4). Ipak, klopidogrel i ASA su se istovremeno koristili i do godinu dana (pogledati dio 5.1).

*Heparin*

U kliničkom ispitivanju sprovedenom na zdravim ispitanicima, terapija klopidogrelom nije zahtijevala modifikaciju doze heparina, niti mijenjala efekat heparina na koagulaciju. Koadministracija heparina nije imala efekat na inhibiciju agregacije trombocita indukovane klopidogrelom. Farmakodinamska interakcija između klopidogrela i heparina je moguća i može imati kao rezultat povećan rizik od krvarenja. Stoga, istovremenu upotrebu treba vršiti sa oprezom (pogledati dio 4.4).

*Trombolitici*

Urađena je procjena bezbjednosti istovremene upotrebe klopidogrela, fibrin-specifičnih i fibrin-nespecifičnih trombolitičkih agensa i heparina kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Incidenca klinički značajnog krvarenja bila je slična onoj uočenoj prilikom istovremene primjene trombolitičkih agensa i heparina sa ASA (pogledati dio 4.8).

*Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)*

U kliničkom ispitivanju sprovedenoj na zdravim ispitanicima, istovremena primjena klopidogrela i naproksena povećavala je okultni gastrointestinalni gubitak krvi. Međutim, zbog nedostatka ispitivanja o interakcijama sa drugim NSAIL, trenutno je nejasno da li postoji povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja prilikom korištenja svih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova. Shodno tome, NSAIL, uključujući i COX-2 inhibitore i klopidogrel treba istovremeno primjenjivati uz povećan oprez (pogledati dio 4.4).

*SSRIs*

Zbog toga što SSRIs djeluju na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, SSRIs i klopidogrel treba istovremeno primjenjivati uz povećan oprez.

*Preostala istovremena terapija*

S obzirom na to da se klopidogrel metabolizuje do aktivnog metabolita dijelom preko CYP2C19, upotreba lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima može izazvati smanjene nivoe aktivnog metabolita klopidogrela i smanjenu kliničku efikasnost. Istovremenu upotrebu lijekova koji inhibiraju CYP2C19 i klopidogrela treba izbjegavati (pogledati dijelove 4.5. i 5.2).

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

Inhibitori protonske pumpe:

Omeprazol od 80 mg jednom dnevno, primijenjen u isto vrijeme kad i klopidogrel ili u roku od 12 sati između primjena ova dva lijeka smanjuje izloženost aktivnom metabolitu za 45% (udarna doza) i 40% (doza održavanja). Ovo smanjenje je bilo povezano sa smanjenjem od 39% (udarna doza) i 21% (doza održavanja) inhibicije agregacije trombocita. Očekuje se da sličnu interakciju sa klopidogrelom pokaže i esomeprazol.

Postoje nekonzistentni podaci od posmatračkih i kliničkih ispitivanja za kliničku implikaciju ove farmakokinetičke (PK)/farmakodinamičke (PD) interakcije u smislu velikih kardiovaskularnih pojava. Kao predostrožnost, istovremenu primjenu omeprazola ili esomeprazola treba izbjegavati (pogledati dio 4.4).

Manje izraženo smanjenje izloženosti metabolitu bilo je primijećeno sa pantoprazolom ili lanzoprazolom.  
Koncentracije aktivnog metabolita u plazmi bile su smanjene za 20% (udarna doza) i za 14% (doza  
održavanja) tokom istovremene terapije pantoprazolom od 80 mg jednom dnevno. Ovo je bilo povezano sa smanjenjem prosječne agregacije trombocita za 15% i 11%, tim redoslijedom. Ovi rezultati ukazuju na to da se klopidogrel može primjenjivati sa pantoprazolom.

Ne postoje dokazi da drugi lijekovi koji redukuju želudačnu kiselinu, kao što su H2 blokatori ili antacidi ometaju antitrombocitni efekat klopidogrela.

Antiretrovirusna terapija:

Znatno niža izloženost aktivnom metabolitu klopidogrela i smanjena inhibicija trombocita dokazani su kod pacijenata zaraženih HIV-om liječenih ritonavirima ili kobistatima pojačanim antiretrovirusnim terapijama (ART). Iako je klinička važnost ovih nalaza nesigurna, postojali su spontani izvještaji o pacijentima inficiranim HIV-om liječenih sa pojačanom terapijom ART-om, koji su doživjeli reokluzivne događaje nakon uspostavljanja prohodnosti ili su pretrpjeli trombotične događaje, a bilo su na terapiji sa udarnom dozom klopidogrela. Izloženost klopidogrela i prosječna inhibicija trombocita mogu se smanjiti istovremenom primjenom ritonavira. Zato, istovremenu upotrebu klopidogrela s pojačanim ART-om treba obeshrabriti.

Drugi lijekovi:

Sprovedena su brojna klinička ispitivanja sa klopidogrelom i istovremenom primjenom nekih drugih lijekova, sa ciljem da se ispita potencijal za farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije. Nisu primijećene klinički značajne farmakodinamičke interakcije pri istovremenoj upotrebi klopidogrela i atenolola ili nifedipina, kao i sa atenololom i nifedipinom zajedno u kombinaciji. Nije bio primijećen značajni uticaj na farmakodinamičku aktivnost klopidogrela pri istovremenoj primjeni sa fenobarbitonom ili estrogenom.

Farmakokinetika digoksina ili teofilina se ne mijenja pri istovremenoj primjeni sa klopidogrelom. Antacidi ne utiču na stepen apsorpcije klopidogrela.

Rezultati CAPRIE ispitivanja pokazuju da fenitoin i tolbutamid koji se metabolizuju preko CYP2C9 mogu bezbjedno da se kombinuju sa klopidogrelom.

*Supstrati CYP2C8*

Klopidogrel je kod zdravih dobrovoljaca povećao izlaganje repaglinidu. *In vitro* studije su pokazale da je razlog povećanom izlaganju repaglinidu inhibicija CYP2C8 koju vrši glukuronidni metabolit klopidogrela. Zbog rizika od povećane koncentracije u plazmi, potreban je oprez pri istovremenoj primjeni klopidogrela i lijekova koji se primarno izlučuju putem CYP2C8 metabolizma (npr. repaglinid, paklitaksel) (pogledati dio 4.4).

Bottom of Form

Osim prethodno navedene informacije o interakciji sa određenim lijekovima, nisu sprovedena ispitivanja interakcije između klopidogrela i nekih drugih istovremeno upotrijebljenih lijekova kod pacijenata sa aterotrombocitnom bolešću. U svakom slučaju, pacijenti uključeni u klinička ispitivanja sa klopidogrelom, istovremeno uzimaju i razne lijekove uključujući diuretike, beta-blokatore, ACE inhibitore, kalcijum antagoniste, lijekove za snižavanje holesterola, koronarne vazodilatatore, antidijabetike (uključujući insulin), antiepileptike, i GPIIb/IIIa antagoniste bez utvđenih klinički značajnih neželjenih interakcija.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

*Trudnoća*

Budući da klinički podaci o uticaju klopidogrela na trudnoću nisu dostupni, kao mjera opreza savjetuje se da se ovaj lijek ne koristi u toku trudnoće.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na postojanje direktnih ili indirektnih štetnih uticaja u vezi sa trudnoćom, razvojem embriona/fetusa ili postnatalnim razvojem (pogledati dio 5.3).

*Dojenje*

Nije poznato da li klopidogrel prolazi u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se klopidogrel izlučuje u mlijeko. Kao mjera predostrožnosti, dojenje treba prekinuti tokom liječenja lijekom Synetra.

*Plodnost*

Klopidogrel nije pokazao uticaj na plodnost u ispitivanjima na životinjama.

**4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Klopidogrel nema nikakav ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama.

**4.8. Neželjena dejstva**

*Rezime sigurnosnog profila*

Bezbjednost klopidogrela je ispitivana kod više od 44.000 pacijenata, uključujući i više od 12.000 pacijenata liječenih godinu dana ili više. Doza klopidogrela od 75 mg/dan bila je dobro podnošena u poređenju sa ASA 325 mg/dan u CAPRIE ispitivanju, uzimajući u obzir uzrast, pol i rasu. U sljedećem tekstu opisani su značajni neželjeni efekti koji su bili primijećeni u CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A ispitivanjima. Pored iskustva iz kliničkih ispitivanja, neželjena dejstva su i spontano prijavljena.

Krvarenje je najčešća neželjena reakcija prijavljena i u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškim ispitivanjima, primijećena uglavnom u prvim mjesecima tretmana.

U CAPRIE ispitivanju kod pacijenata tretiranih klopidogrelom ili acetilsalicilnom kiselinom (ASA), ukupna incidencija svih krvarenja je 9,3%. Incidencija teških slučajeva bila je slična kod pacijenata liječenih klopidogrelom i acetilsalicilnom kiselinom.

U CURE ispitivanju nisu bila primijećena neka velika krvarenja kada su kombinovani klopidogrel uz ASA u periodu od sedam dana nakon ugrađivanja bajpasa − koronarne hirurške intervencije kod pacijenata koji su prekinuli terapiju najmanje pet dana prije hirurške intervencije. Kod pacijenata koji su ostali na terapiji u zadnjih pet dana prije ugrađivanja bajpasa, incidencija krvarenja je bila 9,6% za klopidogrel uz ASA, nasuprot 6,3% za placebo uz ASA.

U CLARITY ispitivanju, incidencija ukupnih krvarenja u grupi koja je dobijala klopidogrel uz ASA je bila povećana u odnosu na grupu koja je dobijala placebo uz ASA. Incidencija pojavljivanja velikog krvarenja je bila slična u obje grupe. Podgrupe pacijenata bile su definisane u odnosu na bazne karakteristike i tip fibrinolitičke terapije i terapije heparinom.

U COMMIT ispitivanju incidencija pojavljivanja velikog necerebralnog krvarenja ili cerebralnog krvarenja bila je niža i slična između dvije grupe.

U ispitivanju ACTIVE-A, učestalo krvarenje bilo je veće u grupi koja je primala klopidogrel i acetilsalicilnu kiselinu nego u grupi koja je primala placebo i acetilsalicilnu kiselinu (6,7% u odnosu na 4,3%). Obilna krvarenja su bila uglavnom ekstrakranijalnog porijekla u obje grupe (5,3% u grupi koja je primala klopidogrel i acetilsalicilnu kiselinu; 3,5% u grupi koja je primala placebo i acetilsalicilnu kiselinu), i to uglavnom iz gastrointestinalnog trakta (3,5% prema 1,8%). Porast intrakranijalnih hemoragija je bio registrovan u grupi koja je primala klopidogrel i acetilsalicilnu kiselinu u odnosu na grupu koja je primala placebo i acetilsalicilnu kiselinu (1,4% u odnosu na 0,8%). Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji fatalnih krvarenja (1,1% u grupi koja je primala klopidogrel i acetilsalicilnu kiselinu i 0,7% grupi koja je primala placebo i acetilsalicilnu kiselinu) i hemoragijskog moždanog udara (0,8% i 0,6%).

*Tabelaran spisak neželjenih reakcija*

Bottom of Form

U sljedećoj tabeli prikazana su neželjena dejstva koja su primijećena za vrijeme kliničkog ispitivanja ili za koje postoje spontani izvještaji. Učestalost neželjenih dejstava definisana je kao: često (≥ 1/100 do < 1/10), manje često (≥ 1/1.000 do < 1/100), rijetko (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), vrlo rijetko (< 1/10.000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U okviru svakog organskog sistema, neželjene reakcije se prikazuju u redosledu opadanja ozbiljnosti.

| **Organski sistem** | **Često** | **Manje često** | **Rijetko** | **Vrlo rijetko, nepoznato\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema |  | trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija | neutropenija, uključujući i tešku  neutropeniju | trombotična trombocitopenijska purpura (TTP) (pogledati 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 hipersenzitivne reakcije na klopidogrel \* |
| Poremećaji imunološkog sistema |  |  |  | serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, ukrštena reakcija preosjetljivosti između tienopiridina (kao što je tiklopidin, prasugrel) (pogledati dio 4.4)\*, autoimuni inzulinski sindrom koji može dovesti do teške hipoglikemije, naročito kod pacijenata sa HLA DRA4 podtipom (češće u japanskoj populaciji)\* |
| Psihijatrijski poremećaji |  |  |  | halucinacije, konfuzija |
| Poremećaji nervnog sistema |  | intrakranijalno krvarenje (neki slučajevi su sa fatalnim ishodom), glavobolja, parestezije, vrtoglavica |  | poremećaj ukusa,  ageusia |
| Poremećaji oka |  | krvarenja u oku (konjuktivalne, okularne, retinalne) |  |  |
| Poremećaji uva i labirinta |  |  | vertigo |  |
| Vaskularni poremećaji | hematomi |  |  | teška krvarenja,  krvarenje iz operativne rane, vaskulitis, hipotenzija |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | epistaksis |  |  | krvarenja iz respiratornog trakta (hemoptiza, krvarenja iz pluća), bronhospazam, intersticijalna pneumonija, eozinofilna pneumonija |
| Gastrointestinalni poremećaji | krvarenje iz GIT-a, dijareja, bol u abdomenu, dispepsija | gastrični i duodenalni ulkus, gastritis, povraćanje, gađenje, opstipacija, flatulencija | retroperitone-alno krvarenje | gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje sa fatalanim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerativni i limfocitni kolitis), stomatitis |
| Hepatobilijarni poremećaji |  |  |  | akutna insuficijencija jetre, hepatitis, abnormalni testovi funkcije jetre |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Modrice | osip, pruritus, krvarenja kože (purpura) |  | bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stivens−Džonsonov sindrom, eritema multiforme, akutna generalizovana exantematozna pustuloza (AGEP)), angioedem, lijekovima izazvan sindrom preosjetljivosti, osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), eritematozni osip, urtikarija, ekcem, lihen planus |
| Poremećaji reproduktivnih sistema i poremećaji dojke |  |  | Ginekomastija |  |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva |  |  |  | krvarenja u koštano-mišićnom sistemu (hemartroza), artritis, artralgija, mialgija |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema |  | hematurija |  | glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene | krvarenja na mjestu primjene |  |  | groznica |
| Pretrage |  | produženo vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila i trombocita |  |  |

\*Informacije povezane sa klopidogrelom sa frekvencom „nije poznato”

**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 bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

* posredstvom 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
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH posredstvom pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (e-mail: ndl @almbih.gov.ba).

**4.9. Predoziranje**

Predoziranje sa klopidogrelom može uzrokovati produženo vrijeme krvarenja i naknadne komplikacije u vezi sa krvarenjem. Ako se uoče krvarenja potrebno je razmotriti davanje odgovarajuće terapije.

Ne postoji odgovarajući antidot za klopidogrel. Ako je potrebna brza korekcija produženog vremena krvarenja, transfuzija svježih trombocita može poništiti efekte klopidogrela.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa:*inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* B01AC04

*Mehanizam dejstva*

Klopidogrel je predlijek, čiji je jedan od metabolita inhibitor agregacije trombocita. Klopidogrel se metabolizuje preko CYP450 enzima do aktivnog metabolita koji inhibira agregaciju trombocita. Aktivni metabolit klopidogrela selektivno inhibira vezivanje adenozin-difosfata (ADP) za njegov trombocitni P2Y12 receptor, i naknadno ADP-posredovana aktivacija GPIIb/IIIa kompleksa, inhibira agregaciju trombocita. Zbog nepovratnog vezivanja, trombociti izloženi klopidogrelu su pogođeni za ostatak svog životnog vijeka (prosječno sedam do deset dana) i oporavak normalne funkcije trombocita se javlja po stopi koja je u skladu sa prometom trombocita. Agregacija trombocita indukovana preko drugih agonista blokira povećanje aktivacije trombocita preko otpuštenog ADP-a.

S obzirom na to da se aktivni metabolit formira preko CYP450 enzima, neki od njih su polimorfni ili su predmet inhibicije drugih lijekova, tako da svi pacijenti neće imati odgovarajuću agregaciju trombocita.

*Farmakodinamski efekti*

Pri ponovnom davanju terapijske doze klopidogrela (75 mg/dan), nastaje značajna inhibicija agregacije trombocita još prvog dana; antiagregacijsko djelovanje postepeno se povećava i dostiže stabilne koncentracije između trećeg i sedmog dana od početka uzimanja lijeka. Kada je stabilna koncentracija klopidogrela u plazmi, prosječni nivo inhibicije primijećen sa dozom od 75 mg/dan je između 40% i 60%. Agregacija trombocita i vrijeme krvarenja se postepeno vraća na osnovne vrijednosti, obično nakon pet dana nakon prestanka terapije.

*Klinička efikasnost i bezbjednost*

Bezbjednost i efikasnost klopidogrela je procijenjena u pet dvostruko-slijepih kliničkih ispitivanja u kojima je bilo uključeno više od 88.000 pacijenata: u CAPRIE ispitivanju su poredili klopidogrel i ASA, a u CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A ispitivanjima bili su poređeni klopidogrel i placebo, oba lijeka data u kombinaciji sa ASA i nekom drugom standardnom terapijom.

*Nedavno preležani infarkt miokarda (MI), skorašnji moždani udar ili utvrđena periferna arterijska bolest*

U CAPRIE ispitivanju bilo je uključeno 19.185 pacijenata kod kojih se aterotromboza manifestuje skorašnjim infarktom miokarda (< 35 dana), skorašnjim ishemičnim udarom (između sedam dana i šest mjeseci) ili utvrđenom perifernom arterijskom bolešću (PAD). Pacijenti su bili podijeljeni u grupe koja je dobijala klopidogrel 75 mg/dan ili ASA 325 mg/dan i bili su praćeni od godinu dana do tri godine. U podgrupi koja je imala infarkt miokarda, najveći broj pacijenata je primilo ASA u prvih nekoliko dana nakon akutnog infarkta miokarda.

Klopidogrel značajno smanjuje incidenciju pojavljivanja nove ishemične bolesti (kombinovana krajnja tačka infarkta mokarda, ishemični udar i vaskularna smrt) u komparaciji sa ASA. Analizom podataka utvrđeno je da se 939 ishemičnih pojava javilo u grupi koja je dobijala klopidogrel, a 1.020 pojava je bilo primijećeno u grupi koja je primala ASA (sniženje relativnog rizika za 8,7%, 95% CI: 0,2 do 16,4; p = 0,045) što odgovara podacima da na svakih 1.000 pacijenata tretiranih u periodu od dvije godine dolazi deset pacijenata (CI: 0 do 20) kod kojih će biti preveniran ishemični napad. Analiza ukupnog mortaliteta kao sekundarne krajnje tačke nije pokazala značajnu razliku između klopidrogela (5,8% ) i ASA (6%).

Analiza podgrupa koje su imale jednu od gorenavedenih stanja (infarkt miokarda, ishemični udar ili PAD) pokazala je da je najveću korist od terapije klopidogrelom imala grupa sa PAD (postignuta statistička značajnost od p = 0,003) i to posebno kod pacijenata koji su imali ranije infarkt miokarda (sniženje relativnog rizika za 23,7%; CI: 8,9 do 36,2), a slabiji rezultati (nema značajne razlike u odnosu na ASA) su bili primijećeni u grupi koja je imala udar (sniženje relativnog rizika za 7,3%, CI: −5,7 do 18,7 i p = 0,258). Kod pacijenata koji su bili uključeni zbog skoro preležanog infarkta miokarda, klopidogrel je pokazao statističke neznačajno slabije rezultate od ASA (sniženje relativnoga rizika za −4%; CI: −22,5 do 11,7 i p = 0,639). Analiza podgrupa pokazala je da je korist od primjene klopidogrela kod pacijenata koji imaju više od 75 godina manja nego kod pacijenata mlađih od 75 godina.

Zbog toga što CAPRIE ispitivanje nema moć za analizu pojedinačnih grupa, nije jasno da li su primijećene razlike u odnosu na sniženje relativnog rizika realne ili predstavljaju samo šansu.

*Akutni koronarni sindrom*

U CURE ispitivanje su bila uključena 12.562 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije na ST-segmentu (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q-talasa) koji su u zadnja 24 sata imali novu epizodu bolova u grudima ili simptome povezane sa ishemijom. Pacijenti su imali EKG promjene kompatibilne sa novom ishemijom ili povećane kardijalne enzime ili nivo troponina I ili T najmanje dva puta više nego sto je normalno. Pacijenti sa randomizacijom su bili podijeljeni u grupe koja prima klopidogrel (300 mg udarne doze nakon toga 75 mg na dan, N = 6.259) ili placebo (N = 6.303), oba se daju u kombinaciji sa ASA (75 mg do 325 mg jednom na dan) i nekom drugom standardnom terapijom. Pacijenti su bili tretirani godinu dana. U CURE ispitivanju, 823 pacijenata (6,6%) je primalo istovremeno terapiju antagonistima receptora GPIIb/IIIa. Heparin je bio primijenjen kod više od 90% i incidencija pojavljivanja krvarenja kod davanja klopidogrela i placeba nije bila pod značajnim uticajem istovremene terapije heparina.

Broj pacijenata koji su doživjeli kardiovaskularnu smrt, infarkt miokarda ili udar (primarna tačka analize) je bio 582 (9,3%) u grupi tretiranih klopidogrelom i 719 (11,4%) u grupi sa placebom. Bilo je primijećeno sniženje relativnog rizika za 20% (95% Cl od 10% do 28%, p = 0,0009) u grupi tretiranih klopidogrelom (17% sniženja relativnog rizika kod pacijenata tretiranih konzervativno, 29% kod pacijenata koji su bili podvrgnuti perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) sa stentom ili bez stenta i 10% kod pacijenata podvrgnutih ugrađivanju bajpasa (CABG). Prevencija novih kardiovaskularnih incidenata (primarna tačka za analize) je bila postignuta sniženjem relativnog rizika za 22% (CI: 8,6; 33,4), 32% (CI: 12,8; 46,4), 4% (CI: −26,9 do 26,7), 6% (CI: −33,5 do 34,3) i 14% (CI: −31,6 do 44,2) nakon perioda terapije sa vremenom trajanja od 0 do 1 mjesec, od 1 mjesec do 3 mjeseca, od 3 mjeseca do 6 mjeseci, od 6 mjeseci do 9 mjeseci i od 9 mjeseci do 12 mjeseci. Može se primijetiti da nakon tri mjeseca terapije nije konstatovano povećanje dobrobiti terapije klopidogrel sa ASA, dok rizik od hemoragije ostaje (pogledati dio 4.4).

Upotreba klopidrogela u CURE ispitivanju bila je povezana sa sniženjem potrebe za trombolitičku terapiju (sniženje relativnog rizika za 43,3%, CI: 24,3% do 57,5%) i za inhibitore GPIIb/IIIa (sniženje relativnog rizika za 18,2%, CI: 6,5% do 28,3%).

Broj pacijenata koji su doživjeli krajnju tačku (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, udar ili refraktorna ishemija) bio je 1.035 (16,5%) u grupi tretiranih klopidrogelom i 1.187 (18,8%) u placebo tretiranoj grupi, a 14% sniženje relativnog rizika (95% CI: od 6% do 21%, p = 0,005) u grupi tretiranoj klopidogrelom. Ova korist se primjećuje i u odnosu na statistički značajno sniženje incidencije infarkta miokarda: 287 (4,6%) u grupi tretiranoj klopidogrelom i 363 (5,8%) u grupi sa placebom. Nisu bile primijećene razlike u odnosu na ponovnu hospitalizaciju zbog nestabilne angine.

Rezultati dobijeni u populaciji sa različitim karakteristikama (primjer: nestabilna angina, infarkt miokarda bez Q-talasa, dijabetes, potreba za revaskularizacijom, uzrast, pol i ostalo) su bili u skladu sa rezultatima primarne analize. Posebno, post-hok analize na 2.172 pacijenta (17% od ukupnog broja pacijenata uključenih u CURE ispitivanje) koji su bili podvrgnuti na stavljanje stenta (Stent-CURE) pokazalo se da klopidogrel u odnosu na placebo daje značajno sniženje relativnog rizika za 26,2% u odnosu na primarne tačke analize (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, udar) i značajno sniženje relativnog rizika sa 23,9% u odnosu na sekundarne tačke analize (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, udar ili refraktorna ishemija). Takođe i bezbjedonosni profil klopidogrela u ovim podgrupama pacijenata nije pokazao ništa što bi prouzrokovalo zabrinutost. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima nekih drugih ispitivanja.

Korist primijećena kod terapije klopidogrelom je bila nezavisna od one druge akutne ili dugotrajne kardiovaskularne terapije (kao kod heparina, niskomolekularnog heparina, GPIIb/IIIa antagonista, lijekova za sniženje lipida, beta-blokatora i inhibitora ACE). Efikasnost klopidogrela bila je nezavisna od doze ASA (75 mg do 325 mg, jednom na dan).

Kod pacijenata sa infarktom miokarda koji imaju akutnu elevaciju ST-segmenta, bezbjednost i efikasnost klopidogrela je bila ispitana u dva randomizovana, placebo-kontrolisana, dvostruko slijepa ispitivanja, CLARITY i COMMIT.

U CLARITY ispitivanje je bio uključen 3.491 pacijent u prvih 12 sati od infarkta miokarda sa ST-elevacijom i koji su bili planirani za trombolitičku terapiju. Pacijenti su primali klopidogrel (300 mg kao udarnu dozu, a zatim 75 mg na dan, n = 1.752) ili placebo (n = 1.739), oba u kombinaciji sa ASA (150 mg do 325 mg kao udarnu dozu, a zatim 75 mg do 162 mg na dan), fibrinolitičku terapiju i, ako odgovara, heparin. Pacijenti su bili posmatrani 30 dana. Primarna tačka je bila dobijanje odgovora na zapušenoj arteriji povezano sa infarktom i to je primijećeno na angiogramu urađenom prije otpusta iz bolnice ili smrt zbog infarkta miokarda prije koronarografije. Kod pacijenata kod kojih nije bila urađena angiografija, primarna tačka je bila smrt ili ponovni infarkt miokarda do osmog dana ili do otpusta iz bolnice. Populaciju pacijenata sačinjavaju 19,7% žena i 29,2% pacijenata koji imaju više od 65 godina. Ukupno 99,7% pacijenata primali su fibrinolitike (fibrin specifične 68,7%, fibrin nespecifične 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% beta-blokatore, 54,7% ACE inhibitore i 63% statine.

Petnaest procenata (15%) od pacijenata u grupi sa klopidogrelom i 21,7% od pacijenata u grupi sa placebom u odnosu na primarne tačke analize pokazali su 6,7% i 36% sniženje (95% Cl: 24% do 47%, p < 0,001) uz pomoć klopidogrela i to uglavnom u odnosu na redukciju u okluzivnoj arteriji povezanoj sa infarktom. Ova dobrobit je bila primijećena kod svih podgrupa pacijenata u odnosu na uzrast, pol, lokaciju, infarkt i tip fibrinoliticke terapije, ili upotrebu heparina.

U COMMIT ispitivanju 2 ∙ 2 faktorijalno dizajniranom, bila su uključena 45.852 pacijenta koji su u posljednja 24 sata imali početak simptoma infarkta miokarda zajedno sa EKG poremećajima (primjer: elevacija ST-segmenta, depresija ST-segmenta ili blok lijeve grane). Pacijenti su dobijali klopidogrel (75 mg na dan, n = 22.961) ili placebo (n = 22.891), u kombinaciji sa ASA (162 mg na dan), u periodu od 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Primarna tačka za analizu je bila smrt iz bilo kog razloga i prvi ponovljeni infarkt, udar ili smrt. U populaciji pacijenata bilo je 27,8% žena, 58,4% pacijenata koji imaju više od 60 godina (26% stariji od 70 godina) i 54,5% koji su primili fibrinolitike.

Klopidogrel je značajno snizio relativni rizik smrti iz bilo kog razloga za 7% (p = 0,029) i relativni rizik od kombinacije ponovljenog infarkta, udara ili smrti za 9% (p = 0,002), pokazujući apsolutnu redukciju za 0,5% i 0,9%. Ova korist je bila primijećena u svim podgrupama pacijenata u odnosu na uzrast, pol, sa fibrinolitičkom terapijom ili bez fibrinolitičke terapije i bila je uočena unutar 24 sata.

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

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

Klinička korist koju su u pivotalnim ispitivanjima pokazali potentniji inhibitori P2Y12, tikagrelor i prasugrel, povezana je sa značajnim smanjenjem rekurentnih ishemijskih događaja (uključujući akutnu i subakutnu trombozu stenta, infarkt miokarda i hitnu revaskularizaciju). Iako je korist, 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 randomizovano, otvoreno ispitivanje uključivalo je pacijente sa akutnim koronarnim sindromom kod 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 klopidogrela (de-eskalirana dvojna antitrombocitna terapija – engl. *Dual Antiplatet 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 godinu dana sprovedeno je praćenje 316 pacijenata (98,1%) u grupi sa de-eskaliranim DAPT-om i 318 pacijenata (98,5%) u grupii sa nepromijenjenim DAPT-om. Medijan praćenja u obje grupe je bio 359 dana. Osobine 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 Reasearch 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 (p<0.01). 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 randomizovano, otvoreno ispitivanje nakon uspješne perkutane koronarne intervencije. Pacijenti su bili randomizovani tako da primaju prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-14) (n=1309) ili prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-7) nakon čega su prebačeni na de-eskaliranu terapiju - klopidogrel u dozi od 75 mg/dan (dan 8-14) (n=1309) u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (< 100 mg/dan). Na dan 14 provedeno je ispitivanje funkcije trombocita. Pacijentii 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 klopidogrelom u dozi od 75 mg/dan još 11,5 mjeseci. Dakle, u grupi sa deeskalacijom vođenoj na temelju vrijednosti HPR-a, pacijenti su primali ili prasugrel (40%) ili klopidogrel (60%). Svi pacijentii su nastavili primati acetilsalicilatnu kiselinu i bili su praćeni godinu dana.

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

*Atrijalna fibrilacija*

Ispitivanja ACTIVE-W i ACTIVE-A, odvojena ispitivanja u ACTIVE programu, uključuju pacijente sa atrijalnom fibrilacijom (AF) koji imaju najmanje jedan faktor rizika od pojave vaskularnih događaja. Na osnovu kriterijuma za upis, ljekari su upisivali pacijente u ACTIVE-W ako su oni bili kandidati za terapiju antagonistima vitamina K (kao što je varfarin). ACTIVE-A ispitivanje je obuhvatilo pacijente koji nisu mogli da dobiju terapiju vitaminom K jer nisu bili u stanju ili nisu željeli da prime terapiju.

Ispitivanje ACTIVE-W pokazalo je da je antikoagulantna terapija vitaminom K bila više efikasna nego terapija klopidogrelom i acetilsalicilnom kiselinom.

Ispitivanje ACTIVE-A (N = 7,554) je bila multicentrično, randomizovano, dvostruko slijepo, placebo kontrolisano ispitivanje koje je poredilo grupu na klopidogrelu 75 mg/dan i ASA (N = 3,772) sa grupom na placebu i ASA (N = 3,782). Preporučena doza acetilsalicilne kiseline je bila 75 mg/dan do 100 mg/dan. Pacijenti su liječeni do pet godina.

Pacijenti koji su bili uključeni u ACTIVE program su bili oni koji su imali atrijalnu fibrilaciju, tj. ili stalnu AF ili najmanje dvije epizode AF u prekidima u posljednjih šest mjeseci, i imali najmanje jedan od sljedećih faktora rizika: ≥75 godina ili između 55 i 74 godina i na terapiji dijabetes melitusa; dokumentovani IM ili koronarna arterijska bolest; terapija sistemske hipertenzije; prethodni moždani udar, prolazni ishemični napad ili sistemski embolus koji se ne odnosi na CNS; disfunkcija lijeve komore sa frakcijom izbacivanja kroz lijevu komoru < 45%; ili dokumentovana periferna vaskularna bolest. Glavni rezultat CHADS2 je bio 2 (raspon 0−6).

Glavni kriterijum za isključivanje pacijenata su bili dokumentovani peptički ulkus u prethodnih šest mjeseci; prethodno intracerebralno krvarenje, značajna trombocitopenija (trombociti < 50 ∙ 109/l), potreba za klopidogrelom ili oralnim antikoagulansima (OAK) ili intolerancija na bilo koji od dva jedinjenja.

Sedamdeset tri odsto (73%) pacijenata koji su učestvovali u ACTIVE-A ispitivanju, prema procjeni ljekara, nisu bili u stanju da primaju vitamin K, budući da nije bilo mogućnosti da se prate odgovori na INR (internacionalni normalizovani odnos), imali su predispozicije da padnu, da imaju traume glave ili su imali specifični rizik od krvarenja; za 26% pacijenata, odluka ljekara je bila zasnovana na nespremnosti pacijenta da uzima vitamin K.

Populaciju pacijenata činilo je 41,8% žena. Prosječna starost bila je 71 godina, 41,6% pacijenata ≥ 75 godina. Ukupno 23% pacijenata je primalo antiaritmike, 52,1% beta-blokatore, 54,6% ACE inhibitore i 25,4% statine.

Broj pacijenata koji su dostigli primarni cilj (vrijeme do prve pojave moždanog udara, IM, sistemskog embolusa koji se ne odnosi na CNS ili smrti krvnih sudova) je 832 (22,1%) u grupi tretiranoj klopidogrelom i acetilsalicilnom kiselinom i 924 (24,4%) u grupi na placebu i acetilsalicilnoj kiselini (relativni rizik smanjenje za 11,1%, 95%, CI od 2,4% do 19,1%, p = 0,013), prije svega zbog velikog smanjenja učestalosti srčanih udara. Moždani udar se javio kod 296 (7,8%) pacijenata koji su na terapiji klopidogrelom i acetilsalicilnom kiselinom i kod 408 (10,8%) na placebu i acetilsalicilnoj kiselini (relativni rizik smanjenje za 28,4%; 95% CI, 16,8% do 38,3%; p = 0,00001).

*Pedijatrijska populacija*

U ispitivanju povećavanja doza kod 86 novorođenčadi ili dojenčadi koja imaju do 24 mjeseca, a kod kojih postoji rizik od pojave tromboze (PICOLO), klopidogrel je primijenjen u uzastopnim dozama od 0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg i 0,2 mg/kg kod novorođenčadi i dojenčadi i 0,15 mg/kg samo kod novorođenčadi. Doza od 0,2 mg/kg postiže srednje smanjenje od 49,3% (5 µM ADP-indukovana agregacija trombocita), koje se može porediti sa onim kod odraslih koji uzimaju klopidogrel 75 mg/dan.

U randomizovanom, dvostruko slepom ispitivanju sa paralelnim grupama (CLARINET), 906 pedijatrijskih pacijenata (novorođenčadi i dojenčadi) sa cijanotičnom kongenitalnom bolešću srca ublaženom šantom između sistemske i plućne cirkulacije su izabrani da prime klopidogrel 0,2 mg/kg (n = 467) ili placebo (n = 439) zajedno sa osnovnom terapijom do druge faze operacije. Srednje vrijeme između ublažavanja šantom i prve primjene lijeka u ispitivanju je 20 dana. Prosječno 88% pacijenata prima istovremeno acetilsalicilnu kiselinu (u opsegu od 1 mg/kg/dan do 23 mg/kg/dan). Nije bilo značajne razlike između grupa sa primarnim ishodom smrti, tromboze šanta ili intervencije na srcu koja je zahtijevana kod djece mlađe od 120 dana i događaja koji se smatra da je trombotičke prirode (89 [19,1%] za grupu na klopidogrelu i 90 [20,5%] za placebo grupu); (pogledati dio 4.2). Krvarenje je bio najčešće prijavljena neželjena reakcija u obje grupe; međutim, nije bilo značajne razlike u stopi krvarenja između grupa. Prilikom dugotrajnog posmatranja bezbjednosti ovog ispitivanja, 26 pacijenata sa šantom u prvoj godini su primali klopidogrel do 18 mjeseci. Nema novih bezbjednosnih podataka tokom dugotrajnog praćenja.

Ispitivanja CLARINET i PICOLO su izvođena koristeći pripremljen rastvor klopidogrela. U relativnom ispitivanju bioraspoloživosti kod odraslih, pripremljen rastvor klopidogrela je pokazao slično trajanje i nešto veću stopu apsorpcije glavnog cirkulišućeg (neaktivnog) metabolita u poređenju sa registrovanim tabletama.

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

*Apsorpcija*

Nakon pojedinačne i ponovljene doze od 75 mg na dan, klopidogrel se brzo resorbuje. Srednje plazmatske koncentracije nepromijenjenog klopidogrela (približno 2,2 ng/ml do 2,5 ng/ml nakon jedne oralne doze od 75 mg) prisutne su približno 45 minuta nakon primjene. Resorbuje se najmanje 50% lijeka, na osnovu urinarne ekskrecije metabolita klopidogrela.

*Distribucija*

Klopidogrel i osnovni cirkulišući (inaktivni) metaboliti vezuju se reverzibilno *in vitro* za humane proteine plazme (98% i 94%). Vezivanje je nezasićeno *in vitro* u širokom opsegu koncentracija.

*Metabolizam*

Klopidogrel se intenzivno metabolizuje u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopidogrel se metabolizuje preko dva glavna metabolička puta: prvi putem esteraza, dovodeći do hidrolize u njegov inaktivni oblik koji je derivat karboksilne kiseline (85% cirkulišućih metabolita) i drugi pod dejstvom citohrom P450. Klopidogrel se prvo metabolizuje u 2-okso-klopidogrel, intermedijarni metabolit, a zatim u tiol, koji predstavlja aktivni metabolit klopidogrela. *In vitro*, ovaj metabolički put se odvija pod dejstvom CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 i CYP2B6. Aktivni tiol metabolit koji je izolovan *in vitro*, vezuje se brzo i ireverzibilno za receptore na površini trombocita, i na taj način inhibira agregaciju trombocita.

Cmax aktivnog metabolita je dva puta veći poslije primjene pojedinačne početne doze od 300 mg klopidogrela nego poslije četvorodnevne primjene doze održavanja od 75 mg. Cmax se postiže za prosječno 30 do 60 minuta nakon primjene.

*Eliminacija*

Nakon oralne doze 14C-obilježenog klopidogrela kod muškaraca, približno 50% se izlučuje urinom i približno 46% fecesom u 120-časovnom intervalu nakon uzimanja lijeka. Nakon pojedinačne doze od 75 mg, poluživot klopidogrela iznosi oko šest sati. Poluživot eliminacije glavnog cirkulišućeg (neaktivnog) metabolita je bio osam sati nakon pojedinačne i ponovljene primjene.

*Farmakogenetika*

CYP2C19 je uključen u stvaranje i aktivnog metabolita i 2-okso-klopidogrel intermedijarnog metabolita. Farmakokinetika aktivnog metabolita klopidogrela i antitrombocitni efekat, prema *ex vivo* ispitivanjima trombocitne agregacije, je različit kod CYP2C19 genotipa.

Alel CYP2C19\*1 odgovara punom funkcionalnom metabolizmu dok su CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 aleli nefunkcionalni. Procjenjuje se da aleli CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 čine veći dio redukovanog funkcionalnog metabolizma kod ljudi bijele rase (85%) i kod Azijata (99%) slabijih metabolizera. Ostali aleli udruženi sa odsutnim ili redukovanim metabolizmom su rjeđi i uključujući CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, i \*8. Pacijent sa lošim statusom metabolizera će posjedovati dva gubitka od funkcije alela kako je gore definisano. Objavljene frekvencije za genotipove siromašne CYP2C19 metabolizerom su približno 2% za ljude bijele rase, 4% za crnu rasu i 14% za Kineze. Testovi su dostupni za određivanje genotipa CYP2C19 kod pacijenata.

U ukrštenom ispitivanju na 40 zdravih ispitanika, po deset u četiri CYP2C19 grupe metabolizera (jako brzi, jaki, srednji i slabi), procijenjeni su farmakokinetički i antiagregacioni odgovori koristeći 300 mg udarne doze, a zatim 75 mg/dan i 600 mg udarne doze, a zatim 150 mg/dan, svaki za ukupno pet dana (stanje ravnoteže). Nema velike razlike u izloženosti aktivnom metabolitu i srednjoj inhibiciji agregacije trombocita (IPA) između jako brzih, jakih i srednjih metabolizera. Kod slabih metabolizera, izloženost aktivnom metabolitu je smanjena za 63% do 71% u poređenju sa jakim metabolizerima. Nakon doznog režima od 300 mg/75 mg, antiagregacioni odgovori su bili smanjeni kod slabih metabolizera sa srednjim IPA (5 μM ADP) od 24% (24 sata) i 37% (peti dan) u poređenju sa IPA od 39% (24 sata) i 58% (peti dan) kod jakih metabolizera i 37% (24 sata) i 60% (peti dan) kod srednjih metabolizera.

Kada je slabim metabolizerima primijenjen dozni režim 600 mg/150 mg, izloženost aktivnom metabolitu je bilo veće nego sa doznim režimom 300 mg/75 mg. Dodatno, IPA je iznosio 32% (24 sata) i 61% (peti dan), što je bilo veće nego kada su bili na doznom režimu 300 mg/75 mg, slično sa drugim CYP2C19 grupama metabolizera koji su bili na doznom režimu 300 mg/75 mg. Odgovarajući dozni režim za ovu populaciju pacijenata nije proučavan u kliničkim ispitivanjima sa ishodom.

U skladu sa gorenavedenim rezultatima, u metaanalizama uključujući šest ispitivanja od 335 pacijenta na klopidogrelu u stanju ravnoteže, pokazano je da je izloženost aktivnom metabolitu smanjena za 28% za srednje metabolizere i 72% za slabe metabolizere dok je inhibicija agregacije trombocita (5 μM ADP) smanjena sa razlikama u IPA od 5,9% i 21,4%, respektivno, u odnosu na jake metabolizere.

Uticaj CYP2C19 genotipa na kliničke ishode kod pacijenata na terapiji klopidogrelom nije ocijenjen u prospektivnim, randomizovanim, kontrolisanim ispitivanjima. Postoji broj retrospektivnih analiza, međutim, procjena ovog efekta kod pacijenata na klopidogrelu za koje postoji genotipizacija su: CURE (n = 2.721), CHARISMA (n = 2.428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1.477) i ACTIVE-A (n = 601) ispitivanja, kao i broj objavljenih kohortnih ispitivanja.

U TRITON-TIMI 38 i tri kohortna ispitivanja (Collet, Sibbing, Giusti), kombinovana grupa pacijenata sa umjerenim, srednjim ili lošim metaboličkim statusom su imali veći procenat kardiovaskularnih pojava (smrt, infarkt miokarda i udar) ili stent tromboza u poređenju sa ekstenzivnim metabolizmom.

U CHARISMA i jednom kohortnom ispitivanju (Simon), primijećen je porast događaja jedino kod slabog metabolizerakada je poređen sa jakim metabolizerima.

U CURE, CLARITY и ACTIVE-A ispitivanjima i jednom kohortnom ispitivanju (Trenk), nije bilo povećanog procenta događaja na osnovu statusa metabolizera.

Nijedna od ovih analiza nije bila adekavatne veličine da detektuje promjene u ishodu kod slabih metabolizera.

**Posebne populacije**

Farmakokinetika aktivnog metabolita klopidogrela nije poznata u ovim posebnim populacijama.

*Oštećenje bubrega*

Nakon ponovljene doze od 75 mg klopidogrela na dan kod pacijenata sa teškim bubrežnim oštećenjem (kreatin klirens od 5 ml/min do 15 ml/min), inhibicija ADP-indukovane agregacije trombocita je niža (25%) nego kod zdrave populacije, bilo kako, produženo krvarenje je slično kao kod zdravih lica koja su primila 75 mg klopidogrela dnevno. Uz to, klinička tolerancija lijeka je bila dobra kod svih pacijenata.

*Oštećenja jetre*

Nakon ponovljenih doza od 75 mg klopidogrela na dan za deset dana kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre, inhibicija ADP-indukuvane agregacije trombocita je slična kao kod zdravih lica. Vrijeme krvarenja je prolongirano slično u obje grupe.

*Rasa*

Prevalenca CYP2C19 alela koji rezultiraju umjerenim i slabim CYP2C19 metabolizmom je različita zavisno od rasne/etničke pripadnosti (pogledati odjeljak Farmakogenetika). Prema literaturi, ograničeni podaci u azijskoj populaciji su na raspolaganju za procjenu kliničkih implikacija ove genotipizacije CYP na klinički ishod.

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Tokom nekliničkih ispitivanja na pacovima i babunima, najčešći neželjeni efekat su bile jetrene promjene. One su se javljale pri dozama koje su najmanje 25 puta veće od onih kojima su izloženi ljudi i posljedica su dejstva na enzime jetre koji učestvuju u metabolizmu. Nije uočen uticaj klopidogrela pri terapijskim dozama na humanu jetru.

U velikim dozama (25 puta većim u odnosu na onu pojedinačnu kod ljudi od 75 mg) kod pacova i babuna su uočeni znaci loše želudačne podnošljivosti lijeka (gastritis, erozije želudačne sluznice i /ili povraćanje).

Nema dokaza karcinogenog efekta prilikom primjene klopidogrela kod miševa u trajanju od 78 sedmica i 104 sedmice kod pacova pri dozama koje su veće od 77 mg/kg na dan (što predstavlja najmanje 25 puta veću dozu od kliničkih doza od 75 mg/dan kod ljudi).

Klopidogrel je ispitivan u brojnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima za genotoksičnost, i utvrđeno je da nema getotoksičnu aktivnost.

Klopidogrel nema uticaj na plodnost kod muških i ženskih pacova i ne pokazuje teratogenost kod pacova i zečeva. Kod pacova koji doje, klopidogrel uzrokuje lagano kašnjenje u razvoju potomstva. Specifična farmakokinetička ispitivanja izvedena sa radioaktivno obilježenim klopidogrelom, pokazuju da se osnovna supstanca i njeni metaboliti izlučuju u mlijeko. Shodno tome, može se zaključiti da se ne može isključiti direktni efekat (blaga toksičnost) ili indirektni efekat (loš okus).

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Jezgro: monohidrat laktoze, preželatinizirani skrob, natrijum kroskarmeloza, povidon, silicijum koloidalni anhidrat, glicerol dibehenat

Film: Sepisperse dry 5212 Rose

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije poznata.

**6.3. Rok trajanja**

Dvije (2) godine.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

**6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Tablete su pakovane u blister pakovanje od PVC/PVDC i aluminijske folije, svaki po 10 tableta.

Kutija sadrži 30 tableta (3 blistera), uz Uputstvo za pacijenta.

* 1. **Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

Alkaloid AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski 12,

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

Alkaloid AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski 12,

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

# **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

ALKALOID doo Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-9657/19 od 01.07.2020.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Jul, 2020.