ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Зилт 75 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 75 mg клопидогрел (во форма на хидроген сулфат).

Екципиенси:
Секоја филм-обложена таблета содржи 108,125 mg лактоза и 4 mg хидрогенизирано рицинусово масло.

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.
Филм-обложените таблети се розеви, округли и слабо конвексни.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Секундарна превенција на атеротромботични настани
Клопидогрелот се употребува кај:

- Возрасни пациенти кои страдаат од миокарден инфаркт (од неколку дена до помалку од 35 дена), исхемичен удар (од 7 дена до помалку од 6 месеци) или утврдена периферна артериска болест.
- Возрасни пациенти кои страдаат од акутен коронарен синдром:
  - Акутен коронарен синдром без елевација на ST сегмент (нестабилна ангина или миокарден инфаркт без Q бран), вклучувајќи пациенти подложени на стентирање по перкутана коронарна интервенција, во комбинација со ацетилсалицилна киселина (ASA).
  - Акутен миокарден инфаркт со елевација на ST сегмент, во комбинација со ASA кај пациенти кај кои претстои перкутана коронарна интервенција (вклучително и пациенти кај кои претстои стентирање) или кај медицински третирани пациенти погодни за тромболитична/фибринолитична терапија.

Кај пациенти со умерен до висок ризик за транзиторен исхемичен удар (TIA) или мал исхемичен удар (IS)
Клопидогрел во комбинација со ASA е индициран кај:

- Возрасни пациенти со умерен до висок ризик за TIA (ABCD2[1] резултат ≥ 4) или минорен IS (NIHSS[2] ≤ 3) во период од 24 часа од TIA или од IS настан.

Превенција на атеротромботични и тромбоемболични настани при атријална фибрилација
Кај возрасни пациенти со атријална фибрилација кои имаат барем еден ризик фактор за васкуларни настани кои не се погодни за терапија со Витамин К антагонисти (VKA) и кои

[1] Возраст, крвен притисок, клинички особености, времетраење, и дијагностициран дијабетес мелитус
[2] Национален институт за здравствена скала за мозочен удар

имаат низок ризик за крварење, клопидогрелот се употребува во комбинација со ASA за превенција на атеротромботични и тромбоемболични настани, вклучувајќи и мозочен удар.

За понатамошни информации, ве молиме погледнете во точка 5.1.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни и постари пациенти:

Клопидогрелот треба да се дава како еднократна дневна доза од 75 mg.

Кај пациенти со акутен коронарен синдром:

- Акутен коронарен синдром без елевација на ST сегмент (нестабилна ангина или миокарден инфаркт без Q бран), терапијата со клопидогрел треба да се започне со еднократна ударна доза од 300 mg или од 600 mg. Ударна доза од 600 mg може да се смета кај пациенти под <75 години кај кои следува перкутана коронарна интервенција (see section 4.4). Терапијата со клопидогрел треба и потоа да се продолжи со доза од 75 mg еднаш дневно (со ацетилсалицилна киселина (ASA) од 75 mg до 325 mg дневно). Повисоките дози на ASA беа поврзани со поголем ризик за крварење, затоа се препорачува дозата на ASA да не биде повисока од 100 mg. Оптималното траење на терапијата не е формално утврдено. Податоците од клиничките студии препорачуваат употреба до 12 месеци, а максималниот бенефит беше забележан по 3 месеци (погледнете во точка 5.1).
- Акутен миокарден инфаркт со елевација на ST сегмент:
    - За медицински терапирани пациенти кои се подобни за терапија со тромболитици/фибринолитици, клопидогрелот треба да се дава како еднократна дневна доза од 75 mg започнувајќи со ударна доза од 300 mg во комбинација со ASA, со или без тромболитици. Кај пациентите над 75 години кои се медицински терапирани, терапијата со клопидогрел треба да се започне без ударна доза. Комбинираната терапија треба да се започне колку што е можно порано по започнувањето на симптомите и да се продолжи најмалку 4 недели. Во овој дизајн на студија, не беше испитувана користа од давањето на комбинацијата на клопидогрел со ASA во период подолг од 4 недели (погледнете во точка 5.1).
    - Кога е во план перкутана коронарна интервенција (PCI):
        - Клопидогрел треба да се започне со ударна доза од 600 mg кај пациенти кои ќе подлежат на примарен PCI и кај пациенти кои подлежат на PCI повеќе од 24 часа по примање на фибринолитична терапија. Кај пациенти ≥ 75 години, ударната доза (LD) од 600 mg треба да се администрира со претпазливост (погледнете во точка 4.4).
        - Клопидогрел 300 mg ударна доза треба да се даде кај пациенти кои ќе подлежат на PCI во следните 24 часа по земање на фибринолитична терапија.

      Терапијата со клопидогрел треба да продолжи во доза од 75 mg еднаш дневно со ASA 75 mg – 100 mg дневно. Со комбинирана терапија треба да се започне колку што е можно побрзо откако ќе започнат симптомите и да и да продолжи во период од 12 месеци (погледнете во точка 5.1).

Возрасни пациенти со умерен до висок ризик за TIA или слаб IS:

Возрасни пациенти со умерен до висок ризик за TIA (ABCD2 вредност ≥4) или слаб IS (NIHSS ≤3) треба да им биде дадена ударна доза на клопидогрел од 300 mg проследено со 75 mg клопидогрел еднаш дневно и ASA (75 mg - 100 mg еднаш дневно). Терапијата со клопидогрел и ASA треба да започне во период од 24 часа од настанот и треба да продолжи во период од 21 ден проследена со единечна антитромботична терапија.

Кај пациенти со атријална фибрилација, клопидогрелот треба да се дава како еднократна дневна доза од 75 mg. Треба да се започне терапија со ASA (од 75 до 100 mg дневно) и да се продолжи во комбинација со клопидогрел (погледнете во точка 5.1).

Ако се пропушти доза

Ако е поминато помалку од 12 часа по вообичаеното време на земање: пациентите треба дозата да ја земат веднаш, и потоа да ја земат следната доза во вообичаеното време.
Ако е поминато повеќе од 12 часа: пациентите треба да ја земат следната доза во вообичаеното време и да не земаат двојна доза за да ја надоместат пропуштената.

Посебни популации

- Постари пациенти

Елевација на не-ST бран при акутен коронарен синдром (нестабилна ангина или микарден инфаркт со не-Q-бран):

- 600 mg ударна доза може да се смета кај пациенти <75 години кога е потребна перкутана коронарна интервенција (погледнете во точка 4.4).

Акутен миокарден инфаркт со покачен ST сегмент:

- За медицински третирани пациенти подобни за тромболитична/фибринолитична терапија: кај пациенти над 75 години клопидогрел треба да се иницира без ударна доза.

Пациенти кај кои следи примарен PCI и пациенти кај кои следи PCI повеќе од 24 часа по примање на фибринолитичка терапија:

- Кај пациенти $\geq$ 75 години ударната доза (LD) од 600 mg треба да се дава со претпазливост (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Клопидогрел не треба да се употребува кај деца поради недоволно податоци во однос на ефикасноста (погледнете во точка 5.1).

Ренални нарушувања

Кај пациенти со ренални нарушувања, терапиското искуство е ограничено (погледнете во 4.4).

Хепатални нарушувања

Кај пациенти со умерени хепатални заболувања кои може да се склони на крварење, терапиското искуство е ограничено (погледнете во 4.4).

Начин на администрација

За перорална употреба.
Може да се зема независно од храната.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.
- Тешки хепатални заболувања.
- Активно патолошко крварење како пептичен улкус или интракранијална хеморагија.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Крварење и хематолошки нарушувања

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP • СКОПЈЕ

Поради ризикот за крварење и хематолошки несакани реакции, секогаш кога клиничките симптоми сугерираат на зголемување на крварењето за време на терапијата, треба веднаш да се одреди бројот на крвни клетки и/или да се направи друго соодветно тестирање (погледнете во точка 4.8). Како што е случај и со другите антитромботици, потребна е претпазливост при употребата на клопидогрелот кај пациенти кои може да имаат ризик за зголемено крварење поради повреда, операција или други патолошки состојби и кај пациенти кои се на терапија со ASA, хепарин, гликопротеин IIb/IIIa инхибитори или нестероидни анти-инфламаторни лекови (NSAID) вклучувајќи ги и Cox-2 инхибиторите, или селективните инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRIs), силни индуктори на CYP2C19 или други лекови кои се поврзани со ризик за крварење, како што е пентоксифилин (погледнете во точка 4.5). Поради зголемениот ризик за крварење, не се препорачува тројна антитромботична терапија (клопидогрел + ASA + дипиридамол) за секундарна превенција од удар кај пациенти со акутна не-кардиоемболичен исхемичен удар или TIA (погледнете во точка 4.5 и точка 4.8). Потребно е внимателно следење на пациентите заради појава на знаци на крварење вклучувајќи и необјасниво крварење, особено за време на првите недели од терапијата и/или по инвазивни кардиолошки интервенции или операција. Не се препорачува истовремена администрација на клопидогрелот со перорални антикоагуланси затоа што може да предизвика зголемување на интензитетот на крварењата (погледнете во точка 4.5).

Доколку пациентот треба да биде подложен на елективна операција и антитромботичното дејство е привремено непожелно, терапијата со клопидогрел треба да се прекине 7 дена пред операцијата. Пред да биде закажана било каква хируршка интервенција и пред земањето на било каков нов лек, пациентите треба да го информираат својот лекар и стоматолог дека земаат клопидогрел. Клопидогрелот го продолжува времето на крварење и потребна е претпазливост при неговата употреба кај пациенти кои имаат лезии склони на крварење (особено гастроинтестинални и интраокуларни).

На пациентите треба да им биде кажано дека додека земаат клопидогрел (сам или во комбинација со ASA) и дека можеби ќе треба да помине подолго време од вообичаеното за да се запре крварењето и треба да пријават кај својот лекар било какво невообичаено крварење (место или траење).

Употребата на 600 mg ударна доза на клопидогрел не се препорачува кај пациенти со не-ST сегментирана евалуација на акутен коронарен синдром и над ≥75 годишна возраст како резултат на зголемено крварење кај оваа возрасна популација.

Поради ограничените клинички податоци кај пациенти ≥75 години со STEMI PCI, и зголемен ризик за крварење, употребата на ударна доза на клопидогрел од 600 mg треба да се земе во предвид само по индивидуална процена на ризик за крварење на пациентот од страна на лекарот.

Тромботична Тромбоцитопенична Пурпура (TTP)

Тромботична Тромбоцитопенична Пурпура (TTP) беше многу ретко забележана по употреба на клопидогрел, понекогаш и по кратко изложување. Се карактеризира со тромбоцитопенија и микроангиопатска хемолитична анемија асоцирано со невролошки наоди, ренална дисфункција или покачена телесна температура. TTP е потенцијално фатално заболување при кое има потреба од итен третман вклучувајќи плазмафереза.

Стекната хемофилија

Стекната хемофилија е пријавена по употреба на клопидогрел. Во случај на потврдени изолирани случаи на пролонгирање на активирано Парцијалното Време на Тромболпластин (aPTT) пролонгирање со крварење или без крварење, треба да се смета на појава на стекната хемофилија. Пациентите со потврдена дијагноза на стекната хемофилија треба да се следат и да се лекуваат од специјалисти, и терапијата со клопидогрел треба да се прекине.

Скорешен исхемичен удар

- *Започнување на терапија*
    - Кај пациенти со акутен мал IS или умерени до високо ризични пациенти со TIA, двојна антитромботична терапија (клопидогрел и ASA) треба да се започне не покасно од 24 часа по почетокот на настанот.
    - Не постојат податоци во врска со односот на ризик-корист при краткотрајна двојна антитромботична терапија кај акутен мал IS или умерени до високо ризични пациенти со TIA, со историја на (не-трауматска) интракранијална хеморагија.
    - Кај пациенти со не-минорен IS, монотерапија со клопидогрел треба да се започне само по првите 7 дена од настанот.
- *Пациенти со не-минорен IS (NIHSS >4)*

  При недостаток на податоци, употребата на двојна антитромботична терапија не се препорачува (погледнете во точка 4.1).
- *Неодамнешни мали IS или умерени до високо ризични TIA кај пациенти кај кои интервенција е индицирана или планирана*

Не постојат достапни податоци за да ја подржат употребата на двојна антитромботична терапија кај пациенти кај кои е индициран третман со каротидна ендартеректомија или интравсакуларна тромбектомија, или кај пациенти кај кои е планирана тромболиза или антикоагулантна терапија. Двојна антитромботична терапија не е препорачлива во овие ситуации.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: кај пациентите кои слабо метаболизираат преку CYP2C19 , клопидогрел во препорачаните дози формира помалку од неговиот активен метаболит и има помало дејство врз функцијата на тромбоцитите. Достапни се тестови за идентификување на CYP2C19 генотипот на пациентот.

Клопидогрел се метаболизира до неговиот активен метаболит делумно преку CYP2C19, затоа се очекува дека употребата на лекови кои ја инхибираат активноста на овој ензим може да доведе до намалено ниво на активниот метаболит на клопидогрел. Не е јасна клиничката релевантност на оваа интеракција. Како мерка на претпазливост, треба да се избегнува истовремена употреба на силни или умерени CYP2C19 инхибитори (погледнете во точка 4.5 за листата на CYP2C19 инхибитори, погледнете исто така и во точка 5.2).
Употреба на лекови кои индуцираат активност на CYP2C19 се очекува дека ќе резултира со зголемено ниво на активните метаболити на клопидогрел и може потенцијално да доведе до ризик за крварење. Како мерка на претпазливост истовремена употреба на силни CYP2C19 индуктори треба да се обесхрабрува (погледнете во точка 4.5).

CYP2C8 субстрати

Потребна е претпазливост кај пациенти истовремено третирани со клопидогрел и CYP2C8 субстрати на лекови (погледнете во точка 4.5).

Вкрстена реакција помеѓу тиенопиридини

Пациентите треба да се проценат за историја на хиперсензитивност на тиенопиридини (како што се клопидогрел, тиклопидин, прасугрел) затоа што е пријавена вкрстена реакција помеѓу тиенопиридини (погледнете во точка 4.8)
Тиенопиридините можат да предизвикаат благи до сериозни алергиски реакции како што се црвенило, ангиоедем или хематолошки вкрстени реакции како што се тромбоцитопенија и неутропенија. Пациентите кои предходно развиле алергиска реакција и/или хематолошка реакција на еден тиенопиридин, може да имаат зголемен ризик за развој на истата или друга реакција на друг тиенопиридин. Се препорачува следењето на знаците на хиперсензитивност кај пациенти со позната алергија на тиенопиридини.

Ренални нарушувања
Кај пациентите со ренални нарушувања, терапиското искуство со клопидогрел е ограничено. Затоа, потребна е претпазливост при употреба на клопидогрел кај овие пациенти (погледнете во точка 4.2).

Хепатални нарушувања
Кај пациентите со умерени хепатални заболувања кои може да се склони на крварење, искуството е ограничено. Затоа, потребна е претпазливост при употреба на клопидогрел кај оваа популација (погледнете во точка 4.2).

Екципиенси
Лекот Зилт содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни заболувања на интолеранција на галактоза, Lapp лактаза дефициенција или глукозо-галактозна малапсорбција, не треба да го земаат овој лек.
Зилт содржи хидрогенизирано рицинусово масло кое може да предизвика нелагодност во стомакот и дијареа.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Лекови кои се асоцирани со ризик за крварење: Постои зголемен ризик за крварење како потенцијалното адитивно дејство. Потребна е претпазливост при истовремената администрација на лекови кои се асоцирани со ризик за крварење (погледнете во точка 4.4.).

Перорални антикоагуланси: Не се препорачува истовремена администрација на клопидогрел со перорални антикоагуланси затоа што може да го зголеми интензитетот на крварење (погледнете во точка 4.4.). Иако администрацијата на клопидогрелот во доза од 75 mg/дневно не ја промени фармакокинетиката на S-варфаринот или INR вредноста кај пациенти кои се на долготрајна терапија со варфарин, ко-администрацијата на клопидогрел со варфарин го зголемува ризикот за крварење поради независните дејства врз хемостазата.

Гликопротеин IIb/IIIa инхибитори: Потребна е претпазливост при употреба на клопидогрел кај пациенти кои истовремено земаат гликопротеин IIb/IIIa инхибитори (погледнете во точка 4.4).

Ацетилсалицилна киселина (ASA): ASA не ја промени клопидогрел - посредуваната инхибиција на ADP-индуцираната агрегација на тромбоцити, но клопидорелот го потенцираше дејството на ASA врз колаген-индуцираната агрегација на тромбоцити. Сепак, истовремената администрација на 500 mg ASA два пати дневно во период од еден ден сигнификатно не го пролонгираше времето на крварење предизвикано од земањето на клопидогрел. Можна е фармакодинамска интеракција помеѓу клопидогрел и ASA што води до зголемен ризик за крварење. Затоа, потребна е претпазливост при нивната истовремена употреба (погледнете во точка 4.4). Сепак, клопидогрел и ASA беа администрирани заедно до една година (погледнете во точка 5.1).

Хепарин: При една клиничка студија спроведена кај здрави лица, при употреба на клопидогрел немаше потреба од модификација на дозата на хепарин, ниту пак клопидогрелот го промени дејството на хепаринот врз коагулацијата. Истовремената администрација на хепарин немаше дејство врз инхибицијата на агрегацијата на тромбоцити предизвикана од клопидогрелот. Можна е фармакодинамска интеракција помеѓу клопидогрелот и хепаринот што води до зголемен ризик за крварење. Затоа, потребна е претпазливост при нивната истовремена употреба (погледнете во точка 4.4).

Тромболитици: Безбедноста при истовремената администрација на клопидогрел, фибрински или нефибрински специфични тромболитични лекови и хепарин беше испитувана кај пациенти со акутен миокарден инфаркт. Инциденцата за појава на клинички сигнификантно крварење

беше слична со онаа забележана кога тромболитиците и хепаринот се администрираат истовремено со ASA (погледнете во точка 4.8).

НСАИЛ: При една клиничка студија спроведена кај здрави волонтери, истовремената администрација на клопидогрел и напроксен го зголеми окултното крварење од гастроинтестиналниот тракт. Сепак, поради недостатокот на студии за интеракција со други НСАИЛ моментално не е јасно дали постои зголемен ризик за гастроинтестинално крварење со сите НСАИЛ. Како последица на тоа, потребна е претпазливост при истовремена употреба на НСАИЛ вклучувајќи ги и Cox-2 инхибиторите и клопидогрелот (погледнете во точка 4.4).

SSRI: Селективните инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRI) делуваат на активацијата на тромбоцити и зголемување на ризикот за крварење, затоа истовремена администрација на SSRI со клопидогрел треба да се одвива со претпазливост.

Друга истовремена терапија:
Индуктори на CYP2C19
Бидејќи клопидогрел се метаболизира до неговите активни метаболити делумно преку CYP2C19, употребата на лекови кои ја индуцираат активноста на овој ензим се очекува да резултираат со зголемување на нивото на активниот метаболит на копидогрел.

Рифампицин силно го индуцира CYP2C19, што резултира со зголемено ниво на активниот метаболит на клопидогрел и инхибиција на тромбоцити, што особено може да доведе до потенцирање на ризикот за крварење. Како мерка на претпазливост, истовремена употреба на силни CYP2C19 инхибитори треба да се обесхрабри (погледнете во точка 4.4).

Инхибитори на CYP2C19
Бидејќи клопидогрелот се метаболизира до неговиот активен метаболит делумно преку CYP2C19, употребата на лекови кои ја инхибираат активноста на овој ензим се очекува дека ќе доведе до намалено ниво на активниот метаболит на клопидогрелот. Не е јасна клиничката релевантност на оваа интеракција. Како мерка на претпазливост, треба да се избегнува истовремената употреба на силни или умерени CYP2C19 инхибитори (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Во лекови кои се силни или умерени CYP2C19 инхибитори спаѓаат, на пример омепразол и есомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин, и ефавиренц.

Инхибитори на протонската пумпа (PPI): Омепразол од 80 mg еднаш дневно администриран во истото време како клопидогрелот или со разлика од 12 часа помеѓу администрацијата на двата лека, ја намали изложеноста на активниот метаболит за 45% (ударна доза) и 40% доза на одржување. Намалувањето беше изразено со 39% (ударна доза) и 21% (доза на одржување) намалување на инхибицијата на агрегацијата на тромбоцитите. Се очекува дека и есомепразол би имал слична интеракција со клопидогрел.

При опсервациските и клиничките студии беа забележани неконзистентни податоци за клиничкото значење на оваа фармакокинетска/фармакодинамска интеракција во однос на големи кардиоваскуларни настани. Како мерка на претпазливост, треба да се избегнува истовремена употреба со омепразол или есомепразол (погледнете во точка 4.4).

Помалку изразени редукции на изложеноста на метаболитот беа забележани со пантопразол или лансопразол. Концентрациите на активниот метаболит во плазмата беа за 20% намалени (ударна доза) и за 14% намалени (доза на одржување) при истовремена терапија со пантопразол 80 mg еднаш дневно. Ова беше поврзано со редукција на просечната инхибиција на агрегацијата на тромбоцити за 15% и 11%, соодветно. Овие резултати укажуваат на тоа дека клопидогрелот може да се администрира со пантопразол.

Нема докази дека другите лекови кои го намалуваат лачењето на желудечна киселина како H2 блокаторите или антацидите имаат влијание врз антитромботичната активност на клопидогрелот.

Засилена анти-ретровирусна терапија (ART): ХИВ пациенти кои се третирани со засилени анти-ретровирусни терапии (ART) се со повисок ризик за васкуларни настани.

Кај ХИВ пациенти кои се третирани со ритонавир или засилена анти ретровирусна терапија (ART) со кобицистат забележано е значително намалена инхибиција на тромбоцити. Иако клиничката важност на овие наоди е несигурна, постојат спонтани извештаи за ХИВ инфицирани пациенти кои се третирани со засилена антиретровирусна терапија со ритонавир, кои доживеале ре-оклузивни настани по де-обструкција или страдале од тромботични настани кога биле под терапија на клопидогрел по шема. Средното инхибирање на тромбоцити може да биде намалено со истовремена употреба на клопидогрел или ритонавир. Исто така, истовремена употреба на клопидогрел со засилена ART терапија треба да се обесхрабри.

Други лекови: Бројни клинички студии беа спроведени со клопидогрел и други истовремено земани лекови со цел да се испита потенцијалот за фармакодинамски и фармакокинетски интеракции. Не беа забележани клинички сигнификантни фармакодинамски инетракции кога клопидогрелот беше администриран истовремено со атенолол, нифедипин или и со двата лека истовремено. Исто така, истовремената администрација на фенобарбитал или естроген немаше сигнификантно влијание врз фармакодинамската активност на клопидогрелот.

Фармакокинетиките на дигоксин или теофилин не беа променети при истовремена администрација со клопидогрел. Антацидите не го променија степенот на апсорпција на клопидогрелот.

Податоците од CAPRIE студијата укажуваат дека фенитоин и толбутамид кои се метаболизираат преку CYP2C9 можат да бидат безбедно давани заедно со клопидогрел.

CYP2C8 субстрати на лекови: Клопидогрел се покажа дека ја зголемува експозицијата на репаглинид кај здрави волонтери. *In vitro* студиите покажаа дека зголемувањето на експозицијата на репаглинид е како резултат на инхибиција на CYP2C8 од страна на глукоронид метаболитот на клопидогрел. Како резултат на ризикот од зголемени концентрации во плазмата, истовремена администрација на клопидогрел и лекови кои примарно се метаболизираат преку CYP2C8 (на пр. репаглинид, паклитаксел) треба да се одвива со претпазливост (погледнете во точка 4.4)

Покрај специфичните информации за интеракции помеѓу лековите кои се опишани погоре, не беа спроведени студии за интеракции со клопидогрел и некои лекови кои истовремено се администрираат кај пациенти со атеротромботични заболувања. Сепак, пациентите кои беа вклучени во клиничките студии со клопидогрел истовремено примаа и различни лекови вклучувајќи диуретици, бета блокатори, ACEI, калциум антагонисти, лекови за намалување на холестерол, коронарни вазодилататори, антидијабетици (вклучувајќи инсулин), антиепилептици и GPIIb/IIIa антагонисти без докази за клинички сигнификантни несакани интеракции.

Како и со другите перорални P2Y12 инхибитори, ко-администрација на опиоидни агонисти има потенцијал да го одложи и да ја намали абсорпцијата на клопидогрел веројатно како резултат на забавено празнење на желудникот. Клиничкото значење е непознато. Рзмислете за употреба на парентерални антитромботици при акутен коронарен синдром кај пациенти кои имаат потреба од ко-администрација на морфиум или други опиоидни лекови.

Росувастатин: Клопидогрел се покажа дека ја зголемува експозицијата на росувастатин кај пациентите за 2-пати (AUC) и 1.3-пати (C_{max}) по администрација на 300 mg доза на

клопидогрел, и за 1.4-пати (AUC) без дејство на C_{max} по повторена администрација на доза од 75 mg клопидогрел.

4.6 Бременост, плодност и доење

Бременост
Со оглед на тоа дека не се достапни податоци за изложување на клопидогрелот при бременост, како мерка на претпазливост се препорачува да не се употребува клопидогрелот за време на бременоста. Студиите спроведени на животни не укажуваат на постоење на директни или индиректни штетни дејства во однос на бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (погледнете во точка 5.3).

Доење
Не е познато дали клопидогрел се излачува во мајчиното млеко. Студиите спроведени на животни покажаа екскреција на клопидогрелот во мајчиното млекото. Како мерка на претпазливост, не се препорачува доење за време на терапијата со Зилт.

Плодност
При студиите спроведени на животни, не беше забележано дека клопидогрелот влијае врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Клопидогрелот нема или има незначително влијание врз способноста за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Збирен извештај на безбедносниот профил
Безбедноста на клопидогрелот беше испитувана кај повеќе од 44,000 пациенти кои учествувале во клиничките студии, вклучувајќи над 12,000 пациенти кои беа третирани 1 година или повеќе. Генерално, клопидогрелот во доза од 75 mg/дневно беше компарабилен со ASA од 325 mg/дневно во CAPRIE студијата независно од возраста, полот и расата. Клинички релевантните несакани дејства забележани во CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A студиите се дискутирани подолу. Дополнително на искуството од клиничките студии, несакани дејства беа и спонтано пријавувани.

Крварењето претставува најчестата ракција забележана и за време на клиничките студии и при постмаркетиншкото искуство каде претежно беше пријавено за време на првиот месец од терапијата.

Во CAPRIE студијата, кај пациентите третирани со клопидогрел или со ASA, вкупната инциденца за појава на било какво крварење беше 9.3%. Инциденцата за појава на тешки случаи беше слична за клопидогрел и за ASA.

Во CURE студијата, не беше утврдено прекумерно силно крварење со клопидогрел + ASA за период од 7 дена по коронарна бајпас графт операција кај пациенти кои ја прекинале терапијата повеќе од 5 дена пред операцијата. Кај пациентите кои останаа на терапија во периодот од 5 дена од бајпас графт операцијата, стапката на настани беше 9.6% за клопидогрел + ASA и 6,3% за плацебо + ASA.

Во CLARITY студијата, беше утврдено вкупно зголемување на крварењето во групата на клопидогрел + ASA наспроти плацебо плус ASA групата. Инциденцата за појава на големо крварење беше слична помеѓу групите. Ова беше конзистентно помеѓу подгрупите на пациенти дефинирано со карактеристиките на почетокот од студијата и од типот на терапијата со фибринолитик или хепарин.

Во COMMIT студијата, вкупната стапка на нецеребрално големо крварење или церебрално крварење беше ниска и слична и во двете групи.

Во ACTIVE-A студијата, стапката на големо крварење беше поголема во групата на клопидогрел + ASA отколку во плацебо + ASA групата (6,7% наспроти 4,3%). Големото крварење беше претежно со екстракранијално потекло во двете групи (5,3% во групата на клопидогрел + ASA; 3,5% во плацебо + ASA групата), претежно од гастроинтестиналниот тракт (3,5% наспроти 1.8%). Беше утврдено прекумерно интракранијално крварење во групата на клопидогрел + ASA во споредба со плацебо + ASA групата (1,4% наспроти 0,8%, соодветно). Не беше забележана статистички сигнификантна разлика помеѓу групите во стапките на фатално крварење (1,1% во групата на клопидогрел + ASA и 0.7% во плацебо +ASA групата) и хеморагичен мозочен удар (0,8% и 0,6%, соодветно).

Во TARDIS студијата, пациентите со скорешен исхемичен удар кои примија интензивна антитромботична терапија со три лекови (ASA + клопидогрел + дипиридамол) имаа повеќе крварење и крварење со поголема сериозност кога се споредуваа само со клопидогрел или во комбинација со ASA и дипиридамол (прилагодено OR 2,54, 95% CI 2,05-3,16, p<0,0001).

Табеларен приказ на на несакани реакции
Несаканите дејства кои беа забележани при клиничките студии или од спонтаните извештаи се наведени во долната табела. Честотата е дефинирана според следните критериуми: чести (≥1/100 до <1/10), помалку чести (≥1/1.000 до <1/100), ретки (≥1/10.000 до <1/1.000), многу ретки (<1/10.000), непознати (честота не може да се пресмета од достапните податоци)
Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Органски систем	**Чести**	**Помалку чести**	**Ретки**	**Многу ретки, непознати***
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		тромбоцитопенија, леукопенија, еозинофилија	неутропенија, вклучувајќи тешка неутропенија	тромботична тромбоцитопенична пурпура (TTP) (погледнете во 4.4), апластична анемија, панцитопенија, агранулоцитоза, тешка тромбоцитопенија, стекната хемофилија А, гранулоцитопенија, анемија
Кардијални нарушувања				КУНИС синдром (вазоспастична алергиска ангина / алергиски миокарден инфаркт) во контекс на хиперсензитивна реакција како резултат на клопидогрел*

Нарушувања на имунолошкиот систем				серумска болест, анафилактоидни реакции, крос реактивност хиперсензитивност од лековите тиенопиридини (тиклопидин, прасугрел) (погледнете во точка 4.4)* инсулински автоимун синдром, кој може да доведе до сериозна хипогликемија, особено кај пациенти со HLA и DRA4 подтип (почесто кај Јапонската популација) *
Психијатриски нарушувања				халуцинации, конфузија
Нарушувања на нервниот систем		интракранијално крварење (беа забележани некои случаи со фатален исход), главоболка, парестезија, зашеметеност		нарушување на сетилото за вкус, агеусија
Нарушувања на очите		крварење во очите (конјуктивално, окуларно, ретинално)		
Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт			вртоглавица	
Васкуларни нарушувања	хематом			сериозна хеморагија, хеморагија од оперативната рана, васкулитис, хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	епистакса			крварење од респираторниот тракт (хемоптиза, пулмонална хеморагија), бронхоспазам, интерстицијален пнеумонитис, еозинофилна пневмонија

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP • СКОПЈЕ

Гастро интестинални нарушувања	гастро интестинална хеморагија, дијареа, абдоминална болка, диспепсија	гастричен и дуоденален улкус, гастритис, повраќање, гадење, констипација, гасови	ретроперитонеална хеморагија	гастро интестинална и ретроперитонеална хеморагија со фатален исход, панкреатитис, колитис (вклучувајќи улцеративен или лимфоцитичен колитис), стоматитис
Хепато-билијарни нарушувања				акутна црнодробна слабост, хепатитис, абнормални тестови за функцијата на црниот дроб
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	модринки	исип, пруритус, крварење од кожата (пурпура)		булозен дерматитис (токсична епидермална некролиза, Stevens Johnson синдром, еритема мултиформе, акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP)), ангиоедем, синдром на хиперсензитивност предизвикан од лекови, исип од лекови со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) еритематозен исип или ексфолијативен исип, уртикарија, егзем, лихен планус
Репродуктивен систем и нарушувања на градите			гинекомастија	
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво и коските				мускулно-скелетно крварење (хемартроза), артритис, артралгија, мијалгија

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE • SHKUP • СКОПЈЕ

Ренални и уринарни нарушувања		хематурија		гломеруло нефритис, покачен креатинин во крвта
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	крварење на местото на пункција			покачена телесна температура
Истражувања		продолжено време на крварење, намален број на неутрофили, намален број на тромбоцити		

* информации поврзани со клопидогрел со фреквенција на случување “непознати”.

Пријавување на несакани дејства
Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/

4.9 Предозирање

Предозирањето по администрација на клопидогрел може да доведе до продолжување на времето на крварење и последователно на тоа компликации поради крварењето. Доколку постои крварење, треба да се превземе соодветна терапија. Не постои специфичен антидот за фармаколошката активност на клопидогрелот. Ако е потребна итна корекција на продолженото време на крварење, трансфузијата на тромбоцити може да ги намалидејствата на клопидогрелот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Антитромботични лекови, инхибитори на агрегацијата на тромбоцити, освен хепарин, АТС код: B01AC-04.

Механизам на дејство
Клопидогрелот е пролек, при што еден од неговите метаболити е инхибитор на агрегацијата на тромбоцити. Клопидогрелот мора да се метаболизира преку CYP450 ензимите за да се создаде активниот метаболит кој ја инхибира агрегацијата на тромбоцити. Активниот метаболит на клопидогрелот селективно го инхибира врзувањето на аденозин дифосфат (ADP) за неговиот тромбоцитен $P2Y_{12}$ рецептор и последователната ADP-посредувана активација на гликопротеин GPIIb/IIIa комплексот, на тој начин инхибирајќи ја агрегацијата на тромбоцити. Поради иреверзибилното врзување, експонираните тромбоцити се засегнати до крајот на нивниот животен циклус (просечно 7 - 10 дена) и нормалната функција на тромбоцитите се воспоставува до степен конзистентен со стапката на создавање на тромбоцитите. Исто така, агрегацијата на тромбоцити предизвикана од агонистите освен ADP е инхибирана и со блокирање на активацијата на тромбоцити засилена преку ослободениот ADP.

Активниот метаболит се формира преку CYP450 ензимите, од кои некои се полиморфни или предмет на инхибиција од други лекови, затоа соодветна инхибиција на тромбоцитите нема да настане кај сите пациенти.

Фармакодинамиски дејства
Повторените дози од 75 mg дневно предизвикуваат доволна инхибиција на ADP-индуцираната агрегација на тромбоцити од првиот ден; ова дејство прогресивно се зголеми и достигна рамнотежна состојба (steady state) помеѓу 3-тиот и 7-миот ден. При рамнотежна состојба, просечното ниво на инхибиција забележано при доза од 75 mg дневно беше помеѓу 40% и 60%. Агрегацијата на тромбоцити и времето на крварење постепено се вратија до почетните вредности, вообичаено за 5 дена по прекин на терапијата.

Клиничка ефикасност и безбедност
Безбедноста и ефикасноста на клопидогрелот беа испитувани при 7 двојно слепи студии кои вклучуваа над 100,000 пациенти: CAPRIE студијата, споредба на клопидогрел со ASA и CURE, CLARITY, COMMIT , CHANCE, POINT и ACTIVE-A студиите кои го споредуваат клопидогрелот со плацебо, двата лека во комбинација со ASA и друга стандардна терапија.

Скорешен миокарден инфаркт (MI), скорешен мозочен удар или утврдена периферна артериска болест

CAPRIE студијата вклучи 19,185 пациенти со атеротромбоза манифестирана како скорешен миокарден инфаркт (< 35 дена), скорешен исхемичен удар (помеѓу 7 дена и 6 месеци) или утврдена периферна артериска болест (PAD). Пациентите беа рандомизирани на клопидогрел од 75 mg/дневно или ASA од 325 mg/дневно и беа следени во период од 1 до 3 години. Во подгрупата со миокарден инфаркт, повеќето пациенти примаа ASA првите неколку дена по акутниот миокарден инфаркт.

Клопидогрелот сигнификантно ја намали инциденцата за нови исхемични настани (комбинирана мерна точка на миокарден инфаркт, исхемичен удар и васкуларна смрт) кога ќе се спореди со ASA. Во ''intention to treat'' анализата, беа забележани 939 настани во групата со клопидогрел и 1,020 настани во групата на ASA (редукција на релативниот ризик (RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2 до 16,4]; p = 0,045), што одговара за секои 1.000 пациенти третирани 2 години, до 10 [CI: 0 до 20] дополнителни пациенти кај кои беше превениран нов исхемичен настан. Анализата на вкупниот морталитет како секундарна мерна точка не покажа сигнификантна разлика помеѓу клопидогрелот (5,8%) и ASA (6,0%).

Во анализата на подгрупата која ги исполнува условите (миокарден инфаркт, исхемичен удар и PAD), беше утврден најсилен бенефит (статистичка сигнификантност p = 0,003) кај пациенти вклучени поради PAD (особено оние кои исто така имаа и историја на миокарден инфаркт) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 до 36,2) и послаб бенефит (несигнификантно различен од ASA) кај пациентите со удар (RRR = 7,3%; CI: -5,7 до 18,7 [p = 0,258]). Кај пациентите кои беа вклучени во испитувањето само врз основа на скорешен миокарден инфаркт, клопидогрелот беше бројно инфериорен, но статистички не беше различен од ASA (RRR = -4,0%; CI: -22,5 до 11,7 [p = 0,639]). Дополнително на тоа, анализата на подгрупата по возраст укажа на тоа дека бенефитот од клопидогрел кај пациентите над 75 години беше помала од онаа забележана кај пациентите ≤ 75 години.

Бидејќи во CAPRIE студијата не беше испитувана ефикасноста кај поединечни подгрупи, не е јасно дали разликите во редукцијата на релативниот ризик во условите за квалификација се реални или резултат на случајност.

Акутен коронарен синдром

CURE студијата вклучи 12,562 пациенти со акутен коронарен синдром без елевација на ST сегментот (нестабилна ангина или миокарден инфаркт без Q бран) со почеток на последната

епизода на градна болка или симптомите конзистентни со исхемија во период од 24 часа. Критериум беше пациентите да имаат или промени на ЕКГ компатибилни со нова исхемија или покачени кардијални ензими или тропонин I или T до барем два пати повеќе од горната граница на нормалните вредности. Пациентите беа рандомизирани на клопидогрел (300 mg ударна доза проследено со 75 mg/дневно, N=6,259) или плацебо (N=6,303) и двата дадени во комбинација со ASA (75 - 325 mg еднаш дневно) и други стандардни терапии. Пациентите беа третирани до 1 година. Во CURE студијата, 823 (6.6%) пациенти примија истовремена терапија со GPIIb/IIIa рецептор антагонист. Хепарин беше администриран кај повеќе од 90% од пациентите и релативната стапка на крварење помеѓу клопидогрелот и плацебо не беше сигнификантно променета при истовремената терапија со хепарин.

Бројот на пациенти кај кои постоеше ко-примарна мерна точка [кардиоваскуларна (CV) смрт, миокарден инфаркт (MI) или удар] беше 582 (9,3%) во групата третирана со клопидогрел и 719 (11,4%) во плацебо групата, 20% редукција на релативниот ризик (95% CI од 10% - 28%; p = 0,00009) за групата третирана со клопидогрел (17% редукција на релативниот ризик кога пациентите беа третирани конзервативно, 29% кога тие беа подложени на перкутана транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) со или без стент и 10% кога беа подложени на коронарен артериски бајпас графт (CABG)). Нови кардиоваскуларни настани (примарна мерна точка) беа спречени, со редукции на релативниот ризик од 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) и 14% (CI: -31,6, 44,2), за време на 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечните интервали на студијата, соодветно. На тој начин, после 3 месеци од терапијата, бенефитот забележан во групата на клопидогрел + ASA не беше натамошно зголемен, додека ризикот за хеморагија остана (погледнете во точка 4.4).

Употребата на клопидогрел во CURE студијата беше асоцирана со намалување на потребата од тромболитична терапија (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) и GPIIb/IIIa инхибитори (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Бројот на пациенти кај кои беше присутна ко-примарната мерна точка (CV смрт, MI, удар или рефракторна исхемија) беше 1,035 (16,5%) во групата третирана со клопидогрел и 1,187 (18,8%) во плацебо групата, 14% редукција на релативниот ризик (95% CI од 6% - 21%, p = 0,0005) за групата третирана со клопидогрел. Овој бенефит најмногу потекнува од статистички сигнификантната редукција на инциденцата за MI [287 (4,6%) во групата третирана со клопидогрел и 363 (5,8%) во плацебо групата]. Не беше забележано дејство врз стапката за рехоспитализација поради нестабилна ангина.

Резултатите добиени во популациите со различни карактеристики (како нестабилна ангина или MI без Q бран, ниски до високи нивоа на ризик, дијабет, потреба за реваскуларизација, возраст, пол итн) беа конзистентни со резултатите од примарната анализа. Особено, при една ''post-hoc'' анализа кај 2,172 пациенти (17% од вкупната популација од CURE студијата) кои беа стентирани (Stent-CURE), податоците покажаа дека клопидогрелот во споредба со плацебо покажа сигнификантна RRR од 26,2% во полза на клопидогрел за ко-примарната мерна точка (CV смрт, MI, удар), како и значајна RRR од 23,9% за втората ко-примарна мерна точка (CV смрт, MI, удар или рефракторна исхемија). Исто така, безбедносниот профил на клопидогрелот кај оваа подгрупа на пациенти не предизвика посебна загриженост. На тој начин, резултатите од оваа подгрупа се во согласност со вкупните резултати од испитувањето.

Бенефитите од клопидогрел беа независни од другите акутни и долготрајни кардиоваскуларни терапии (како хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa антагонисти, лекови за намалување на липидите, бета блокатори и ACE-инхибитори). Ефикасноста од клопидогрел беше забележана независно од дозата на ASA (75 - 325 mg еднаш дневно).

<u>Елевација на ST- сегмент при миокарден инфаркт</u>

Кај пациентите со акутен MI со елевација на ST сегмент (STEMI), безбедноста и ефикасноста на клопидогрелот беа испитувани во 2 рандомизирани, плацебо контролирани, двојно слепи

студии, CLARITY, проспективна анализа на подгрупа на CLARITY (CLARITY PCI) и COMMIT.

Во CLARITY студијата беа вклучени 3,491 пациенти во период од 12 часа од почетокот на MI со елевација на ST сегмент и кои беа планирани за тромболитична терапија. Пациентите беа на клопидогрел (300 mg доза на полнење, проследено со 75 mg/дневно, n=1752) или плацебо (n=1739), двата во комбинација со ASA (150 до 325 mg како ударна доза, проследено со 75 до 162 mg/дневно), фибринолитик и кога е соодветно, хепарин. Пациентите беа следени 30 дена. Примарна мерна точка беше појавата на збир од оклудирана артерија поврзана со инфаркт на ангиограмот пред пуштање или смрт или рекурентен MI пред коронарна ангиографија. За пациентите кои не беа подложени на ангиографија, примарна мерна точка беше смрт или рекурентен миокарден ифаркт до 8-миот ден или до пуштањето од болница. Популацијата на пациенти вклучуваше 19,7% жени и 29,2% пациенти ≥ 65 години. Вкупно 99,7% од пациентите примаа фибринолитици (фибрин специфични: 68,7%, фибрин неспецифични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокатори, 54,7% ACE инхибитори и 63% статини.

Примарната мерна точка беше достигната кај 15.0% од пациентите во групата на клопидогрел и кај 21.7% во плацебо групата, што претставува апсолутна редукција од 6.7% и 36 % редукција на веројатноста во полза на клопидогрелот (95% CI: 24, 47%; p < 0.001), претежно поврзано со редукција на оклудираните артерии поврзани со инфаркт. Овој бенефит беше конзистентен кај сите претходно специфицирани подгрупи вклучувајќи ја возраста и полот на пациентите, локацијата на инфарктот и видот на употребуваниот фибринолитик или хепарин.

CLARITY PCI анализа на подгрупа вклучи 1,863 STEMI пациенти подложени на PCI. Пациентите примаа 300 mg ударна доза (LD) на клопидогрел (n=933) имаа значајна редукција на инциденца на кардиоваскуларна смрт, MI или удар последователно на PCI во споредба со оние кои примија плацебо (n=930) (3,6% со копидогрел претходна терапија во споредба со 6,2% со плацебо, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; p=0,008). Пациентите кои примија 300 mg LD клопидогрел имаа значајна редукциа на инциденцата на кардиоваскуларна смртност, MI или удар во период од 30 дена последователно на PCI во споредба со оние кои примија плацебо (7,5% со клопидогрел претходна терапија во споредба со 12,0% при плацебо, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81; p=0,001). Сепак, оваа композитна крајна точка кога беше проценета во вкупната популација на CLARITY студијата не беше статистички значајна како секундарна крајна точка. Не беше забележана значајна разлика во стапката на големо или мало крварење помеѓу двата третмана (2,0% со клопидогрел при претходна терапија во споредба со 1,9% со плацебо, p>0,99). Наодите од оваа анализа ја подржуваат раната употреба на ударна доза на клопидогрел при STEMI пациенти и стратегијата за рутинска претходна терапија со клопидогрел кај пациенти кои подлежат на PCI.

Во 2x2 ''factorial design'' COMMIT студијата беа вклучени 45,852 пациенти во период од 24 часа од почетокот на симптомите на очекуваниот MI со абнормалности на ЕКГ (односно елевација на ST, дпресија на ST или блок на лева гранка). Пациентите примаа клопидогрел (75 mg/ дневно, n=22,961) или плацебо (n=22,891), во комбинација со ASA (162 mg/дневно), 28 дена или до отпуштањето од болница. Ко-примарните мерни точки беа смрт од било која причина и прва појава на реинфаркт, удар или смрт. Популацијата вклучуваше 27,8% жени, 58,4% пациенти ≥ 60 години (26% ≥ 70 години) и 54,5% пациенти кои примаа фибринолитици.

Клопидогрелот сигнификантно го намали релативниот ризик за смрт од било која причина за 7% (p=0,029) и релативниот ризик од комбинацијата за реинфаркт, удар или смрт за 9% (p=0,002), што претставува апсолутна редукција од 0,5% и 0,9%, соодветно. Овој бенефит беше конзистентен со возраста, полот, со или без употреба на фибринолитици и беше забележан најрано за 24 часа.

<u>Клопидогрел 600 mg ударна доза кај пациенти со акутен коронарен синдром кои подлежат на PCI</u>

CURRENT-OASIS-7 (*употреба на оптимална доза на клопидогрел и аспирин за намалување на рекурентни настани Седма Организација за процена за стратегиите кај исхемични синдроми*)
Оваа рандомизирана факторијална студија вклучи 25,086 лица со акутен коронарен сидром (ACS) наменети за рана PCI. Пациентите беа случајно распределини на двојна доза (600 mg на ден 1, потоа 150 mg на ден 2–7, потоа 75 mg дневно) во споредба со стандардна доза (300 mg на ден 1 потоа 75 mg дневно) клопидогрел, и висока доза (300–325 mg дневно) во споредба со ниска доза (75–100 mg дневно) ASA. 24,835 вклучени ACS пациенти кои подлежеа на коронарна ангиографија и 17,263 кои примија PCI. Помеѓу 17,263 пациенти кои примија PCI терапија, споредено со стандардна доза, двојната доза на клопидогрел ја намали стапката на примарна крајна точка (3,9% во споредба со 4,5% прилагодено HR= 0,86, 95% CI 0,74-0,99, p=0,039) и значително ја намали тромбозата при стентирање (1,6% во споредба со 2,3%, HR: 0,68; 95% CI: 0,55 0,85; p=0,001). Големо крварење беше почесто при двојна доза отколку при стандардна доза на клопидогрел (1,6% во споредба со 1,1%, HR=1,41, 95% CI 1,09-1,83, p=0,009). Во оваа студија, ударна доза на клопидогрел од 600 mg покажа конзистентна ефикасност кај пациенти на возраст над ≥75 години и пациенти под <75 години.

ARMYDA-6 MI (*Антитромботична терапија за намалување на миокардно оштетување за време на ангиопластика – миокарден инфаркт*)
Оваа рандомизирана, проспективна, интернационална, мултицентрична проба го евалуира пред-третманот со 600 mg во споредба со 300 mg клопидогрел LD при поставување на итна PCI за STEMI. Пациентите кои примија клопидогрел 600 mg LD (n=103) или клопидогрел 300 mg LD (n=98) пред PCI, потоа им беше препишана доза од 75 mg/ден од денот по завршување на PCI до најмногу 1 година. Пациентите кои добија 600 mg LD клопидогрел имаа значително намален обем на инфаркт во споредба со оние кои добија 300 mg LD. Тромоблизата беше поретка кај MI со стапка <3 по PCI при 600 mg LD (5,8% во споредба со 16,3%, p=0,031), го подобри LVEF при испуштање (52,1 ±9,5% во споредба 48,8 ±11,3%, p=0,026), и во период од 30-дена главните несакани кардиоваскуларни настани беа поретки (5.8% во споредба со 15%, p=0,049). Не беше забележано зголемување во крварењето или компликации на местото на внесување (секундарни крајни точки на 30 ден).

HORIZONS-AMI (*Хармонизација на резултатите со реваскуларизација и стентови при акутен миокарден инфаркт*)
Оваа пост-хок студија беше спроведена за да евалуира дали 600 mg клопидогрел LD обезбеди побрза и подобра инхибиција на активацијата на тромбоцитите. Анализата го испита влијанието на LD доза од 600 mg во споредба со 300 mg при 30-дневни клинички исходи кај 3,311 пациенти од главната студија (n=1,153; 300 mg LD група; n=2,158; 600 mg LD група) пред кардијална катетаризација последователно со 75 mg/ден доза во период од ≥6 месеци по испуштање од болница. Резултатите покажаа значително пониски 30-дневни неприлагодени стапки на смртност (1,9% во споредба со 3,1%, p=0,03), повторен инфаркт (1,3% во споредба со 2,3%, p=0,02), и дефинитивна или можна стент тромбоза (1,7% во споредба со 2,8%, p=0,04) со 600 mg LD без повисоки стапки на крварење. Со мултиваријабилна анализа, 600 mg LD беше независен предиктор за пониски стапки на 30-дневни сериозни несакани кардијални настани (HR: 0,72 [95% CI: 0,53–0,98], p=0,04). Стапка на големо крварење (не поврзано со CABG) беше 6,1% при 600 mg LD група и 9,4% при 300 mg LD група (p=0,0005). Мали стапки на крварење беа 11,3% при 600 mg LD група и 13,8% при 300 mg LD група (p=0,03).

<u>Долготрајна (12 месеци) терапија со клопидогрел кај STEMI пациенти по PCI</u>

CREDO (*Клопидогрел за намалување на несакани настани при обсервација*)
Оваа рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија беше изведена во Соединетите Американски Држави и во Канада за да се евалуира бенефитот на долготрајна (12 месеци) терапија со клопидогрел по PCI. 2,116 пациенти беа рандомизирани за да добијат 300 mg клопидогрел LD (n=1,053) или плацебо (n=1,063) 3 до 24 часа пред PCI. Сите пациенти исто така добија 325 mg аспирин. Потоа, сите пациенти примија клопидогрел 75 mg/ден до 28 ден во двете групи. Од 29 ден до 12 месеци, пациентите во групата со клопидогрел примаа 75 mg/ден

клопидогрел а во контролната група примија плацебо. Двете групи примија ASA за време на студијатата (81 до 325 mg/ден). Во период од 1 година, значително намалување на комбинираниот ризик за смртност, MI или удар беше забележан при употреба на клопидогрел (26,9% релативно намалување, 95% CI: 3,9%-44,4%; p=0,02; абсолутно намалување 3%) во споредба со плацебо. Не беше забележано зголемување во стапката на големо крварење (8,8% со клопидогрел во споредба со 6,7% со плацебо, p=0,07) или беше забележано мало крварење (5,3% со клопидогрел во споредба со 5,6% со плацебо, p=0,84) во период од една година. Главниот наод на оваа студија е дека продолжување на терапијата со клопидогрел и ASA во период од најмалку 1-година доведува до статистички и клинички значајно намалување на главните тромботични настани.

EXCELLENT (*Ефикасност на Xience/Promus во споредба со Cypher за намалување на касни загуби по стентирање*)
Оваа проспективна, отворена, рандомизирана студија беше изведена во Кореа за да евалуира дали двојна анти-тромботична терапија во период од 6 месеци (DAPT) ќе биде неинфериорна на 12 месечната DAPT по имплантација на стентови кои ослободуваат лек. Студијата вклучи 1,443 пациенти кои подлежеа на имплантација кои беа рандомизирани да примаат 6-месеци DAPT (ASA 100–200 mg/ден + клопидогрел 75 mg/ден во период од 6 месеци и потоа само ASA во период од 12 месеци) или 12-месеци DAPT (ASA 100–200 mg/ден + клопидогрел 75 mg/ден во период од 12 месеци). Не беше забележана сигнификантна разлика во инциденцата на слабост на таргетираниот крвен сад (која се состои од кардијална смрт, MI или реваскуларизација на таргетираниот крвен сад) што беше примарна крајна точка помеѓу 6 месеци и 12 месеци во DAPT групите (HR: 1,14; 95% CI: 0,70 1,86; p=0,60). Истотака, студијата не покажа сигнификантна разлика во безбедноста на крајната точка (се состои од смрт, MI, удар, тромбоза на стент или TIMI големо крварење) помеѓу 6 месеци и 12 месеци DAPT групи (HR: 1,15; 95% CI: 0,64-2,06; p=0,64). Главните наоди на оваа студија беа дека 6 месечна DAPT не беше инфериорна на 12 месечна DAPT со ризик за слабост на таргетиран крвен сад.

Де-ескалација на $P2Y_{12}$ инхибитори при ACS
Префрлување од посилен инхибитор на $P2Y_{12}$ рецепторите на клопидогрел во асоцијација со аспирин по акутна фаза на ACS е оценето во две рандомизирани истражувачки спонзорирани студии (ISS) – TOPIC и TROPICAL-ACS – со податоци од клинички исход.

Клиничката придобивка обезбедена од повеќе потентните $P2Y_{12}$ инхибитори, тикагрелор и прасугрел, во пивот студиите е поврзана со значителна редукција на рекурентен исхемичен настан (вклучително акутна и субакутна стент тромбоза (ST), миокарден инфаркт (MI), и итна реваскуларизација). Иако исхемичниот бенефит беше конзистентен во првата година, поголема редукција на исхемичен рекурентен настан по ACS беше забележана за време на иницијалните денови по започнување на терапијата. Во спротивно, *post-hoc* анализи демонстрираа статистички значително зголемување на ризикот за крварење со повеќе потентните $P2Y_{12}$ инхибитори, кое се случува предоминантно за време на фазата на одржување, по првиот месец пост-ACS. TOPIC и TROPICAL-ACS беа дизајнирани да проучат како да се ублажат настаните со крварење додека се одржува ефикасноста.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)
Оваа рандомизирана, отворена студија вклучи пациенти со ACS кои имаа потреба од перкутана коронарна интервенција (PCI).. Пациентите на терапија со аспирин и повеќе потентни $P2Y_{12}$ блокатори и без несакани дејства во период од еден месец беа префрлени на фиксно-дозна терапија на аспирин со клопидогрел (де-ескалирачки двојна антитромботична терапија (DAPT)) или продолжување со режимот на дозирање (непроменета DAPT).

Генерално, анализирани се 645 од 646 пациенти со ST-елевација-MI (STEMI) или не-ST-елевација-MI (NSTEMI) или нестабилна ангина (де-ескалирани DAPT (n=322); непроменети DAPT (n=323)). Следењето во период од една година беше изведено кај 316 пациенти (98,1%) во де-ескалирана DAPT група и 318 пациенти (98,5%) во непроменетата DAPT група. Средното

време на следење за двете групи беше 359 дена. Карактеристиките на кохорт студијата беа слични во двете групи.

Примарниот исход, составен од кардиоваскуларна смрт, удар, ургентна реваскуларизација, и BARC (Bleeding Academic Research Consortium) крварење ≥2 на 1 година пост ACS, се случија кај 43 пациенти (13,4%) во де-ескалирачката DAPT група и 85 пациенти (26,3%) во непроменетата DAPT група (p<0,01). Оваа статистички сигнификантна разлика беше главно водена од помалку настани на крварење, без пријавена разлика во исхемичните крајни точки (p=0,36), додека BARC ≥2 крварење настана помалку често во де-ескалирана DAPT група (4,0%) во споредба со 14,9% во непроменетата DAPT група (p<0,01). Крварењето дефинирано како BARC настана кај 30 пациенти (9,3%) во де-ескалираната DAPT група и кај 76 пациенти (23,5%) во непроменета DAPT група (p<0,01).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)
Оваа рандомизирана, отворена студија вклучи 2,610 биомаркер позитивни пациенти со ACS по успешна PCI. Пациентите беа рандомизирани да примаат или прасугрел 5 или 10 mg/на ден (денови 0-14) (n=1306), или прасугрел 5 или 10 mg/на ден (денови 0-7) потоа де-ескалирани на клопидогрел 75 mg/на ден (денови 8-14) (n=1304), во комбинација со ASA (<100 mg/на ден). На ден 14, беше извршено тестирање на функцијата на тромбоцитите (PFT). Пациентите кои беа само на терапија со прасугрел продолжија со терапија со прасугрел во период од 11.5 месеци.

Де-ескалираните пациенти беа подложени на тестирање за висока реактивност на тромбоцити (HPR). Доколку HPR≥46, пациентите беа ескалирани пак на прасугрел 5 или 10 mg/ на ден во период од 11,5 месеци; доколку HPR<46, пациентите продолжија со терапија со клопидогрел 75 mg/на ден во период од 11,5месеци. Затоа водената група на де-ескалација имаше пациенти кои или беа на терапија со прасугрел (40%) или на терапија со клопидогрел (60%). Сите пациенти продолжија со терапија со аспирин и беа следени во период од една година.

Примарната крајна точка (комбинирана инциденца на CV смрт, MI, удар и BARC степен на крварење ≥2 во период од 12 месеци) беше достигнато без да покаже не-инфериорност. 95 пациенти (7%) во водената де-ескалирачка група и 118 пациенти (9%) во контролната група (p не-инфериорност=0,0004) имаа настан. Водената де-ескалација не резултираше со зголемен комбиниран ризик за исхемични настани (2,5% во де-ескалирачката група во споредба со 3,2% во контролната група; p не-инфериорност=0,0115), ниту во клучната секундарна крајна точка на BARC крварење ≥2 ((5%) во де-ескалирачката група во споредба со 6% во контролната група (p=0,23)). Кумулативната инциденца на сите крварења (BARC класа 1 до 5) беше 9% (114 настани) во водената група на де-ескалација во споредба со 11% (137 настани) во контролната група (p=0,14).

Двојна антитромботична терапија (DAPT) при акутна минорна IS или умерена до високо ризична TIA

DAPT во комбинација со клопидогрел и ASA како терапија за превенција на удар по акутна минорна IS или умерена до високо ризична TIA се евалуирани во две рандомизирани студии спонзорирани од испитувачот (ISS) – CHANCE и POINT – со податоци за клиничка безбедност и ефикасност.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)
Оваа рандомизирана двојно слепа мултицентрична плацебо-контролирана клиничка студија, вклучи 5,170 Кинески пациенти со акутна TIA (ABCD2 вредност ≥4) или акутен минорен удар (NIHSS ≤3). Пациентите во двете групи добија отворена ASA на првиот ден 1 (со доза во граници од 75 до 300 mg, со дискреција за лекарот кој ја водел терапијата). Пациентите беа рандомизирани на клопидогрел–ASA групата и примија ударна доза од 300 mg клопидогрел во првиот ден, проследено со доза од 75 mg клопидогрел во вториот ден до 90 дена, и ASA во доза

од 75 mg дневно од вториот ден до 21 ден. Панциентите беа рандимизирани во ASA групата која прима плацебо верзија на клопидогрел на ден, од првиот до 90 ден и ASA во доза од 75 mg на ден од вторио до 90 ден.

Примарниот исход на ефикасност беше секој нов удар (исхемичен или хеморагичен) во првите 90 дена по акутен минорен IS или висок ризик за TIA. Ова се случи кај 212 пациенти (8,2%) кај клопидогрел- ASA групата во споредба со 303 пациенти (11,7%) во ASA групата (соодноси на штета [HR], 0,68; 95% интервал на доверба [CI], 0,57 до 0,81; P<0,001). IS настана кај 204 пациенти (7,9%) во клопидогрел– ASA групата во споредба со 295 (11,4%) во ASA групата (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 до 0,81; P<0,001). Хеморагичен удар настана кај 8 пациенти во секоја од двете групи од студијата (0,3% од секоја група).
Умерена до сериозна хеморагија настана кај седум пациенти (0,3%) во клопидогрел–ASA групата и кај осум (0,3%) во ASA групата (P = 0,73). Стапката на било каков настан на крварење беше 2,3% во клопидогрел–ASA групата во споредба со 1,6% во ASA групата (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 до 2,10; P = 0,09).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)
Оваа рандомизирана, двојно слепа, мултицентрична, плацебо контролирана клиничка студија вклучи 4,881 интернационални пациенти со акутна TIA (ABCD2 вредност ≥4) или мал удар (NIHSS ≤3). Сите пациенти во двете групи добија отворена ASA од првиот ден до 90 ден (50-325 mg во зависност од дискрецијата на лекарот кој бил одговорен за терапијата). Пациентите кои биле рандомизирани во клопидогрел групата примија ударна доза од 600 mg клопидогрел на првиот ден, проследено со 75 mg клопидогрел на ден, од вториот ден до 90 ден. Пациентите кои беа рандомизирани во плацебо групата примија плацебо клопидогрел од првиот ден до 90 ден.

Исходот на примарната ефикасност беше составен од големи исхемични настани (IS, MI или смрт од исхемичен васкуларен настан) до 90 ден. Ова настана кај 121 пациенти (5,0%) кои земаа клопидогрел заедно со ASA во споредба со 160 пациенти (6,5%) кои примиле само ASA (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 до 0,95; P = 0,02). Секундарниот исход на IS настана кај 112 пациенти (4,6%) кои примија клопидогрел заедно со ASA во споредба со 155 пациенти (6,3%) кои примија само ASA (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 до 0,92; P = 0,01). Примарниот исход на безбедноста на големо крварење настана кај 23 од 2,432 пациенти (0,9%) кои примија клопидогрел заедно со ASA и кај 10 од 2,449 пациенти (0,4%) кои примија само ASA (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 до 4,87; P = 0,02). Мала хеморагија настана кај 40 пациенти (1,6%) кои примија клопидогрел заедно со ASA и кај 13 (0,5%) кои примија само ASA (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 до 5,83; P < 0,001).

CHANCE и POINT временска анализа
Не постоеше бенефит од ефикасноста од продолжување со DAPT повеќе од 21 ден. Временска дистрибуција на големи исхемични настани и големи хеморагични настани од терапијата беше направено со цел да се анализира влијанието на краткорочниот временски тек на DAPT.

Табела 1- Временска дистрибуција на големи исхемични настани и големи хеморагии со задавање на терапија во CHANCE и POINT

		Број на настани			
Исходи во CHANCE и POINT	Зададена терапија	Вкупно	1ва недела	2ра недела	3та недела
Големи исхемични настани	ASA (n=5,035)	458	330	36	21
	CLP+ASA (n=5,016)	328	217	30	14
	разлика	130	113	6	7
Големи хеморагии	ASA (n=5,035)	18	4	2	1
	CLP+ASA (n=5,016)	30	10	4	2
	разлика	-12	-6	-2	-1

Атријална фибрилација

ACTIVE-W и ACTIVE-A студиите, поединечните студии во ACTIVE програмата, вклучија пациенти со атријална фибрилација (AF) кои имаа барем еден ризик фактор за васкуларни настани. Врз основа на критериумите за вклучување, лекарите ги вклучуваа пациентите во ACTIVE-W ако тие беа кандидати за терапија со антагонист на витамин K (VKA) како што е варфаринот. Во ACTIVE-A студијата беа вклучени пациенти кои не можеа да примаат VKA терапија затоа што не беа во можност или не сакаа.

ACTIVE-W студијата покажа дека антикоагулантната терапија со антагонисти на витамин K беше поефикасна отколку со клопидогрел и ASA.

ACTIVE-A студијата (N=7,554) беше мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија која го споредуваше клопидогрелот 75 mg/дневно + ASA (N=3,772) со плацебо + ASA (N=3,782). Препорачана доза на ASA беше 75 до 100 mg/дневно. Пациентите беа третирани до 5 години.

Во пациентите кои беа рандомизирани во ACTIVE програмата беа вклучени оние со документирана AF, односно перзистентна AF или најмалку 2 епизоди на интермитентна AF во последните 6 месеци и имаа најмалку еден од следните ризик фактори: возраст ≥ 75 години или возраст 55 до 74 години и/или дијабетес мелитус за кој има потреба од терапија или документиран претходен MI или документирана коронарна артериска болест; третирани заради системска хипертензија; претходен мозочен удар, транзиторен исхемичен атак (TIA) или системски емболус не поврзан со ЦНС; лево вентрикуларна дисфункција со лево вентрикуларна ежексиона фракција < 45%; или документирана периферна васкуларна болест. Просечниот $CHADS_2$ резултат беше 2,0 (во опсег од 0 - 6).

Главни критериуми поради кои беа исклучувани пациентите беа документиран пептичен улкус во претходните 6 месеци; претходна интрацеребрална хеморагија; сигнификантна тромбоцитопенија (број на тромбоцити < 50 x 10^9/l); потреба за клопидогрел или перорални антикоагуланси (OAC); или нетолеранција на некоја од двете супстанции.

Поради проценка на лекарот, неспособност да се исполни следењето на INR, предиспозиција за паѓање или повреда на главата или специфичен ризик за крварење, 73% од пациентите кои беа вклучени во ACTIVE-A студијата не беа во можност да земаат VKA; за 26% од пациентите, одлуката на лекарот беше базирана на одбегнувањето на пациентот да зема VKA.

Популацијата на пациенти вклучуваше 41,8 % жени. Просечната возраст беше 71 години, 41,6% од пациентите беа ≥ 75 години. Вкупно 23,0% од пациентите примаа антиаритмици, 52,1% бета блокатори, 54,6% ACE инхибитори и 25,4% статини.

Бројот на пациенти кај кои беше достигната примарната мерна точка (време до првата појава на удар, MI, системска емболија без ЦНС или васкуларна смрт) беше 832 (22,1%) во групата третирана со клопидогрел + ASA и 924 (24.4%) во плацебо + ASA групата (редукција на релативниот ризик од 11,1%; 95% CI од 2,4% до 19,1%; p = 0,013), примарно поради големото намалување на инциденцата на мозочни удари. Удари се појавија кај 296 (7,8%) пациенти кои примаа клопидогрел + ASA и 408 (10.8%) пациенти кои примаа плацебо + ASA (редукција на релативниот ризик, 28,4%; 95% CI, 16,8% до 38,3%; p = 0,00001).

Педијатриска популација

При една студија со зголемување на дозата кај 86 новороденчиња или бебиња до 24 месеци со ризик за тромбоза (PICOLO студија), клопидогрелот беше испитуван во последователни дози од 0,01, 0,1 и 0,2 mg/kg кај новороденчињата и бебињата, како и 0,15 mg/kg само кај новороденчињата. Со дозата од 0,2 mg/kg беше постигнат просечен процент на инхибиција од

49,3% (5 µM ADP-индуцирана агрегација на тромбоцити) која беше компарабилна со онаа кај возрасните кои земаат клопидогрел 75 mg/дневно.

При една рандомизирана, двојно слепа, студија со паралелна група (CLARINET студија), 906 педијатриски пациенти (новороденчиња и бебиња) со цијанотично конгенитално срцево заболување третирано со создавање системски-пулмонален шант беа рандомизирани да примаат клопидогрел 0,2 mg/kg (n=467) или плацебо (n=439) заедно со истовремена резервна терапија до времето на втора фаза од операцијата. Просечното време помеѓу бајпасирањето и првата администрација на испитуваниот лек беше 20 дена. Просечно 88% од пациентите примаа истовремено ASA (во оспег од 1 до 23 mg/kg/дневно). Не беше забележана сигнификантна разлика помеѓу групите во примарната збирна мерна точка за смртност, бајпас тромбоза или кардијална интервенција 120 дена пред настан од тромботична природа (89 [19,1%] за групата со клопидогрел и 90 [20,5%] за плацебо групата) (погледнете во точка 4.2). Најчесто несакано дејство и во групата со клопидогрел и во плацебо групата беше крварењето. Сепак, немаше сигнификантна разлика во стапката на крварење помеѓу групите. При долготрајното следење на безбедноста во оваа студија, 26 пациенти кои беа на возраст од 1 година и кои имаа сеуште поставено бајпас примаа клопидогрел до 18 месечна возраст. Не беа забележани нови загрижувања за безбедноста за време на ова долготрајно следење.

CLARINET и PICOLO студиите беа спроведени со употреба на раствор на клопидогрел. При студијата за биорасположивост кај возрасни, растворот покажа сличен степен и благо повисока стапка на апсорпција на главниот циркулирачки (неактивен) метаболит во споредба со таблетата.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција
По еднократни и повторени перорални дози од 75 mg дневно, клопидогрелот брзо се апсорбира. Просечно максимално ниво во плазмата на непроменет клопидогрел (просечно 2,.2-2,5 ng/ml по еднократна перорална доза од 75 mg) се појави приближно 45 минути по дозирањето. Апсорпцијата е најмалку 50% врз основа на уринарната екскреција на метаболитите на клопидогрел.

Дистрибуција
Клопидогрелот и главниот циркулирачки (неактивен) метаболит се врзуваат реверзибилно *in vitro* за човековите плазма протеини (98% и 94% соодветно). Врзувањето не доведува до сатурација *in vitro* при широк опсег на концентрација.

Биотрансформација
Клопидогрелотот значајно се метаболизира во црниот дроб. *In vitro* и *in vivo*, клопидогрелот се метаболизира преку два главни метаболни патишта: едниот посредуван од естеразите и води до хидролиза до неговиот неактивен дериват на карбоксилната киселина (85% од циркулирачките метаболити), а другиот посредуван од повеќе цитохром P-450 ензими. Клопидогрелот прво се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел интермедиерен метаболит. Последователниот метаболизам на 2-оксо-клопидогрел интермедиерниот метаболит резултира со формирање на активниот метаболит, тиолен дериват на клопидогрел. Активниот метаболит претежно настанува преку , CYP2C19 со учество и на други CYP ензими, вклучувајќи ги CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активниот тиолен метаболит кој беше изолиран *in vitro*, брзо и иреверзибилно се врзува за тромбоцитните рецептори и на тој начин ја инхибира агрегацијата на тромбоцити.

Вредноста за C_{max} на активниот метаболит е два пати повисока по еднократна ударна доза од 300 mg клопидогрел како и по четири дена од дозата на одржување од 75 mg. C_{max} се појавува просечно 30 до 60 минути по дозирањето.

Елиминација
По перорална доза од 14C-обележан клопидогрел кај мажи, просечно 50% беше елиминиран во урината и просечно 46% во фецесот во интервал од 120 часа по дозирањето. По еднократна перорална доза од 75 mg, клопидогрелот има полу-живот од просечно 6 часа. Полу-животот на елиминација на главниот циркулирачки (неактивен) метаболит беше 8 часа по еднократна и повторена администрација.

Фармакогенетика
CYP2C19 е вклучен во формирањето и на активниот метаболит и на 2-оксо-клопидогрел интермедиерниот метаболит. Фармакокинетиката на активниот метаболит на клопидогрелот и анти-тромботичните дејства, измерени со *ex vivo* анализите на агрегација на тромбоцити, се разликуваат во зависност од CYP2C19 генотипот.

CYP2C19*1 алелата одговара на целосно функционален метаболизам додека CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите се нефункционални. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите се одговорни за повеќето алели со намалена функција кај белата раса (85%) и жолтата раса кои се (99%) слаби метаболизери. Другите алели поврзани со отсутен или намален метаболизам се помалку чести и вклучуваат CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациентот со статус на слаб метаболизер ќе има две алели со изгубена функцција како што е дефинирано погоре. Објавената честота за генотиповите на слабите CYP2C19 метаболизери е просечно 2% за белата раса, 4% за црната раса и 14% за кинезите. Достапни се тестови за одредување на CYP2C19 генотипот на пациентот.

Вкрстена студија во која беа вклучени 40 здрави лица, по 10 во секоја од четирите CYP2C19 групи на метаболизери (ултра брзи, брзи, средни и слаби), ја испитуваше фармакокинетиката и антитромбоцитниот одговор со употреба на доза од 300 mg проследено со 75 mg/дневно и 600 mg проследено со 150 mg/дневно, секоја во период од вкупно 5 дена (steady state). Не беа забележани доволни разлики во изложеноста на активниот метаболит и просечната инхибиција на агрегацијата на тромбоцити (IPA) помеѓу ултрабрзите, брзите и средните метаболизери. Кај слабите метаболизери, изложеноста на активниот метаболит беше намалена за 63 – 71% во споредба со брзите метаболизери. По дозниот режим од 300 mg/75 mg, антитромбоцитните одговори беа намалени кај слабите метаболизери со просечно IPA (5 μM ADP) од 24% (24 часа) и 37% (ден 5) во споредба со IPA од 39% (24 часа) и 58% (ден 5) кај брзите метаболизери и 37% (24 часа) и 60% (ден 5) кај средните метаболизери. Кога на слабите метаболизери им беше даден дозниот режим од 600 mg/150 mg, изложеноста на активниот метаболит беше поголема отколку при дозниот режим од 300 mg/75 mg. Дополнително на тоа, IPA беше 32% (24 часа) и 61% (ден 5) што беа поголеми отколку кај слабите метаболизери со дозен режим од 300 mg/75 mg и беа слични со другите CYP2C19 групи на метаболизери кои го примаа дозниот режим од 300 mg/75 mg. Соодветен дозен режим за оваа популација на пациенти не беше утврден во клиничките испитувања.

Во согласност со гореспоменатите резултати, во мета анализата со 6 студии во која беа вклучени 335 лица третирани со клопидогрел при рамнотежна состојба (steady state), беше утврдено дека изложеноста на активниот метаболит беше намалена за 28% за средните метаболизери и 72% за слабите метаболизери додека инхибицијата на агрегацијата на тромбоцити (5 μM ADP) беше намалена со разлики во IPA од 5,9% и 21,4%, соодветно кога ќе се спореди со брзите метаболизери.

Влијанието на CYP2C19 генотипот врз клиничките резултати кај пациенти третирани со клопидогрел не беше испитувано при проспективните, рандомизирани, контролирани испитувања. Има бројни ретроспективни анализи, сепак, да се испита ова дејство кај пациентите третирани со клопидогрел за кои постојат резултати од генотипизација: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) и ACTIVE-A (n=601), како и бројни објавени кохорт студии.

ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ ... BARNAVE DHE PAJISJE ... SHKUP СКОПЈЕ

Во TRITON-TIMI 38 и 3 од кохорт студиите (Collet, Sibbing, Giusti) комбинираната група на пациенти со среден или слаб статус на метаболизер имаше повисока стапка на кардио-васкуларни настани (смрт, миокарден инфаркт и мозочен удар) или стент тромбоза во споредба со брзите метаболизери.

Во CHARISMA и една кохорт студија (Simon), беше забележана зголемена стапка на настани само кај слабите метаболизери во споредба со силните метаболизери.

Во CURE, CLARITY, ACTIVE-A и една од кохорт студиите (Trenk), не беше забележан зголемен степен на настани врз основа на статусот на метаболизери.

Ниту една од овие анализи не беа со соодветна големина да се воочат разликите во исходот кај слабите метаболизери.

<u>Посебни популации</u>
Фармакокинетиката на активниот метаболит на клопидогрелот не е позната кај овие посебни популации.

Ренални нарушувања
По повторени дози од 75 mg клопидогрел дневно кај лица со тешки ренални заболувања (креатинин клиренс од 5 до 15 ml/min), инхибицијата на ADP-индуцираната агрегација на тромбоцити беше пониска (25%) отколку онаа забележана кај здрави лица. Сепак, пролонгацијата на времето на крварење беше слично со она што беше забележано кај здрави лица кои примаа доза од 75 mg клопидогрел дневно. Дополнително на тоа, клиничката толеранција беше добра кај сите пациенти.

Хепатални нарушувања
По повторени дози од 75 mg клопидогрел дневно во период од 10 дена кај пациенти со тешки хепатални нарушувања, инхибицијата на ADP-индуцираната агрегација на тромбоцити беше слична со онаа забележана кај здрави субјекти. Просечното продолжување на времето на крварење беше исто така слично и во двете групи.

Раса
Преваленцата на CYP2C19 алелите која резултира со среден и слаб CYP2C19 метаболизам се разликува во зависност од расата/етничката припадност (погледнете во Фармакогенетика). Од литературата, достапни се ограничени податоци кај азиските популации со цел да се процени клиничката импликација на генотипизирањето на овој CYP врз исходот од клиничките настани.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

За време на клиничките студии кај стаорци и бабуни, најчесто забележани несакани дејства беа промените во црниот дроб. Тие настанаа при дози кои беа најмалку 25 пати поголеми од изложеноста кај луѓето кои ја примаат клиничката доза од 75 mg/дневно и беа последица на дејството врз хепаталните метаболизирачки ензими. Не беше забележано дејство врз хепаталните метаболизирачки ензими кај луѓето кои примаа клопидогрел во тераписката доза.

При многу високи дози, слаба гастрична толерабилност (гастритис, гастрични ерозии и/или повраќање) на клопидогрел беше забележана и кај стаорците и бабуните. Не беа утврдени докази за канцерогени дејства кога клопидогрелот беше администриран во период од 78 недели кај глувци и 104 недели кај стаорци во дози до 77 mg/kg дневно (што претставува најмалку 25 пати повеќе од изложеноста забележана кај луѓето кои ја примаа клиничката доза од 75 mg дневно).

Клопидогрелот беше испитуван во повеќе *in vitro* и *in vivo* студии за генотоксичност и не покажа генотоксична активност. Беше утврдено дека клопидогрелот нема влијание врз плодноста кај машките и женските стаорци и не беше тератоген ниту кај стаорците ниту кај

зајаците. Кога ќе се даде кај стаорци кои се во лактацијат, клопидогрелот предизвика благо одложување на развојот на младенчето. Специфичните фармакокинетски студии спроведени со радиообележан клопидогрел покажаа дека примарната супстанција или нејзините метаболити се излачуваат во млекото. Како последица на тоа, не може да се исклучи постоење на директен (блага токсичност) или индиректено дејство (намалена осетливост на вкусови).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:
лактоза
микрокристална целулоза
прежелатинизиран пченкарен скроб
макрогол 6000
хидрогенизирано рицинусово масло

Филм-обвивка на таблетата:
хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
црвен железо оксид (E172)
талк
пропилен гликол

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага и светлина.

6.5 Пакување

Блистери од OPA/Al/PVC-Al кои содржат 30 филм-обложени таблети во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Филм-обложени таблети 30x75 mg: 11-3044/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Филм-обложени таблети 30x75 mg: 31.10.2013/12.12.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2024