

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zyllt 75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidozela u obliku klopidozelhidrogensulfata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 108,125 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičaste, okrugle i blago konveksne filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sekundarna prevencija aterotrombotičkih događaja

Klopidozel je indiciran u:

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

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

Klopidozel je indiciran u kombinaciji s ASK u:

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

Prevencija aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja u fibrilaciji atrijske

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

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

² Ljestvica za moždani udar Nacionalnog instituta za zdravlje

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), liječenje klopidogrelom treba započeti s jednokratnom udarnom dozom od 300 mg ili 600 mg. Udarna doza od 600 mg može se razmotriti u bolesnika u dobi <75 godina kad je planirana perkutana koronarna intervencija (vidjeti dio 4.4). Liječenje klopidogrelom treba nastaviti sa 75 mg jedanput dnevno (uz acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) 75 mg do 325 mg dnevno). Budući da se više doze acetilsalicilatne kiseline povezuju s visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se da doza ASK ne bude veća od 100 mg. Optimalno trajanje liječenja još formalno nije utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podupiru trajanje liječenja do 12 mjeseci, a najveći učinak zabilježen je u trećem mjesecu liječenja (vidjeti dio 5.1).
- Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta:
 - Za medikamentozno liječene bolesnike pogodne za liječenje trombolitičkom/fibrinolitičkom terapijom, liječenje klopidogrelom provodi se jednom dnevnom dozom od 75 mg, a započinje udarnom dozom od 300 mg u kombinaciji s ASK te sa ili bez trombolitika. U liječenih bolesnika starijih od 75 godina liječenje klopidogrelom ne treba započinjati udarnom dozom. Kombinirano liječenje treba započeti što je ranije moguće nakon pojave simptoma i nastaviti kroz najmanje 4 tjedna. Korist kombinacije klopidogrela s ASK u trajanju dužem od 4 tjedna nije ispitivana u ovom stanju (vidjeti dio 5.1).
 - Kad je predviđena perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI):
 - liječenje klopidogrelom treba započeti udarnom dozom od 600 mg u bolesnika koji se podvrgavaju primarnom PCI-ju i u bolesnika koji se podvrgavaju PCI-ju više od 24 sata od primanja fibrinolitičke terapije. U bolesnika u dobi od ≥ 75 godina udarnu dozu od 600 mg treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).
 - udarnu dozu klopidogrela od 300 mg treba primijeniti u bolesnika koji se podvrgavaju PCI-ju unutar 24 sata od primanja fibrinolitičke terapije.

Liječenje klopidogrelom treba nastaviti s dozom od 75 mg jednom dnevno i ASK 75 mg – 100 mg jednom dnevno. Kombiniranu terapiju treba započeti što ranije nakon pojave simptoma i nastaviti do 12 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

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

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

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

Propuštena doza:

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

ne smije uzeti dvostruku dozu.

Posebne populacije

- Starije osobe

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

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

Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta:

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

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

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

- Pedijatrijska populacija

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

- Oštećenje funkcije bubrega

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

- Oštećenje funkcije jetre

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Može se uzimati uz obrok ili bez obroka.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje i hematološki poremećaji

Zbog opasnosti od krvarenja i hematoloških nuspojava, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili druge relevantne nalaze kad god se tijekom liječenja pojave klinički znakovi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8). Kao i u slučaju drugih antitrombotičkih lijekova, klopido­grel s oprezom treba davati bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog povrede, kirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se liječe s ASK, heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući Cox-2 inhibitore ili selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili jake CYP2C19 induktore ili druge lijekove povezane s rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (vidjeti dio 4.5). Zbog povećanog rizika od krvarenja, trojna antitrombotična terapija (klopido­grel + ASK + dipiridamol) za sekundarnu prevenciju moždanog udara ne preporučuje se u bolesnika s akutnim ne­kardioembolijskim ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om (vidjeti dio 4.5 i dio 4.8). Bolesnike treba pomno nadzirati radi bilo kakvih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, poglavito tijekom prvih tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili kirurških zahvata. Ne preporučuje se istodobna primjena klopido­gre­la i

drugih oralnih antikoagulanasa, jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5).

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

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

Primjena udarne doze klopidogrela od 600 mg ne preporuča se u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta i u dobi ≥ 75 godina zbog povećanog rizika od krvarenja u toj skupini bolesnika.

Zbog ograničenih kliničkih podataka u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina sa STEMI PCI-jem i povećanim rizikom od krvarenja, primjenu udarne doze klopidogrela od 600 mg treba razmotriti samo nakon individualne liječnikove procjene rizika od krvarenja u bolesnika.

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

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

Stečena hemofilija

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

Nedavni ishemijski moždani udar

- *Inicijalno liječenje*
 - U bolesnika s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem, potrebno je započeti s dvojnou antitrombocitnom terapijom (klopidogrel i ASK) najkasnije 24 sata nakon događaja.
 - Nema podataka o koristi i riziku kratkoročne dvojne antitrombocitne terapije u bolesnika s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem s (netraumatskim) intrakranijalnim krvarenjem u povijesti bolesti.
 - U bolesnika s *non-minor* ishemijskim moždanim udarom, monoterapija klopidogrela treba se započeti tek nakon prvih 7 dana od događaja.
- *Bolesnici s non-minor ishemijskim moždanim udarom (NIHSS >4)*
S obzirom da nema podataka, ne preporučuje se primjena dvojne antitrombocitne terapije (vidjeti dio 4.1).
- *Nedavni manji ishemijski moždani udar ili umjereni do visokorizični prolazni ishemijski napadaj u bolesnika u kojih je intervencija indicirana ili planirana*

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

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: u bolesnika koji su slabi CYP2C19 metabolizatori, kod preporučenih doza

klopidogrela stvara se manja količina aktivnog metabolita te ima manji učinak na funkciju trombocita. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

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

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

Supstrati CYP2C8

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

Križne reakcije među tienopiridinima

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Pomoćne tvari

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

Acetilsalicilatna kiselina (ASK): ASK nije utjecala na promjenu klopidogrelom posredovane inhibicije ADP-om inducirane agregacije trombocita, ali je klopidogrel potencirao učinak ASK na agregaciju

trombocita posredovanu kolagenom. Međutim, istodobna primjena 500 mg ASK dva puta dnevno tijekom jednog dana nije značajno produljila vrijeme krvarenja već produljeno uzimanjem klopidogetela. Farmakodinamička interakcija između klopidogetela i acetilsalicilatne kiseline moguća je i ona može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga, kod istodobne primjene potreban je oprez (vidjeti dio 4.4). Međutim, klopidogetel i ASK su se istodobno primjenjivali u trajanju do jedne godine (vidjeti dio 5.1).

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

Trombolitici: sigurnost istodobne primjene klopidogetela, fibrinskih ili afibrinskih specifičnih trombolitika i heparina procjenjivala se u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Incidencija klinički značajnog krvarenja bila je slična onoj zabilježenoj pri istodobnoj primjeni trombolitika i heparina s ASK (vidjeti dio 4.8).

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

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

Ostala istodobna terapija:

Induktori CYP2C19

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

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

Inhibitori CYP2C19

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

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

Inhibitori protonske pumpe (IPP):

Omeprazol primjenjen u dozi od 80 mg dnevno, istodobno s klopidogetelom ili s razmakom od 12 sati od primjene dvaju lijekova, smanjio je koncentraciju aktivnog metabolita klopidogetela za 45% (udarna doza) i 40% (doza održavanja). Smanjenje je bilo povezano s oslabljenom inhibicijom agregacije trombocita od 39% (udarna doza) i 21% (doza održavanja). Za esomeprazol se očekuje da ima sličnu interakciju s klopidogetelom.

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

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

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

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H₂ blokatora ili antacida, utječu na antitrombotičnu aktivnost klopidoigrela.

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

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

Ostali lijekovi: Određeni broj ostalih kliničkih studija provodio se s klopidoigrelom i nekim drugim istodobno primjenjivanim lijekovima kako bi se ispitala mogućnost farmakodinamičkih i farmakokinetičkih interakcija. Nisu primijećene klinički značajne farmakodinamičke interakcije pri istodobnoj primjeni klopidoigrela i atenolola, odnosno nifedipina, ili klopidoigrela i ta dva lijeka zajedno. Nadalje, na farmakodinamičku aktivnost klopidoigrela nije značajno utjecala istodobna primjena fenobarbitala ili estrogena.

Farmakokinetika digoksina ili teofilina nije se mijenjala pri istodobnoj primjeni klopidoigrela. Antacidi nisu utjecali na opseg apsorpcije klopidoigrela.

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

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

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

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

Kao i kod drugih oralnih P2Y₁₂ inhibitora, istodobna primjena agonista opioida može potencijalno odgoditi i smanjiti apsorpciju klopidoigrela, pretpostavlja se zbog usporenog želučanog pražnjenja. Klinički značaj je nepoznat. Potrebno je razmotriti primjenu parenteralnog antitrombotičnog lijeka u

bolesnika s akutnim koronarnim sindromom kod kojih se mora istodobno primijeniti morfin ili drugi agonisti opioida.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Sigurnost primjene klopido­grela ispitana je na više od 44 000 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, uključujući više od 12 000 bolesnika koji su lijek primali godinu ili više dana.

Sveukupno su, u studiji CAPRIE, podaci za klopido­grel u dozi od 75 mg/dan bili slični podacima za ASK u dozi od 325 mg/dan, bez obzira na dob, spol ili rasu. Klinički značajne nuspojave opažene u studijama CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT i ACTIVE-A opisane su u daljnjem tekstu. Uz iskustvo iz kliničkih ispitivanja, nuspojave su se prijavljivale i spontano.

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

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

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

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

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

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

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

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prikupljene u kliničkim studijama kao i nuspojave prijavljene spontano, nabrojene su u tablici. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

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

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, Nepoznato*
Poremećaji imunološkog sustava				serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, križno reaktivna preosjetljivost na lijekove iz skupine tienopiridina (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4)*, autoimuni inzulinski sindrom koji može dovesti do teške hipoglikemije, osobito u bolesnika s podtipom HLA DRA4 (češći u japanskoj populaciji)*
Psihijatrijski poremećaji				halucinacije, konfuznost
Poremećaji živčanog sustava		intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi s fatalnim ishodom) glavobolja, parestezija, omaglica		poremećaj okusa, ageuzija
Poremećaji oka		krvarenje u oku (spojnica, unutrašnjost oka, mrežnica)		
Poremećaji uha i labirinta			vertoglavica	
Krvožilni poremećaji	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	epistaksa			krvarenje u dišnome sustavu (hemoptiza, plućno krvarenje), bronhospazam, intersticijski pneumonitis, eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sustava	gastro-intestinalno krvarenje, proljev, bol u trbuhu, dispepsija	ulkus želuca i dvanaesnika, gastritis, povraćanje, mučnina, konstipacija, flatulencija	retroperitonealno krvarenje	gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje s fatalnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis), stomatitis
Poremećaji jetre i žuči				akutno zatajenje jetre, hepatitis, abnormalni nalazi jetrene funkcije

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, Nepoznato*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	modrice	osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, erythema multiforme, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvan lijekom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), eritematozni ili ekfolijativni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			ginekomastija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				mišićnokoštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija		glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu punkcije			vrućica
Pretrage		produljeno vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj trombocita		

* Podaci se odnose na klopido-grel s učestalosti „nepoznato“.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Predoziranje klopido-grelom može izazvati produljenje vremena krvarenja i posljedičnog krvarenja kao komplikacije. Ako se primijeti krvarenje, treba razmotriti primjerenu terapiju. Nije pronađen antidot za farmakološku aktivnost klopido-grela. Ako je hitno potrebno korigirati produljeno vrijeme krvarenja, transfuzija trombocita može smanjiti učinak klopido-grela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

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

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

U analizi podskupina sačinjenih prema stanju (infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, BPA) najveću su korist od liječenja (postignuta statistička značajnost pri p = 0,003) imali bolesnici s bolešću perifernih arterija (BPA), posebno oni koji su u anamnezi imali infarkt miokarda (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2), a manja korist (ne značajno različita od učinka ASK) uočena je u bolesnika s moždanim

udarom (RRR = 7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [p=0,258]). U bolesnika koji su u studiju uključeni samo zbog nedavnog infarkta miokarda, klopido­grel je bio brojčano slabiji, ali se statistički nije razlikovao od ASK (RRR = -4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [p=0,639]). Dodatno, analiza podskupina prema dobi ukazuje da je korist od liječenja klopido­grelom manja u bolesnika iznad 75 godina nego u onih ≤75 godina.

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

Akutni koronarni sindrom

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

Broj bolesnika koji su doživjeli primarni ishod [kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar] bio je 582 (9,3%) u skupini koja je primala klopido­grel i 719 (11,4%) u skupini koja je primala placebo, uz 20%-tno smanjenje relativnog rizika (95% CI od 10% do 28%; p=0,00009) u skupini koja se liječila klopido­grelom (17% smanjenje relativnoga rizika u bolesnika koji su liječeni konzervativno, 29% u bolesnika podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) s ili bez ugradnje stenta i 10% za bolesnike kojima je obavljeno aortokoronarno premoštenje (CABG, engl. Coronary Artery Bypass Graft). Novi su kardiovaskularni događaji (primarni ishod) spriječeni, sa smanjenjem relativnoga rizika od 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2) tijekom studijskih razdoblja od 0 do 1 mjesec, 1 do 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 9 mjeseci, odnosno 9 do 12 mjeseci. Tako se, nakon 3 mjeseca, zabilježena korist liječenja kombinacijom klopido­gre­la + ASK nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i nadalje postojala (vidjeti dio 4.4).

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

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

Rezultati koji su dobiveni u različitim populacijama (primjerice, nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda, niska do visoka razina rizika, šećerna bolest, potreba revaskularizacije, dob, spol itd.) bili su sukladni rezultatima primarne analize. U tzv. post-hoc analizi 2.172 bolesnika (17% ukupne CURE populacije) koji su se podvrgli ugradnji stenta (Stent-CURE), podaci su pokazali da je klopido­grel u usporedbi s placebom, pokazao značajno smanjenje relativnog rizika od 26,2% za koprimaryni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar) kao i značajno smanjenje relativnog rizika od 23,9% za drugi koprimaryni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija). Osim toga, sigurnosni profil klopido­gre­la nije u toj podskupini bolesnika izazvao bilo kakvu zabrinutost. Prema tome, rezultati iz te podskupine su u skladu s cjelokupnim rezultatima ispitivanja.

Zabilježena korist liječenja klopidogrelom bila je neovisna o drugoj akutnoj ili dugotrajnoj kardiovaskularnoj terapiji (kao što su: heparin/heparini male molekularne težine, antagonisti GPIIb/IIIa, lijekovi za snižavanje kolesterola, beta blokatori i ACE inhibitori). Djelotvornost klopidogrela nije ovisila o dozi ASK (75 do 325 mg jedanput dnevno).

Infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI)

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI), sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela procijenjena je u 2 randomizirane, dvostrukoslijepe, placebom kontrolirane studije, CLARITY, prospektivnoj analizi podskupine u ispitivanju CLARITY (CLARITY PCI) i COMMIT.

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

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

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

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

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

Udarana doza klopidogrela od 600 mg u bolesnika s akutnim konorarnim sindromom koji se podvrgavaju PCI-ju

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

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

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

Ovo randomizirano, prospektivno, međunarodno, multicentrično ispitivanje procijenilo je prethodno liječenje udarnom dozom klopidogrela od 600 mg naspram 300 mg u uvjetima hitnog PCI-ja za STEMI. Ispitanici su primali udarnu dozu klopidogrela od 600 mg ($n=103$) ili udarnu dozu klopidogrela od 300 mg ($n=98$) prije PCI-ja, zatim im je propisano 75 mg/dan od dana nakon PCI do jedne godine. Ispitanici koji su primili udarnu dozu klopidogrela od 600 mg imali su značajno smanjenu veličinu infarkta naspram onima koji su primili udarnu dozu klopidogrela od 300 mg. Tromboliza kod infarkta miokarda s protokom stupnja <3 nakon PCI-ja je bila rijetka kod udarne doze klopidogrela od 600 mg (5,8% naspram 16,3%, $p=0,031$), bio je poboljšana LVEF pri otpustu ($52,1\pm 9,5\%$ naspram $48,8\pm 11,3\%$, $p=0,026$) te je bilo manje 30-dnevnih velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (5,8% naspram 15%, $p=0,049$). Nije primijećeno povećanje krvarenja ili komplikacija na mjestu ulaska (sekundarni ishod na 30. dan).

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

Ovo ispitivanje post-hoc analize provedeno je kako bi se procijenilo osigurava li udarna doza klopidogrela od 600 mg bržu i veću inhibiciju aktivacije trombocita. Analiza je ispitala utjecaj udarne doze od 600 mg naspram 300 mg na 30-dnevne kliničke ishode u 3311 ispitanika iz glavnog ispitivanja ($n=1153$; skupina koja je primala udarnu dozu od 300 mg; $n=2158$; skupina koja je primala udarnu dozu od 600 mg) prije kateterizacije srca nakon čega slijedi doza od 75 mg/dan tijekom ≥ 6 mjeseci nakon otpusta. Rezultati su pokazali značajno niže 30-dnevne neprilagođene stope mortaliteta (1,9% naspram 3,1%, $p=0,03$), ponovnog infarkta (1,3% naspram 2,3%, $p=0,02$) i sigurne ili vjerojatne tromboze stenta (1,7% naspram 2,8%, $p=0,04$) s udarnom dozom od 600 mg bez viših stopa krvarenja. Multivariabilnom analizom, udarna doza od 600 mg bila je neovisni prediktor nižih stopa 30-dnevnih velikih štetnih srčanih događaja (HR: 0,72 [95% CI: 0,53–0,98], $p=0,04$). Stopa velikog krvarenja (koja nije povezana s CABG) bila je 6,1% u skupini s udarnom dozom od 600 mg i 9,4% u skupini s udarnom dozom od 300 mg ($p=0,0005$). Stopa manjih krvarenja iznosila je 11,3% u skupini s udarnom dozom od 600 mg i 13,8% u skupini s udarnom dozom od 300 mg ($p=0,03$).

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

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

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

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

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

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

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

Klinička korist koju su u pivotalnim ispitivanjima pokazali potentniji inhibitori P2Y₁₂, tikagrelor i prasugrel, povezana je sa značajnim smanjenjem rekurentnih ishemijskih događaja (uključujući akutnu i subakutnu trombozu stenta, infarkt miokarda i hitnu revaskularizaciju). Iako je korist s obzirom na ishemiju bila konzistentna tijekom prve godine liječenja, veće smanjenje u pogledu ponovne pojave ishemije nakon akutnog koronarnog sindroma uočeno je tijekom prvih dana nakon započinjanja liječenja. Međutim, *post-hoc* analize pokazale su statistički značajno povećanje rizika od krvarenja kod potentnijih inhibitora P2Y₁₂, koji se javlja pretežno tijekom faze održavanja, nakon prvog mjeseca od pojave akutnog koronarnog sindroma. TOPIC i TROPICAL-ACS dizajnirane su da ispituju kako smanjiti događaje krvarenja, a istovremeno zadržati djelotvornost lijeka.

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

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

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

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

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

Ukupno 2610 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s pozitivnim biomarkerima bilo je uključeno u randomizirano, otvoreno ispitivanje nakon uspješne perkutane koronarne intervencije. Bolesnici su bili randomizirani tako da primaju prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-14) (n=1306) ili prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-7) nakon čega su prebačeni na de-eskaliranu terapiju - klopidogetrel u dozi od 75 mg/dan (dan 8-14) (n=1304) u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (<100 mg/dan). Na dan 14 provedeno je ispitivanje funkcije trombocita. Bolesnici koji su primali samo prasugrel nastavili su primati prasugrel još 11,5 mjeseci.

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

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

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

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

CHANCE (engl. *Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*) Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje uključilo je 5170 bolesnika kineskog porijekla s akutnim prolaznim ishemijskim napadajem (vrijednost ABCD2

≥ 4) ili akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS ≤ 3). Bolesnici su u obje skupine primili ASK 1. dan (s dozom u rasponu od 75 do 300 mg, prema odluci liječnika). Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala klopidogetrel i ASK, primili su udarnu dozu klopidogetrela od 300 mg 1. dan, nakon čega je slijedila doza klopidogetrela od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana, i ASK u dozi od 75 mg dnevno od 2. do 21. dana. Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala samo ASK, primili su placebo oblik klopidogetrela od 1. do 90. dana i ASK u dozi od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana.

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

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

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

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

Analiza vremenske raspodjele u ispitivanjima CHANCE and POINT

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

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

Ishodi u ispitivanjima CHANCE i POINT	Broj događaja				
	Uvedeno liječenje	Ukupno	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan
	ASK (n=5035)	458	330	36	21

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

Fibrilacija atrija

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

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

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

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

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

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

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

Broj bolesnika koji su dostigli primarni ishod (vrijeme do prve pojave moždanog udara, infarkta miokarda, ne-CNS sistemske embolije ili smrti od vaskularnog uzroka) bio je 832 (22,1%) u skupini liječenoj klopidogrelom + ASK te 924 (24,4%) u skupini placebo + ASK (relativno smanjenje rizika od 11,1%; 95% CI od 2,4% do 19,1%; $p=0,013$), primarno zbog velikog smanjenja incidencije moždanih udara. Moždani udar doživjelo je 296 (7,8%) bolesnika koji su primali klopidogrel + ASK te 408 (10,8%) bolesnika koji su primali placebo + ASK (relativno smanjenje rizika od 28,4%; 95% CI, 16,8% do 38,3%; $p=0,00001$).

Pedijatrijska populacija

U studiji s postupnim povećanjem doze na 86 novorođenčadi ili dojenčadi u dobi do najviše 24 mjeseca te s rizikom od tromboze (PICOLO), procijenjen je učinak klopidogrela u konsektivnim

dozama od 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg u novorođenčadi i dojenčadi te u dozi od 0,15 mg/kg samo u novorođenčadi. S dozom od 0,2 mg/kg postignut je prosječni postotak inhibicije od 49,3% (5 μ M ADP-om inducirane agregacije trombocita), što je usporedivo s postotkom u odraslih koji uzimaju klopidogetrel u dozi od 75 mg/dnevno.

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

primjene.

Farmakogenetika

CYP2C19 je uključen u formiranje aktivnog metabolita i 2-okso-klopidogrel intermedijarnog metabolita. Farmakokinetika i antitrombocitni učinak aktivnog metabolita klopidogrela, mjereni u *ex vivo* testovima agregacije trombocita, razlikuju se ovisno o genotipu CYP2C19.

CYP2C19*1 alel odgovara potpuno funkcionalnom metabolizmu, dok su CYP2C19*2 i CYP2C19*3 aleli nefunkcionalni. CYP2C19*2 i CYP2C19*3 aleli čine većinu alela sa smanjenom funkcijom u slabih metabolizatora u bijelaca (85%) i Azijata (99%). Ostali aleli povezani sa smanjenim metabolizmom uključuju CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8, ali oni su manje zastupljeni. Bolesnici sa statusom slabih metabolizatora imaju 2 nefunkcionalna alela kako je definirano gore. Učestalost genotipova slabih CYP2C19 metabolizatora prema objavljenim podacima iznosi otprilike 2% za bijelce, 4% za crnce i 14% za Kineze. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

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

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

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

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

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

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

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

Posebne populacije

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Rasa

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Nije bilo dokaza o kancerogenim učincima kad se klopidogrel davao miševima 78 tjedana i štakorima 104 tjedna u dozama do 77 mg/kg dnevno (što predstavlja barem 25 puta veću izloženost nego u ljudi koji primaju kliničku dozu od 75 mg/dan).

Klopidogrel je testiran u mnogim genotoksičnim studijama *in vivo* i *in vitro* i nije pokazao genotoksičnu aktivnost. Klopidogrel nije imao štetnih učinaka na fertilitet muških i ženskih štakora i nije pokazao teratogene učinke na štakorima i kunićima. Kad se davao ženama štakora u vrijeme dojenja, klopidogrel je izazivao neznatno kašnjenje u razvitku mladunčadi. Specifične farmakokinetičke studije provedene s radioaktivno označenim klopidogrelom pokazale su da se izvorna tvar ili njezini metaboliti izlučuju u mlijeko. Stoga, ne može se isključiti izravni (slaba toksičnost) ili neizravni (loš okus) učinak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza

celuloza, mikrokristalična

škrob, prethodno geliran

makrogol 6000

ricinusovo ulje, hidrogenirano

Film ovojnica:

hipromeloza (E464)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

talk

propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 i 100 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC-Al blisterima, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

7 filmom obloženih tableta: EU/1/09/553/001

14 filmom obloženih tableta: EU/1/09/553/002

28 filmom obloženih tableta: EU/1/09/553/003

30 filmom obloženih tableta: EU/1/09/553/004

50 filmom obloženih tableta: EU/1/09/553/005

56 filmom obloženih tableta: EU/1/09/553/006

60 filmom obloženih tableta: EU/1/09/553/007

84 filmom obložene tablete: EU/1/09/553/008

90 filmom obloženih tableta: EU/1/09/553/009

100 filmom obloženih tableta: EU/1/09/553/010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. rujna 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. svibnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.05.2025.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.