

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Plavix® филм-обложени таблети од 75 mg.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 75 mg клопидогрел во форма на клопидогрел хидроген сулфат.

Помошни супстанции со познат ефект: една филм-обложена таблета содржи 3 mg лактоза и 3.3 mg хидрогенизирано рицинусово масло.

Целосната листа на помошни супстанции е дадена во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Розеви, округли, биконвексни таблети изгравирани со "75" на едната страна и "1171" на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Секундарна превенција на атеротромботични настани

Клопидогрелот е наменет за:

- Возрасни пациенти после миокарден инфаркт (од неколку денови до < 35 денови по настанување на инфарктот), исхемичен мозочен удар (од 7 денови до 6 месеци) или докажана периферна артериска болест.
- Возрасни пациенти после акутен коронарен синдром:
 - Акутен коронарен синдром без елевација на ST - сегментот (нестабилна ангина или миокарден инфаркт без Q-бран), вклучително и пациенти кај кои се имплантирани стентови после перкутана коронарна интервенција во комбинација со ацетилсалицилна киселина (ASA).
 - Акутен миокарден инфаркт со елевација на ST-сегментот, во комбинација со ASA, кај пациенти кои подлежат на перкутана коронарна интервенција (вклучително и пациенти кај кои се вградува стент) или кај третираните пациенти, кај кои е потребна тромболитична/фибринолитична терапија.

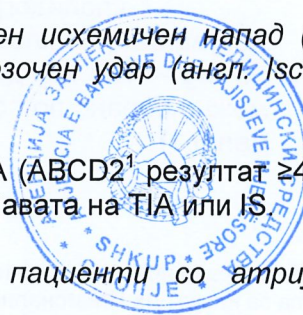
Кај пациенти со умерен до високо ризичен транзиторен исхемичен напад (англ. Transient Ischemic Attack -TIA) или минорен исхемичен мозочен удар (англ. Ischemic Stroke-IS)

Клопидогрел во комбинација со ASA е индициран кај:

- Возрасни пациенти со умерен до високо ризичен TIA (ABCD² резултат ≥ 4) или минорен IS (NIHSS² ≤ 3) во периодот од 24 часа по појавата на TIA или IS.

Превенција на атеротромбоза и тромбемболија кај пациенти со атријална фибрилација

Клопидогрелот во комбинација со ASA се употребува за превенција на атеротромботични и тромбемболични настани, вклучително мозочен удар кај возрасни



Handwritten signature in blue ink.

пациенти со атријална фибрилација и со присутен најмалку еден фактор на ризик за васкуларни оштетувања, а кои не се погодни за терапија со антагонисти на витамин К (ВКА) и кои имаат низок ризик за крварење.

За дополнителни податоци видете дел 5.1.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

• Возрасни и постари лица

Клопидогрел треба да се дава како единечна дневна доза од 75 mg

Кај пациенти кои страдаат од акутен коронарен синдром:

- акутен коронарен синдром без елевација на ST-сегментот (нестабилна ангина или миокарден инфаркт без Q-бран): лекувањето со клопидогрел треба да започне со ударна доза од 300 mg или 600 mg. Ударна доза од 600 mg може да се користи кај пациенти помлади од 75 години, кога се планира да биде изведена перкутана коронарна интервенција (видете дел 4.4). Третманот со клопидогрел потоа треба да се продолжи со доза од 75 mg еднаш на ден (заедно со ацетилсалицилна киселина (ASA) во дози од 75 mg до 325 mg на ден). Поради големиот ризик од крвање со повисоки дози на ASA, се препорачува дозата на ASA да не биде повисока од 100 mg. Оптималното времетраење на третманот сеуште не е официјално утврдено. Според резултатите од клиничките студии се препорачува употреба на лекот до 12 месеци, а максималната корист се забележува во првите 3 месеци (видете дел 5.1).

- Акутен миокарден инфаркт со елевација на ST-сегмент:

- кај пациенти кај кои е потребна тромболитична/фибринолитична терапија, клопидогрелот треба да се даде во единечна дневна доза од 75 mg, започнувајќи со ударна доза од 300 mg, во комбинација со ASA со или без тромболитици. Кај третирани пациенти постари од 75 години лекувањето со клопидогрел треба да се започне без давање на ударна доза. Комбинираната терапија треба да се започне што е можно поскоро од појавата на симптомите и да продолжи најмалку четири недели. Не е испитувана користа од комбинирање на клопидогрел и на ASA помалку од четири недели (видете дел 5.1).

- кога е предвидена перкутана коронарна интервенција (PCI):

- кај пациенти кои подлежат на примарна PCI и кај пациенти кои подлежат на PCI кои повеќе од 24 часа примаат фибринолитична терапија треба да се започне со 600 mg ударна доза на клопидогрел. Кај пациенти од 75 години и постари ударната доза од 600 mg треба да се дава со претпазливост (видете дел 4.4).

- кај пациенти кои подлежат на PCI кои во првите 24 часа примаат фибринолитична терапија треба да се даде ударна доза од 300 mg на клопидогрел.

Лекувањето со клопидогрел треба да продолжи со 75 mg еднаш дневно со ASA 75 mg – 100 mg дневно. Комбинираната терапија треба да се започне што е можно порано по почетокот на симптомите и да продолжи до 12 месеци (видете дел 5.1)

¹ Возраст, крвен притисок, клинички карактеристики, времетраење и дијагноза на дијабетес мелитус

² Скала за инсулт на Националниот Институт за Здравје

Возрасни пациенти со умерен до високо ризичен TIA или минорен IS:

Возрасните пациенти со умерен до високо ризичен TIA (ABCD2 резултат ≥ 4) или минорен IS (NIHSS ≤ 3) треба да примат ударна доза клопидогрел од 300 mg проследено со клопидогрел 75 mg, еднаш на ден и ASA (75 mg -100 mg еднаш на ден). Третманот со клопидогрел и ASA треба да се почне во периодот од 24 часа по појавата на TIA или IS и да се продолжи во текот на 21 ден по што треба да следи антитромбоцитна терапија со едно анти-тромбоцитно средство.

Кај пациентите со атријална фибрилација клопидогрел треба да се аплицира како единечна дневна доза од 75 mg. Во комбинација со клопидогрел треба да се дава ASA (75 mg до 100 mg на ден)(видете дел 5.1).

Во случај на пропуштање на доза од лекот:

-Ако не е поминат период од 12 часа по времето за дозирање: пациентите треба веднаш да ја земат дозата од лекот и да ја земат наредната доза според вообичаениот режим на дозирање;

-Ако се поминати повеќе од 12 часа по времето за дозирање: пациентите треба да ја земат наредната доза од лекот според вообичаениот режим на дозирање и да не земаат двојна доза за да го надокнадат пропустот.

Посебни популации

- Постари лица

Акутен коронарен синдром без елевација на ST - сегментот (нестабилна ангина или миокарден инфаркт без Q-бран):

- кај пациенти помлади од 75 години кога се има намера за перкутана коронарна интервенција може да се предвиди ударна доза од 600 mg (видете дел 4.4)

Акутен миокарден инфаркт со елевација на ST-сегментот:

- кај пациенти кај кои е потребна тромболитична/фибринолитична терапија: кај пациенти над 75 годишна возраст клопидогрелот може да се започне без ударна доза.

Кај пациенти кои подлежат на примарна PCI и кај пациенти кои подложат на PCI кои повеќе од 24 часа примаат фибринолитична терапија:

- кај пациенти од 75 години и постари ударната доза од 600 mg треба да се дава со претпазливост (видете дел 4.4).

- Педијатриски пациенти

Клопидогрел не смее да се применува кај деца поради причини поврзани со ефикасноста (видете дел 5.1).

- Оштетена функција на бубрезите

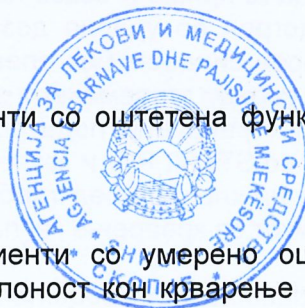
Лимитирани се тераписките искуства кај пациенти со оштетена функција на бубрезите (видете дел 4.4).

- Оштетена функција на црниот дроб

Лимитирани се тераписките искуства кај пациенти со умерено оштетена функција на црниот дроб кои може да имаат склоност кон крварење (видете дел 4.4).

Начин на апликација

Лекот е наменет за перорална употреба. Може да се аплицира со или без храна.



4.3 Контраиндикации

- Пречувствителност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции на лекот (видете листа во делот 2 или дел 6.1).
- Тешко нарушување на функцијата на црниот дроб.
- Активно патолошко крварење, како пептичен улкус или интракранијално крварење.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Крварење и хематолошки нарушувања

Поради ризикот од крвавење и хематолошките несакани реакции, треба да се испита крвната слика и/или да се направат други соодветни испитувања, секогаш кога постојат клинички симптоми на зголемено крварење за време на третманот (видете дел 4.8). Како и со другите антитромботици и клопидогрелот треба да се користи претпазливо кај пациенти кај кои постои ризик за зголемено крварење, после траума, по операција или други патолошки состојби, како и кај пациенти кои земаат ASA, хепарин или инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa рецепторите, нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ) вклучувајќи Cox-2 инхибитори или селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRIs), или CYP2C19 силни индуктори или други медицински продукти кај кои постои ризик за крварење како што е пентоксифилин (видете дел 4.5). Поради зголемен ризик од крварење, кај пациенти со акутен некардиоемболичен исхемичен мозочен удар или TIA, не се препорачува тројна антитромбоцитна терапија (клопидогрел + ASA + дипиридамол) (видете во делот 4.5 или во делот 4.8). Кај пациентите треба внимателно да се следи секој знак на крварење, вклучувајќи и внатрешно крварење, особено во првите недели на третманот и/или по инвазивна срцева интервенција или операција. Поради зголемување на интензитетот на крвавење не се препорачува истовремено давање на клопидогрел и на перорални антикоагулантни лекови (види дел 4.5).

Доколку пациентот се подвргнува на елективна хируршка интервенција, а антитромботичен ефект не е неопходен, лекувањето со клопидогрел треба да се прекине 7 дена пред операцијата. Пред закажување на било каков оперативен зафат или пред почеток на терапија со нов лек пациентите треба да го информираат одговорниот доктор или стоматолог дека примаат клопидогрел. Клопидогрелот го продолжува времето на крварење и треба да се користи внимателно кај пациенти кои имаат лезии склони на крварење (особено гастроинтестинални и интраокуларни).

Пациентите треба да се предупредат дека за време на третманот со клопидогрел (сам или во комбинација со ASA), крварењето може да трае подолго од вообичаено и дека треба да го пријават секое невообичаено крварење (место и времетраење) на лекарот. Клопидогрел во ударна доза од 600 mg не се препорачува кај пациенти со акутен коронарен синдром без елевација на ST-сегментот и кај пациенти на возраст од ≥ 75 години заради зголемениот ризик од крварење кај оваа популациона група.

Поради ограничени податоци од клиничките студии кај пациентите на возраст ≥ 75 години со STEMI PCI и зголемениот ризик од крварење, употребата на ударна доза од 600 mg на клопидогрел треба да се земе во предвид само по индивидуална проценка на ризикот за крварење кај пациентот од страна на лекарот.

Тромбоцитна тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

Има ретки случаи на појава на тромбоцитна тромбоцитопенична пурпура (ТТП) при третманот со клопидогрел, понекогаш и при краткотраен третман со лекот. Се карактеризира со тромбоцитопенија и микроангиопатска хемолитичка анемија асоцирано со невролошки појави, бубрежна дисфункција или треска. ТТП е потенцијално фатална состојба, при која е потребен брз третман, вклучувајќи плазмафереза.

Стектата хемофилија

Пријавени се случаи на стекната хемофилија кај пациенти кои биле на терапија со клопидогрел. Стекнатата хемофилија треба да се земе во дијагностички предвид при секој потврден случај на продолжено активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTT), со или без појава на крварење. Пациентите со потврдена дијагноза за стекната хемофилија треба да ги третира соодветно стручно обучен специјалист и кај овие пациенти третманот со клопидогрел треба да се прекине.

Акутен исхемичен мозочен удар

• Започнување на терапија

о Кај пациенти со акутен минорен мозочен исхемичен удар или умерен до високо ризичен TIA, треба да се започне со двојна антитромбоцитна терапија (клопидогрел и ASA) не подоцна од 24 часа по почетокот на настанот.

о Нема податоци за односот корист-ризик од краткотрајна употреба на двојна антитромбоцитна терапија кај пациенти со акутен минорен мозочен исхемичен удар или умерен до високо ризичен TIA, кои имаат историја на (нетрауматско) интракранијално крварење.

о Кај пациенти со посериозен мозочен исхемичен удар, треба да се започне со монотерапија со клопидогрел само откако ќе изминат 7 дена од IS.

• Пациенти со посериозен мозочен исхемичен удар (NIHSS > 4)

Заради недостаток на податоци, не се препорачува употреба на двојна антитромбоцитна терапија (видете дел 4.1).

• Пациенти со неодамнешен минорен инсулт или умерен до високо ризичен TIA за кои е индицирана или планирана интервенција

Нема податоци кои ја поддржуваат употребата на двојна антитромбоцитна терапија кај пациенти за кои е индицирана каротидна ендартеректомија или интраваскуларна тромбектомија или кај пациенти за кои е планирана тромболиза или антикоагулантна терапија. Во овие ситуации, не се препорачува употреба на двојна антитромбоцитна терапија.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: кај пациентите кои слабо метаболизираат преку CYP2C19 се создава помала количина на активен метаболит при употреба на клопидогрел во препорачаните дози што резултира со намален анти-агрегационен ефект. Достапни се тестови за утврдување на генотипот на CYP2C19.

Клопидогрел се метаболизира до својот активен метаболит делумно преку CYP2C19, и заради тоа употребата на лекови кои ја инхибираат активноста на овој ензим може да резултира со намалена концентрација на активниот метаболит на клопидогрел. Не е позната клиничката релевантност на оваа интеракција. Како мерка на претпазливост се препорачува да се избегнува конкомитантна употреба на лекови кои се јаки или умерени инхибитори на CYP2C19 (видете дел 4.5 за листа на CYP2C19 инхибитори, видете исто така дел 5.2).

Употребата на лекови кои ја индуцираат активноста на CYP2C19 може да доведе до зголемена концентрација на активниот метаболит на клопидогрел и последователно зголемен ризик од крварење. Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува конкомитантна употреба на потентни индуктори на CYP2C19 (видете дел 4.5).

CYP2C8 субстрати

Потребна е внимателна употреба кај пациенти кои се третирани истовремено со клопидогрел и CYP2C8 субстрати (видете дел 4.5).

Вкрстени реакции на преосетливост помеѓу тиенопиридини

Пациентите треба да се испитаат за историја на реакции на преосетливост кон други тиенопиридини (како клопидогрел, тиклопидин, празугрел) бидејќи помеѓу тиенопиридините пријавени се вкрстени реакции на алергија (видете дел 4.8). Тиенопиридините може да доведат до појава на слаби до тешки алергиски реакции како исип, ангиоедем или хематолошки вкрстени реакции како тромбоцитопенија и неутропенија. Пациентите кои во минатото имале реакции на хиперсензитивност по апликација на тиенопиридини може да се изложени на повисок ризик од појава на истите или други реакции на преосетливост по апликација на друг тиенопиридин. Овие пациенти за време на терапијата со клопидогрел треба внимателно да се следат за појава на знаци на преосетливост.

Ренално оштетување

Терапевтското искуство со клопидогрел кај пациенти со бубрежна инсуфициенција е мало, па затоа кај овие пациенти клопидогрелот треба да се користи внимателно (видете дел 4.2).

Хепатално оштетување

Искуството на употреба на лекот кај пациенти со умерена хепатална болест кај кои постои склоност кон крварење е мало, па затоа кај овие пациенти се препорачува внимателна употреба на клопидогрел (видете дел 4.2).

Ексципиенси

Таблетите Plavix содржат лактоза. Пациентите со ретки херeditарни проблеми од типот на нетолеранција на галактоза, целосна дефициенција на лактаза или глюкозно-галактозна малапсорбција не треба да го земаат лекот.

Овој лек содржи хидрогенирано рицинусово масло кое може да предизвика стомачни тегоби и дијареа.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Медицински производи поврзани со појава на ризик од крварење: Постои зголемен ризик за крварење поради потенцијалниот адитивен ефект. Потребна е претпазливост при истовремената употреба на медицински продукти поврзани со ризик од крварење. (видете дел 4.4).

Перорални антикоагуланси: не се препорачува истовремено земање на клопидогрел и на орални антикоагулантни лекови поради ризик од зголемено крварење (видете дел 4.4). Иако клопидогрел во доза од 75 mg/ден не влијае врз фармакокинетиката на S-варфарин ниту врз INR кај пациенти кои се на долготрајна терапија со варфарин, коадминистрацијата на клопидогрел и варфарин го зголемува ризикот од крварење заради независниот ефект кој двата лека го имаат врз хемостазата.

Гликопротеин IIb/IIIa инхибитори: клопидогрелот треба внимателно да се користи кај пациенти кои истовремено користат и гликопротеин IIb/IIIa инхибитори (видете дел 4.4).

Ацетилсалицилна киселина (ASA): ASA не ја модифицира инхибицијата на ADP-индуцираната агрегација на тромбоцитите предизвикана со клопидогрел, од друга страна клопидогрелот го потенцира ефектот на ASA врз колаген-индуцираната агрегација на тромбоцитите. Во секој случај, истовремено администрирање на 500 mg ASA два пати на ден не го потенцира значително продолжувањето на времето на крварење предизвикано со клопидогрел. Можна е фармакодинамска интеракција помеѓу клопидогрел и ацетилсалицилната киселина која резултира во зголемен ризик од крварење. Затоа е потребна претпазливост при истовремена употреба на двата лека (видете дел 4.4). Клопидогрелот и ASA се употребуваат заедно до една година (видете дел 5.1).

Хепарин: во клиничките студии спроведени кај здрави волонтери, немало потреба за промена на дозата на хепарин, ниту пак клопидогрелот го променил ефектот на хепаринот врз коагулацијата на крвта. Кoadминистрирање на хепарин не влијае на инхибирањето на тромбоцитната агрегација индуцирана со клопидогрел. Можна е фармакодинамска интеракција помеѓу клопидогрел и хепарин која резултира во зголемен ризик од крвање. Затоа потребна е претпазливост при истовремена употреба на двата лекови. (видете дел 4.4).

Тромболитици: безбедноста при истовремена администрација на клопидогрел, фибрин или не-фибринови специфични тромболитици и хепарин била испитувана кај пациенти со акутен миокарден инфаркт. Инциденцата на клинички значајни крварења била слична со онаа забележана при истовремена употреба на тромболитици, хепарин и ASA (видете дел 4.8).

НСАИЛ: во клиничка студија спроведена кај здрави доброволци, истовремена употреба на клопидогрел и на напроксен го зголемува ризикот за внатрешно гастроинтестинално крвање. Како и да е, поради недостаток на студии за интеракција со други НСАИЛ, засега е нејасно дали постои зголемен ризик од гастроинтестинално крвање со сите НСАИЛ. Затоа, НСАИЛ вклучително и COX-2 инхибиторите и клопидогрел треба да се употребуваат внимателно (видете дел 4.4).

Селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRIs): SSRIs влијаат врз активацијата на тромбоцитите и го зголемуваат ризикот од крвање; при истовремена апликација на клопидогрел и SSRIs треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост.

Останата истовремена терапија:

Индуктори на CYP2C19

Клопидогрел се метаболизира до својот активен метаболит делумно преку CYP2C19, и заради тоа употребата на лекови кои ја индуцираат активноста на овој ензим може да доведе до зголемена концентрација на активниот метаболит на клопидогрел.

Рифампицин е потентен индуктор на CYP2C19 и доведува до зголемено ниво на активниот метаболит на клопидогрел и на инхибицијата на агрегација на тромбоцитите што може значајно да го зголеми ризикот од крвање. Како мерка на претпазливост, треба да се избегнува истовремена употреба на клопидогрел со силни CYP2C19 индуктори (видете дел 4.4).

Инхибитори на CYP2C19

Клопидогрел се метаболизира до својот активен метаболит делумно преку CYP2C19, и заради тоа употребата на лекови кои ја инхибираат активноста на овој ензим може да резултира со намалена концентрација на активниот метаболит на клопидогрел. Не е позната клиничката релевантност на ваквата интеракција. Како мерка на претпазливост се препорачува да се избегнува истовремена употреба на лекови кои силно или умерено го инхибираат CYP2C19 (видете дел 4.4 и 5.2).

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

Инхибитори на протонската пумпа:

Омепразол аплициран во доза од 80 mg истовремено со клопидогрел или по временска дистанца од 12 часа ја намали експозицијата на активниот метаболит на клопидогрел за 45% (ударна доза) и за 40% (доза на одржување). Ова намалување беше асоцирано со редукција на антиагрегациониот ефект за 39% (ударна доза) и за

21% (доза на одржување). Есомепразол покажува сличен ефект при коадминистрација со клопидогрел.

Пријавени се ограничени податоци од обсервациските и клиничките студии за клиничката примена на овие фармакокинетски (PK)/фармакодинамички (PD) интеракции во однос на големи кардиоваскуларни настани. Заради тоа не се препорачува истовремена употреба на клопидогрел и омепразол или есомепразол (видете дел 4.4).

При коадминистрација со пантопразол или лансопразол регистриран е послаб ефект врз концентрацијата на активниот метаболит. Пантопразол аплициран во доза од 80 mg истовремено со клопидогрел ја намалил плазматската концентрација на активниот метаболит на клопидогрел за 20% (ударна доза) и за 14% (доза на одржување). Ова намалување било асоцирано со редукција на антиагрегациониот ефект за 15% и 11%, соодветно. Овие податоци укажуваат дека клопидогрел може да се аплицира истовремено со пантопразол.

Не постојат докази за интеракција помеѓу лековите кои ја намалуваат киселоста на желудникот, како H₂ блокатори или антациди, со антиагрегационото дејство на клопидогрел.

“Бустирана” (подсилена) анти-ретровирална терапија (Boosted anti-retroviral therapy - ART): HIV пациентите кои примаат “бустирани” анти-ретровирални терапии се високоризични за развој на васкуларни ефекти. Кај ХИВ пациентите кои примале ритонавир- или кобицистат-бустирана антиретровирална терапија забележана е сигнификантно редуцирана инхибиција на тромбоцитите. Иако сеуште не е јасно клиничкото значење на овие откритија, постојат спонтани пријави на ХИВ позитивни пациенти третирани со ритонавир- бустирана антиретровирална терапија кај кои се јавила ре-оклузија по де-опструкцијата или имале тромбемболични настани при апликација на ударните дози на клопидогрел. При истовремена употреба на клопидогрел и ритонавир може да се намали средната инхибиција на тромбоцитите; заради тоа, не се препорачува истовремена употреба на клопидогрел и бустирана анти-ретровирална терапија.

Други медицински производи: Спроведени се бројни клинички испитувања со клопидогрел и истовремено дадени други лекови, со цел да се испита потенцијалот за фармакодинамски и фармакокинетски интеракции. Не биле забележани клинички значајни фармакодинамски интеракции при истовремена употреба на клопидогрел и на атенолол или нифедипин, како и со атенолол и нифедипин заедно во комбинација. Не било забележано значително влијание врз фармакодинамската активност на клопидогрел при истовремена администрација со фенобарбитал или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се менува при истовремена употреба на клопидогрел. Антацидите не влијаат врз степенот на апсорпцијата на клопидогрелот.

Резултатите од CAPRIE студијата покажуваат дека фенитоин и толбутамид кои се метаболизираат преку CYP2C9 може безбедно да се комбинираат со клопидогрел.

CYP2C8 субстрати: Клопидогрел се покажа дека ја зголемува изложеноста на репаглинид кај здрави доброволци. In vitro студиите покажале дека зголемената изложеност на репаглинид е поради инхибиција на CYP2C8 од страна на глукоронидниот метаболит на клопидогрел. Потребна е внимателна употреба поради ризикот од покачени плазма концентрации при истовремена администрација на клопидогрел и лекови кои примарно се метаболизираат преку CYP2C8 метаболизмот (на пример, репаглинид, паклитаксел) (видете дел 4.4).

Освен претходно наведените информации за интеракции со одредени лекови, не се спроведени студии за интеракции меѓу клопидогрел и други истовремено употребувани лекови кај пациенти со атеротромботична болест. Во секој случај, пациентите вклучени во клиничките студии со клопидогрел, истовремено примаат и разни други лекови вклучително диуретици, бета блокатори, АКЕ инхибитори, калциум антагонисти, лекови за намалување на нивото на холестеролот, коронарни вазодилататори,

антидијабетици (вклучително инсулин), антиепилептици и GPIIb/IIIa антагонисти без утврдени клинички значајни несакани интеракции.

Како и со останатите перорални P2Y₁₂ инхибитори, при ко-администрација со опоидни агонисти постои потенцијален ризик од одложена и намалена ресорпција на клопидогрел што најверојатно е асоцирано со забавеното гастрично празнење. Не е позната клиничката значајност на овој ефект. Кај пациентите со акутен коронарен синдром кои имаат потреба да примаат морфин или други опоидни агонисти треба да се размисли за употреба на парентерална антиагрегациона терапија.

Росувастатин: Клопидогрел се покажа дека ја зголемува изложеноста кај пациенти за 2 пати (AUC) и 1.3 пати (C_{max}) по администрација на доза од 300 mg клопидогрел и за 1.4 пати (AUC) без ефект на C_{max} по повторена администрација на доза од 75 mg клопидогрел.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Со оглед на тоа да нема клинички податоци за употреба на лекот при бременост, како мерка на претпазливост не се препорачува употреба на клопидогрел за време на бременост.

Студиите спроведени на животни не покажуваат директни или индиректни штетни ефекти во однос на бременоста, развојот на ембрионот/фетусот, породувањето или постнаталниот развој (видете дел 5.3).

Доење

Не е познато дали клопидогрелот преминува во млекото на мајките кои дојат. Испитувањата изведени кај животни докажале дека клопидогрелот и/или неговите метаболити се излучуваат во млекото. Како мерка на претпазливост, доењето треба да се прекине за време на третманот со Plavix.

Фертилитет

Податоците од анималните студии не укажуваат дека клопидогрел има ефект врз плодноста.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Клопидогрелот нема или има незначително влијание врз способноста да се управува со возило или да се ракува со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Безбедноста на клопидогрел е испитувана кај повеќе од 44,000 пациенти, вклучително и преку 12,000 пациенти третирани 1 година или повеќе. Доза на клопидогрел од 75 mg/ден беше добро поднесувана во споредба со ASA 325 mg/дневно во CAPRIE студијата не земајќи ги во предвид возраста, полот и расата. Во наредниот текст се опишани значајни несакани дејства кои биле забележани во CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A студиите. Покрај во клиничките студии, несаканите дејства се пријавувани и спонтано.

Крварењето е најчесто несакано дејство пријавено во пост-маркетиншките испитувања и главно се забележува во првиот месец од третманот.

Во CAPRIE студијата кај пациентите третирани со клопидогрел или со ASA, вкупната инциденца на секое крварење е 9.3%. Инциденцата на тешки случаи била слична кај пациентите лекувани со клопидогрел и кај пациентите лекувани со ASA.

Во CURE студијата не биле забележани повеќе големи крварења при комбинирање на клопидогрел + ASA во период од 7 дена после by-pass коронарна хируршка интервенција кај пациентите кои ја прекинале терапијата најмалку 5 дена пред хируршката интервенција.

Кај пациентите кои останале на терапија во последните 5 дена пред by-pass интервенцијата, инциденцата на крварења била 9.6% за клопидогрел + ASA наспроти 6.3% за плацебо + ASA.

Во CLARITY студијата регистрирано е зголемување на вкупната инциденца на крварења во групата која примала клопидогрел + ASA наспроти групата која примала плацебо + ASA. Инциденцата на јавување на големо крварење била слична во двете групи. Оваа појава е поконзистентна во различните подгрупи на пациенти (дефинирани во однос на базните карактеристики и типот на фибринолитична терапија и терапија со хепарин).

Во COMMIT студијата инциденцата на јавување на големо нецеребрално крварење или церебрално крварење била пониска и слична помеѓу двете групи.

Во ACTIVE-A студијата инциденцата на јавување на големо крварење била поголема во клопидогрел + ASA наспроти групата која примала плацебо + ASA (6.7% наспроти 4.3%). Поголемите крварења и во двете групи на пациенти претежно биле со екстракранијално потекло (5.3% во клопидогрел + ASA; 3.5% во групата која примала плацебо + ASA) со најголема застапеност на крварења од гастроинтестиналниот систем (3.5% наспроти 1.8%). Регистрирана е поголема инциденца на интракранијално крварење во клопидогрел + ASA групата наспроти плацебо + ASA групата (1.4% наспроти 0.8%, соодветно). Немаше статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на инциденците на крварење со фатален исход (1.1% во клопидогрел + ASA групата наспроти 0.7% во плацебо + ASA групата) и хеморагичен мозочен удар (0.8% и 0.6%, соодветно).

Во TARDIS студијата, пациентите со скорешен исхемичен мозочен удар кои примале интензивна антиромбоцитна терапија со три лекови (ASA + клопидогрел + дипиридабол) имале повеќе крварења и крварења со поголема сериозност во споредба со клопидогрел употребен самостојно или во комбинација со ASA и дипиридабол (вообичаено прилагодени OR 2.54, 95% CI 2.05 – 3.16, $p < 0.0001$).

Табеларен приказ на несаканите реакции

Во следната табела се дадени несаканите реакции кои се забележани за време на клиничките студии или кои се спонтано пријавени. Фреквенцијата на несакани појави се дефинира како: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); повремени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), многу ретки ($< 1/10,000$), непозната фреквенција (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци). Несаканите дејства се претставени според намалувањето на нивниот интензитет.

Систем/Орган	Чести	Повремени	Ретки	Многу ретки Непозната фреквенција*
Нарушувања на крвниот и на лимфниот систем	/	Тромбоцитопенија, леукопенија, еозинофилија	Неутропенија, вклучително и тешка неутропенија	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (видете дел 4.4), апластична анемија, панцитопенија, агранулоцитоза, тешка тромбоцитопенија, стекната хемофилија А, гранулоцитопенија, анемија.
Кардиолошки				Kounis синдром

нарушувања				(вазоспастична алергиска ангина/алергиски миокардијален инфаркт) во контекст на хиперсензитивна реакција кон клопидогрел*
Нарушувања на имунолошкиот систем				Серумска болест, анафилактични реакции, Вкрстена преосетливост со тиенопиридини (вклучително тиклопидин, празугрел)(видете дел 4.4)* Автоимун инсулински синдром кој може да доведе до појава на тешка хипогликемија, особено кај пациенти со HLA DRA4 подтип (почесто се јавува во Јапонската популација на пациенти)*
Психијатриски нарушувања				Халуцинации Конфузија
Нарушувања на нервниот систем		Интракранијално крварење (некои случаи се со фатален завршеток), главоболка, вртоглавица и парестезии.		Пореметување на вкусот, агеziја
Нарушувања на очите		Крварење во очите (конјуктивални, окуларни, ретинални)		
Нарушувања на ушите и лабиринтот			Вртоглавица	
Васкуларни нарушувања	Хематом			Тешки крварења, крварење од оперативна рана, васкулитис, хипотензија
Репираторни, торакални и медиастинални нарушувања	Епистакса			Крварење од респираторниот тракт (хемоптиза, крварење од белите дробови), бронхоспазам, интерстицијална пневмонија, еозинофилна пневмонија
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	Крварење од гастроинтестиналниот тракт, дијареа, болка во абдомен, диспепсија.	Гастричен и дуоденален улкус, гастритис, повраќање, гадење, опстипација, флатуленција	Ретроперитонеално крварење	Гастроинтестинално и ретроперитонеално крварење со фатален исход, панкреатитис, колитис (вклучително улцеративен и лимфоцитен колитис), стоматитис.
Хепато-билијарни нарушувања				Акутна инсуфициенција на црниот дроб, хепатитис, пореметување на функционалните тестови на црниот дроб.
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Модрици	Раш, пруритус, крварење на кожата (пурпура)		Булозен дерматитис (токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-ов синдром, еритема мултиформе), акутна генерализирана егзантематична пустилозна пурпура (АГЕП), ангиоедем, Синдром на преосетливост асоциран со лекот, исип со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолијативен раш,

				уртикарија, егзем, лихен планус.
Нарушувања на репродуктивниот систем и болест на градите			Гинаекомастија	
Нарушувања на мускулоскелетниот систем и сврзното ткиво и коските				Крварење во мускулоскелетниот систем (хемартроза), артритис, артралгија, миалгија.
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		Хематурија		Гломерулонефритис, зголемување на креатинин во крвта.
Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрација	Крварење на местото на администрација			Треска
Нарушувања на лабораториските анализи		Продолжено време на крварење, намален број на неутрофили и тромбоцити		

*несакани дејства на клопидогрел кои се со непозната фреквенција на јавување

Пријавување на суспектните 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 треба да го пријават секое сомнително несакано дејство 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

Предозирање со клопидогрел може да резултира со продолжено време на крварење и последователно на тоа компликации од крварењето. Потребна е соодветна терапија доколку се јават крварења.

Не е откриен антидот на фармаколошката активност на клопидогрелот. Доколку е потребно брзо корегирање на продолженото време на крварење, дејството на клопидогрелот може да се запре со трансфузија на свежи тромбоцити.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: инхибитор на агрегацијата на тромбоцитите искл. хепарин.
ATC код: B01AC-04.

Механизам на дејство

Клопидогрел е пролек. Еден од неговите метаболити е инхибитор на агрегацијата на тромбоцитите. Клопидогрел мора да се метаболизира од страна на ензимите на CYP450 за да се создаде негов активен метаболит кој има анти-агрегационо дејство. Овој активен метаболит селективно го инхибира врзувањето на аденозин дифосфат (ADP) за неговиот рецептор на тромбоцитите (P2Y₁₂), инхибирајќи ја при тоа последователната активација на гликопротеинскиот комплекс GPIIb/IIIa (која е посредувана од ADP) што резултира со инхибиција на агрегацијата на тромбоцитите. Врзувањето на метаболитот е иреверзибилен процес и за изложените тромбоцити тоа е до крајот на нивниот животен век (околу 7-10 дена). Повторно воспоставување на нормалната функција на тромбоцитите се случува по нивното наредно обновување.



Агрегација на тромбоцитите со употреба на агонисти кои не се ADP исто така е оневозможена со блокирање на амплификацијата на активацијата на тромбоцитите од страна на ослободениот ADP.

Бидејќи активниот метаболит се создава преку ензимите на CYP450 од кои некои се полиморфни или подложни на инхибиција од страна на други лекови, инхибицијата на агрегацијата на тромбоцити нема да е иста кај сите пациенти.

Фармакодинамиски ефекти

При повторено давање на терапевтска доза на клопидогрел (75 mg/ден), настапува значителна инхибиција на агрегацијата на тромбоцитите уште во првиот ден; антиагрегациското дејство постепено се зголемува и достигнува стабилни концентрации помеѓу третиот и седмиот ден од почетокот на земање на лекот. Во рамнотежна концентрација на клопидогрелот во плазмата, просечното ниво на инхибицијата забележано со доза од 75 mg на ден е помеѓу 40% и 60%. Откога лекувањето ќе се прекине, генерално после 5 дена од прекинот на третманот се прекинува и неговото дејство врз агрегацијата и врз времето на крварење.

Клиничка ефикасност и безбедност

Безбедноста и ефикасноста на клопидогрел е евалуирана во 7 двојно-слепи клинички студии во кои биле вклучени повеќе од 100.000 пациенти: во CAPRIE студијата биле компарирани клопидогрел и ASA, а во CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT и ACTIVE-A студиите биле компарирани клопидогрел и плацебо, двата лека давани во комбинација со ASA и друга стандардна терапија.

Скоро прележан миокардијален инфаркт (МИ), скорешен удар или утврдена периферна артериска болест

Во CAPRIE студијата биле вклучени 19185 пациенти кај кои атеротромбозата се манифестирала со скорешен миокардијален инфаркт (пред < 35 дена), скорешен исхемичен удар (помеѓу 7 дена и 6 месеци) или утврдена периферна артериска болест (PAD). Пациентите биле со рандомизација поделени во група која примала клопидогрел 75 mg на ден или ASA 325 mg на ден и биле следени 1-3 години. Во подгрупата која имала миокардијален инфаркт, најголем број од пациентите примале ASA во првите неколку дена после акутниот миокардијален инфаркт.

Клопидогрел сигнификантно ја намалил инциденцата на јавување на нови исхемични настани (комбинирана анализа на миокардијален инфаркт, исхемичен удар и васкуларна смрт) во компарација со ASA. Со анализа на податоците е утврдено дека 939 исхемични настани биле забележани во групата која примала клопидогрел, а 1020 настани биле забележани во групата која примала ASA (намалување на релативниот ризик за 8.7%, 95% CI: 0.2-16.4; $p=0.045$) што кореспондира со податокот дека на секои 1000 пациенти третирани во период од 2 години дополнителни 10 пациенти (CI: 0-20) ќе бидат превенирани од исхемичен настан. Анализата на вкупниот морталитет била секундарна точка за анализа и во однос на овој параметар не биле забележани разлики помеѓу клопидогрел (5.8%) и ASA (6.0%).

Анализа на подгрупите кои имале една од претходно наведените состојби (миокардијален инфаркт, исхемичен удар или PAD) покажала дека најголема корист од терапијата со клопидогрел имала групата со PAD (постигната статистичка сигнификантност на ниво на $p=0.003$) и тоа посебно кај пациентите кои имале претходна историја на миокардијален инфаркт намалување на релативниот ризик за 23.7%; CI: 8.9-36.2), а послаби резултати (нема сигнификантни разлики во однос на ASA) биле забележани во групата која имала удар (намалување на релативниот ризик за 7.3%, CI: -5.7-18.7 и $p=0.258$). Кај пациенти кои биле вклучени поради скоро прележан миокардијален инфаркт, клопидогрел покажал статистички неситнификантно послаби резултати од ASA (намалување на релативниот ризик за -4.0%; CI: -22.5 до 11.7 и $p=0.639$). Дополнително, анализата на подгрупите покажала дека користта од

примената на клопидогрел кај пациенти постари од 75 години е помала од колку кај пациенти помлади од 75 години.

Поради тоа што CAPRIE студијата нема моќ за анализа на поделните подгрупи, не е јасно дали забележаните разлики во однос на намалувањето на релативниот ризик се реални или претставуваат само шанса.

Акутен коронарен синдром

Во CURE студијата биле вклучени 12562 пациенти со акутен коронарен синдром без елевација на ST сегментот (нестабилна ангина или миокардијален инфаркт без Q-бран) кои во последните 24 часа имале нова епизода на болка во градите или симптоми поврзани со исхемија. Пациентите имале ЕКГ промени компатибилни со нова исхемија или зголемени кардијални ензими или ниво на тропонин I или T најмалку два пати повисоко од нормалното. Пациентите со рандомизација биле поделени во група која прима клопидогрел (300 mg ударна доза после која следи 75 mg на ден, N=6259) или плацебо (N=6303), двата давани во комбинација со ASA (75-325 mg еднаш на ден) и друга стандардна терапија. Пациентите биле третирани 1 година. Во CURE студијата, 823 пациенти (6.6%) примале истовремено терапија со антагонисти на рецепторите GPIIb/IIIa. Хепарин бил администриран кај повеќе од 90% од пациентите и инциденцата на јавување на крварење што се јавува при давање на клопидогрел и плацебо не била сигнификантно афектирана од истовремената терапија со хепарин.

Бројот на пациенти кои доживеале кардиоваскуларна смрт, миокардијален инфаркт или удар (примарна точка на анализа) бил 582 (9.3%) во групата третирана со клопидогрел и 719 (11.4%) во групата со плацебо. Било забележано намалување на релативниот ризик за 20% (95% CI од 10%-28%, $p=0.00009$) во групата третирана со клопидогрел (17% намалување на релативниот ризик кај пациентите третирани конзервативно, 29% кај пациентите подвргнати на PTCA со или без стент и 10% кај пациентите подвргнати на CABG). Превенцијата на нови кардиоваскуларни инциденти (примарна точка за анализа) била постигната со намалување на релативниот ризик за 22% (CI: од 8.6-33.4), 32% (CI: од 12.8-46.4), 4% (CI: од -26.9 до 26.7), 6% (CI: од -33.5 до 34.3) и 14% (CI: од -31.6 до 44.2) после период на терапија со времетраење од 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месеци. Може да се забележи дека после 3 месеци терапија не се констатира зголемување на користа од терапијата со клопидогрел + ASA, додека ризикот од хеморагија останува (видете дел 4.4).

Употребата на клопидогрел во CURE студијата била поврзана со намалување на потребата од тромболитична терапија (намалување на релативниот ризик за 43.3%, CI од 24.3% до 57.5%) и со инхибиторите на GPIIb/IIIa (намалување на релативниот ризик за 18.2%, CI од 6.5% до 28.3%).

Бројот на пациенти кои доживеале некој од настаните од примарната точка (кардиоваскуларна смрт, миокардијален инфаркт, удар или рефракторна исхемија) бил 1035 (16.5%) во групата третирана со клопидогрел и 1187 (18.8%) во групата третирана со плацебо. Има 14% намалување на релативниот ризик (95% CI од 6% до 21%, $p=0.0005$) во групата третирана со клопидогрел. Оваа корист се забележува и во однос на статистички сигнификантното намалување на инциденцата на миокардијален инфаркт: 287 (4.6%) во групата третирана со клопидогрел и 363 (5.8%) во групата третирана со плацебо. Не биле забележани разлики во однос на рехоспитализацијата поради нестабилна ангина.

Резултатите добиени во популација со различни карактеристики (пример: нестабилна ангина, инфаркт на миокард без Q-бран, дијабетес, потреба од реваскуларизација, возраст, пол и друго) биле соодветни на резултатите од примарната анализа. Особено пост-хок анализата на 2172 пациенти (17% од вкупниот број на пациенти вклучени во CURE студијата) кои биле подвргнати на ставање на стент (стент-CURE) покажала дека клопидогрел во однос на плацебо дава сигнификантно намалување на релативниот ризик за 26.2% во однос на примарните точки на анализа (кардиоваскуларна смрт, миокардијален инфаркт, удар) и сигнификантно намалување

на релативниот ризик од 23.9% во однос на секундарните точки на анализа (кардиоваскуларна смрт, миокардијален инфаркт, удар или рефракторна исхемија). Исто така и безбедносниот профил на клопидогрел во оваа подгрупа на пациенти не покажал ништо што би предизвикало загриженост. Овие резултати се во согласност со резултати од други испитувања.

Користа забележана од клопидогрел била независна од другата акутна или долготрајна кардиоваскуларна терапија (како хепарин, нискомолекуларни хепарини, GPIIb/IIIa антагонисти, лекови за намалување на липидите, бета-блокатори и инхибитори на АКЕ). Ефикасноста на клопидогрел била независна и од дозата на ASA (75-325 mg, еднаш на ден).

Миокарден инфаркт со елевација на ST-сегментот

Кај пациенти со миокардијален инфаркт кои имаат акутна елевација на ST сегментот (STEMI), безбедноста и ефикасноста на клопидогрел била испитана во 2 рандомизирани, плацебо-контролирани, дупло-слепи клинички студии, CLARITY; проспективна анализа на подгрупата на CLARITY (CLARITY PCI) и COMMIT.

Во CLARITY студијата биле вклучени 3491 пациент во првите 12 часа од миокардијалниот инфаркт со ST елевација и кои биле планирани за тромболитична терапија. Пациентите примале клопидогрел (300 mg ударна доза и потоа 75 mg на ден, n=1752) или плацебо (n=1739), двата во комбинација со ASA (150 до 325 mg како ударна доза, а потоа 75 до 162 mg на ден), фибринолитична терапија и ако одговара хепарин. Пациентите биле следени 30 дена. Примарна точка било добивањето на одговор на запушената артерија поврзана со инфарктот и тоа забележано на ангиограмот направен пред отпуштањето од болница или смрт поради миокардијален инфаркт пред коронарографијата. Кај пациенти кај кои не била направена ангиографија, примарна точка била смрт или повторен миокардијален инфаркт до осмиот ден или до отпуштањето од болница. Популацијата пациенти ја сочинувале 19.7% жени и 29.2% пациенти постари од 65 години. Вкупно 99.7% пациенти примале фибринолитици (фибрин специфични 68.7%, фибрин неспецифични 31.1%), 89.5% хепарин, 78.7% бета-блокатори, 54.7% инхибитори на АКЕ и 63% статини).

Петнаесет проценти (15%) од пациентите во групата со клопидогрел и 21.7% од пациентите во групата со плацебо во однос на примарната точка на анализа покажале 6.7% и 36% намалување (95% CI: 24, 47%, $p < 0.001$) во полза на клопидогрел и тоа воглавно на редукција на оклузијата на артеријата поврзана со инфарктот. Оваа корист била забележана во сите подгрупи пациенти во однос на возраст, пол, локација на инфарктот и тип на фибринолитична терапија, или хепарин.

CLARITY PCI анализата на подгрупата вклучила 1 863 STEMI пациенти на PCI. Пациентите што примале 300 mg ударна доза на клопидогрел (n=933) имале значително намалување на инциденцата на кардиоваскуларна смрт, миокардијален инфаркт или удар по PCI споредено со оние кои примале плацебо (n=930) (3.6% со клопидогрел пред третманот во однос на 6.2% со плацебо OR: 0.54; 95% CI: 0.35-0.85; $p=0.008$). Пациентите кои примиле ударна доза од 300 mg на клопидогрел имале значително намалување на инциденцата на кардиоваскуларна смрт, миокардијален инфаркт или удар 30 дена по PCI во споредба со оние кои примале плацебо (7.5% со клопидогрел пред третманот во однос на 12.0% со плацебо, OR: 0.59; 95% CI: 0.43-0.81; $p=0.001$).

Сепак, оваа композитна крајна точка кога била процената во целокупната популација на CLARITY студијата не била статистички значајна како секундарна крајна точка. Не била забележана значителна разлика во стапката на поголемо или помало крварење помеѓу двата третмани (2.0% со клопидогрел пред третманот во однос на 1.9% со плацебо $p > 0.99$). Наодите на оваа анализа ја поддржуваат раната употреба на ударна

доза на клопидогрел кај STEMI и стратегијата на рутинско третирање со клопидогрел пред третманот на пациентите на PCI.

Во 2 x 2 факторијалната COMMIT студија биле вклучени 45852 пациенти кои во последните 24 часа имале почеток на симптомите на миокардијален инфаркт поддржано со ЕКГ пореметување (пример: елевација на ST сегментот, депресија на ST сегментот или блок на лева гранка). Пациентите примале клопидогрел (75 mg на ден, n=22961) или плацебо (n=22891) во комбинација со ASA (162 mg на ден) во период од 28 дена или до отпуштањето од болница. Примарна точка за анализа била смрт поради било која причина и прво добивање на реинфаркт, удар или смрт. Во популацијата пациенти имало 27.8% жени, 58.4% пациенти постари од 60 години (26% постари од 70 години) и 54.5% пациенти кои примале фибринолитичи.

Клопидогрел сигнификантно го намалил релативниот ризик од смрт поради било која причина за 7% ($p=0.029$) и релативниот ризик од комбинацијата на ре-инфаркт, удар или смрт за 9% ($p=0.002$), покажувајќи апсолутна редукција за 0.5% и 0.9%. Оваа корист била забележана во сите подгрупи пациенти во однос на возраст, пол, со или без фибринолитична терапија и била опсервирана порано од 24 часа.

Клопидогрел 600 mg ударна доза кај пациенти со акутен коронарен синдром под PCI

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

Оваа рандомизирана факторијална студија вклучила 25 086 индивидуи со акутен коронарен синдром (ACS) наменети за рана PCI. Пациентите по случаен избор биле распоредени било во групата со дупла доза (600 mg на денот 1, потоа 150 mg во деновите 2-7, потоа 75 mg дневно) во однос на групата со стандардна доза (300 mg на ден и потоа 75 mg дневно) клопидогрел, и висока доза (300-325 mg дневно) во однос на ниска доза (75-100 mg дневно) на ASA. Од вклучените 24 835 со ACS биле на коронарна ангиографија, а 17 263 биле на PCI. Помеѓу 17 263 пациенти кои биле на PCI, во споредба со стандардната доза, со дуплата доза на клопидогрел била намалена стапката на примарната крајна точка (3.9% наспроти 4.5% прилагодени $HR=0.86$, 95% CI 0.74-0.99, $p=0.039$) и значително намалена тромбоза на стент (1.6% наспроти 2.3% $HR:0.68$; 95% CI: 0.55-0.85; $p=0.001$). Големо крварење било почесто со дуплата доза отколку со стандардната доза на клопидогрел (1.6% наспроти 1.1%, $HR=1.41$, 95% CI 1.09-1.83, $p=0.009$). Во ова испитување, ударната доза од 600 mg на клопидогрел покажала конзистентна ефикасност кај пациентите ≥ 75 годишна возраст и кај пациентите < 75 годишна возраст.

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

Оваа рандомизирана, проспективна, интернационална, мултицентрична студија го евалуирала пред-третманот со 600 mg наспроти 300 mg ударна доза на клопидогрел во услови на ургентна PCI за STEMI. Пациентите добиле ударна доза на клопидогрел 600 mg (n=103) или ударна доза на клопидогрел од 300 mg (n=98) пред PCI, потоа биле препишани 75 mg/ден од денот по PCI интервенцијата до 1 година. Пациентите кои примале ударна доза од 600 mg на клопидогрел имале значително намалување на големината на инфарктот во споредба со оние кои примале ударна доза од 300 mg. Помалку фреквентна тромболиза имало кај MI степен на проток < 3 по PCI кај ударна доза од 600 mg (5.8% наспроти 16.3% $p=0.031$), подобрена LVEF при отпуштање ($52.1 \pm 9.5\%$ наспроти $48.8 \pm 11.3\%$, $p=0.026$), а имало и помалку 30-дневни големи несакани кардиолошки настани (5.8% наспроти 15%, $p=0.049$). Не било забележано крварење или компликации на влезното место (секундарна крајна точка на 30-от ден)

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

Оваа аналитичка студија била спроведена за да се евалуира дали ударната доза од 600 mg на клопидогрел обезбедува побрза и подобра инхибиција на активацијата на крвните плочки. Оваа анализа го испитала влијанието на ударната доза од 600 mg во споредба со 300 mg на 30-дневните клинички исходи кај 3 311 пациенти од главното испитување (n=1 153: групата со ударна доза од 300 mg; n=2 158; групата со ударна доза од 600 mg) пред срцева катетиризација проследено со доза од 75 mg/ден доза ≥ 6 месеци по отпуштање. Резултатите покажале значително помала 30-дневна неприлагодена стапка на смртност (1.9% наспроти 3.1%, $p=0.03$), реинфаркт (1.3% наспроти 2.3%, $p=0.02$), и дефинитивна или веројатна тромбоза на стент (1.7% наспроти 2.8%, $p=0.04$) со ударна доза од 600 mg без поголема стапка на крварење. Преку мултиваријабилна анализа, ударната доза од 600 mg била независен предиктор за ниски стапки на 30-дневни големи несакани кардијални настани (HR: 0.72 [95% CI: 0.53–0.98], $p=0.04$). Поголема стапка на крварење (не-CABG поврзано) било 6.1% кај групата со ударна доза од 600 mg и 9.4% кај групата со 300 mg ударна доза ($p=0.0005$). Помала стапка на крварење била 11.3% кај групата со ударна доза од 600 mg и 13.8% кај групата со 300 mg ударна доза ($p=0.03$).

Долгорочен третман (12 месеци) со клопидогрел кај STEMI пациенти после PCI

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

Оваа рандомизирана, двојно-слепа, плацебо контролирана студија била спроведена во Соединетите Држави и Канада за да се евалуира долгорочната корист (12 месеци) на третманот со клопидогрел по PCI. 2 116 пациенти биле распределени по случаен избор да примаат ударна доза на клопидогрел од 300 mg (n=1 053) или плацебо (n=1 063), 3 до 24 часа пред PCI. Сите пациенти исто така добивале 325 mg на аспирин. Потоа, сите пациенти примале клопидогрел 75 mg/ден до 28-иот ден во двете групи. Од 29-иот ден до 12 месеци, пациентите во групата на клопидогрел примале 75 mg/ден клопидогрел, а контролната група примала плацебо. Двете групи примале ASA во текот на студијата (81 до 325 mg/ден). Првата година, било забележано значително намалување во комбинираниот ризик на смрт, миокарден инфаркт или удар со клопидогрел (26.9% релативно намалување, 95% CI: 3.9%-44.4%; $p=0.02$; апсолутно намалување 3%) во споредба со плацебо. Во првата година, не било забележано значително зголемување на стапката на големо крварење (8.8% со клопидогрел наспроти 6.7% со плацебо, $p=0.07$) или мало крварење (5.3% со клопидогрел наспроти 5.6% со плацебо, $p=0.84$). Главниот наод од оваа студија е дека продолжувањето со клопидогрел и ASA за најмалку од 1 година доведува до статистички и клинички значително намалување на големите тромботични настани.

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

Оваа проспективна, отворена, рандомизирана студија била спроведена во Кореа за да се евалуира дали 6-месечната двојна антитромбоцитна терапија (DAPT) би била неинфериорна по 12 месеци двојна антитромбоцитна терапија (DAPT) по имплантација на стент кој ослободува лек. Студијата вклучила 1 443 пациенти кои биле имплантирани кои биле рандомизирани да примаат 6-месечна DAPT (ASA 100-200 mg/ден плус клопидогрел 75 mg/ден за 6 месеци и потоа само ASA до 12 месеци) или 12 месеци DAPT (ASA 100-200 mg плус клопидогрел 75 mg/ден за 12 месеци). Не била забележана значителна разлика во инциденцата на затајување на целниот крвен сад (составено од кардијална смрт, инфаркт на миокардот или реваскуларизација на целниот сад) кое било примарна крајна точка помеѓу 6 и 12-месечните групи DAPT групи (HR: 1.14; 95% CI: 0.70 1.86; $p=0.60$). Исто така студијата покажала дека нема значителна разлика во безбедноста на крајната точка (составена од смрт, инфаркт на миокард, удар, тромбоза на стент или TIMI големи крварења) помеѓу 6 и 12 месечните DAPT групи (HR: 1.15; 95% CI: 0.64-2.06; $p=0.64$). Главниот наод на оваа студија бил дека 6-месечната двојна антитромбоцитната терапија била не-инфериорна во однос на

12-месечната двојна антитромбоцитна терапија во однос на ризикот од затајување на крвниот сад.

Де-ескалација на инхибиторот на P2Y₁₂ (премин од помокен на послаб инхибитор на P2Y₁₂) кај пациенти со акутен коронарен синдром (АКС)

Преминувањето од попотентен инхибитор на рецепторите на P2Y₁₂ на клопидогрел во комбинација со ацетилсалицилна киселина по акутна фаза на АКС било испитано во две рандомизирани студии спонзорирани од страна на испитувачот (англ. investigator-sponsored studies-ISS) TOPIC и TROPICAL-ACS, со податоци за клиничкиот исход на студиите.

Клиничката корист која за време на пивоталните испитувања ја манифестирале помоќните инхибитори на P2Y₁₂, тикагрелор и прасугрел е поврзана со сигнификантна редукција на рекурентните исхемиски настани (вклучително акутна и субакутна тромбоза на стентот, инфаркт на миокардот и итна реваскуларизација). Иако користа од терапијата во однос на исхемијата била конзистентна во текот на целата година, поголема редукција во рекурентноста на исхемијата по ACS била регистрирана во првите денови по почеток со третманот.

Меѓутоа, пост-хок анализите покажале статистички значаен пораст на ризикот од крварење при употреба на помоќните инхибитори на P2Y₁₂ и тоа воглавно за време на фазата на одржување првиот месец по појава на ACS.

Студиите TOPIC и TROPICAL-ACS биле дизајнирани за да се испита како да се намалат настаните асоцирани со крварењето а истовремено да се запази ефикасноста на лекот.

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

Во оваа рандомизирана, отворена студија биле вклучени пациенти со ACS на кои им била потребна перкутана коронарна интервенција-PCI. Пациентите кои биле на терапија со ацетилсалицилна киселина и моќен блокатор на P2Y₁₂ и кои немале појава на штетни ефекти во текот на еден месец биле рандомизирани да примаат фиксна доза ацетилсалицилна киселина и клопидогрел (де-ескалирана двојна анти-тромбоцитна терапија-англ. Dual Antiplatelet Therapy, DAPT) или да продолжат со актуелниот режим на терапија (непроменет DAPT).

Вкупно биле испитани 645 од 646 пациенти со инфаркт на миокардот со елевација на ST сегментот (STEMI) или со инфаркт на миокардот без елевација на ST сегментот (NSTEMI) или нестабилна ангина (намален DAPT (n=322); непроменет DAPT (n=323)). По првата година било спроведено следење кај 316 пациенти (98,1%) во групата со де-ескалиран DAPT и кај 318 (98,5%) пациенти во групата со непроменет DAPT. Просечно времетраење на периодот на следење било 359 дена. Карактеристиките на испитуваните кохорти биле слични во двете групи.

Примарниот исход кој опфаќал кардиоваскуларна смрт, инсулт, потреба од ургентна реваскуларизација и BARC (англ. Bleeding Academic Research Consortium) степен на крварење ≥ 2 во првата година по ACS се јавил кај 43 пациенти (13,4%) во групата која примала де-ескалиран DAPT и кај 85 пациенти (26,3%) во групата со непроменет DAPT ($p < 0,01$). Оваа статистички сигнификантна разлика воглавно е поврзана со помалиот број на настани со крварење без пријавена разлика во системските параметри на исходот ($p=0,36$), додека пак BARC степен на крварење ≥ 2 поретко бил забележан во групата со де-ескалиран DAPT (4,0%) споредено со 14,9% во групата која примала непроменет DAPT ($p < 0,01$). Хеморагиски настани дефинирани како сите степени на BARC биле регистрирани кај 30 пациенти (9,3%) во групата која примала де-ескалиран DAPT и кај 76 пациенти (23,5%) во групата со непроменет ($p < 0,01$).

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

Во оваа рандомизирана, отворена студија биле вклучени вкупно 2 610 пациенти со ACS со позитивни биомаркери по успешна перкутана коронарна интервенција.

Пациентите биле рандомизирани да примаат празугрел во доза од 5 или 10 mg/ден (ден 0-14) (n=1306) или празугрел во доза од 5 или 10 mg/ден (ден 0-7) по што биле префрлени на де-ескалирана терапија-клопидогрел во доза 75 mg/ден (ден 8-14) (n=1304) во комбинација со ацетилсалицилна киселина (< 100 mg/ден). На ден 14 било извршено испитување на функцијата на тромбоцитите. Пациентите кои примале само празугрел продолжиле со оваа терапија уште 11.5 месеци.

Кај пациентите на де-ескалираната терапија биле изведени испитувања на висока реактивност на тромбоцитите (англ. High Platelet Reactivity, HPR). Ако HPR била ≥ 46 единици, пациентите биле враќани на уште 11.5 месеци терапија со празугрел во доза од 5 или 10 mg/ден; ако HPR била < 46 единици пациентите продолжиле уште 11.5 месеци да примаат клопидогрел во доза од 75 mg/ден. Ова значи дека во групата на де-ескалација водена врз основа на вредностите на HPR, пациентите примале или празугрел (40%) или клопидогрел (60%). Сите пациенти продолжиле да примаат ацетилсалицилна киселина и биле следени во временски период од една година.

Во оваа студија бил остварен примарниот параметар на исходот (комбинирана инциденца на кардиоваскуларна смрт, миокардијален инфаркт, инсулт и BARC степен на крварење ≥ 2 во 12 месеци) и била утврдена неинфериорност.

Настан бил пријавен кај 95 пациенти (7%) во групата со водена де-ескалација и кај 118 пациенти (9%) во контролната група (p на неинфериорност=0,0004). Водената де-ескалација не резултирала со зголемување на комбинираниот ризик од исхемиски настани (2,5 % во групата со водена де-ескалација во однос на 3,2% во контролната група; p на неинфериорност=0,0115), ниту во клучната секундарна мерка на исходот - BARC степен на крварење ≥ 2 ((5%) во групата со водена де-ескалација во однос на 6% во контролната група (p=0,23)). Кумулативната инциденца на сите настани на крварење (BARC степен на крварење од 1 до 5) била 9% (114 настани) во групата со водена де-ескалација во однос на 11% (137 настани) во контролната група (p=0,14).

Двојна антитромбоцитна терапија (DAPT) кај пациенти со акутен минорен IS или умерено до високо-ризичен TIA

Клиничката безбедност и ефикасност од употребата на DAPT со комбинација од клопидогрел и ASA како третман за превенција на мозочен удар по акутен минорен IS или умерено до високо-ризичен TIA била проценета во две рандомизирани студии финансирани од истражувачите (ISS) – CHANCE и POINT.

CHANCE (Клопидогрел кај високо-ризични пациенти со акутни неонеспособувачки цереброваскуларни настани)

Во ова рандомизирано, двојно-слепо, мултицентрично, плацебо-контролирано клиничко испитување биле вклучени 5.170 кинески пациенти со акутен TIA (резултат ABCD2 ≥ 4) или акутен минорен мозочен удар (NIHSS ≤ 3). Пациентите од обете групи добиле ASA на Ден 1 (во доза од 75 до 300 mg според одлуката на одговорниот доктор). Пациентите кои биле рандомизирани во клопидогрел- ASA групата, добиле ударна доза од 300 mg клопидогрел на Ден 1, проследено со дневна доза од 75 mg клопидогрел од Ден 2 до Ден 90 и ASA во доза од 75 mg/ден на ден од Ден 2 до Ден 21. Пациентите рандомизирани во ASA групата, примале плацебо верзија на клопидогрел од Ден 1 до Ден 90 и ASA во доза од 75 mg/ден на ден од Ден 2 до Ден 21. Пациентите по случаен избор распоредени во групата ASA добија плацебо верзија на клопидогрел од 1 до 90 дена и ASA во доза од 75 mg на ден на 2 до 90 дена.

Примарен параметар на ефикасност бил секој нов мозочен удар (исхемичен и хеморагичен) во првите 90 дена по акутниот минорен IS или високо-ризичниот TIA. Ова било регистрирано кај 212 пациенти (8,2%) во клопидогрел- ASA групата споредено со со 303 пациенти (11,7%) во ASA групата (индекс на ризик [HR], 0,68; 95% интервал на

доверба [CI], 0,57 до 0,81; $P < 0,001$). IS се јавил кај 204 пациенти (7,9%) во клопидогрел- ASA групата во споредба со 295 (11,4%) во ASA групата (HR, 0,67; 95% CI, 0,56-0,81; $P < 0,001$). Хеморагичен мозочен удар бил пријавен кај 8 пациенти во секој од двата протоколи (по 0,3% во секоја група). Умерено или тешка хеморагија се јавила кај седум пациенти (0,3%) во клопидогрел- ASA групата и кај осум (0,3%) во ASA групата ($P = 0,73$). Стапката на кој било кој хеморагичен настан била 2,3% во клопидогрел- ASA групата споредено со 1,6% во ASA групата (HR, 1,41; 95% CI, 0,95-2,10; $P = 0,09$).

POINT (инхибиција на тромбоцити кај пациенти со нов TIA и минорен мозочен удар)

Во ова рандомизирано, двојно-слепо, мултицентрично, плацебо-контролирано клиничко испитување биле вклучени 4,881 меѓународни пациенти со акутен TIA (ABCD2 резултат ≥ 4) или минорен инсулт (NIHSS ≤ 3). Сите пациенти од двете групи примале ASA од Ден 1 до Ден 90 во отворениот дел од студијата (50-325 mg според одлуката на одговорниот доктор). Пациентите кои биле рандомизирани во клопидогрел групата, добиле ударна доза од 600 mg клопидогрел на Ден 1, проследено со дневна доза од 75 mg клопидогрел од Ден 2 до Ден 90. Пациентите рандомизирани во плацебо групата, примале плацебо верзија на клопидогрел од Ден 1 до Ден 90.

Примарниот параметар на ефикасност опфаќал 4 големи исхемични настани (исхемичен удар, миокардијален инфаркт или смрт од исхемичен васкуларен настан) на Ден 90. Ова било регистрирано кај 121 пациент (5,0%) од клопидогрел- ASA групата споредено со 160 пациенти (6,5%) од ASA групата (HR, 0,75; 95% CI, 0,59-0,95; $P = 0,02$). Секундарниот исход на мозочен удар се јавил кај 112 пациенти (4,6%) кои примале клопидогрел плус ASA во споредба со 155 пациенти (6,3%) кои примале монотерапија со ASA (HR, 0,72; 95% CI, 0,56-0,92; $P = 0,01$). Примарниот параметар на безбедност на сериозно крварење бил пријавен кај 23 од 2.432 пациенти (0,9%) кои примале клопидогрел плус ASA и кај 10 од 2.449 пациенти (0,4%) кои примале само ASA (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 до 4,87; $P = 0,02$). Помала хеморагија била пријавена кај 40 пациенти (1,6%) кои примале клопидогрел плус ASA и кај 13 (0,5%) примале само ASA (HR, 3,12; 95% CI, 1,67-5,83; $P < 0,001$).

CHANCE и POINT анализа на временската крива

Не бил утврден клинички бенефит од продолжување со DAPT по период од 21 ден. анализата на временската дистрибуција на сериозните исхемиски настани и сериозна хеморагија според дадената терапија била изведена со цел да се оцени ефектот од краткотрајна примена на DAPT.

Табела-1 Временска дистрибуција на сериозните исхемиски настани и сериозна хеморагија според дадената терапија во CHANCE и POINT студиите

Исходи во CHANCE и POINT	Терапија	Бр. на настани			
		Вкупно	1 ^{ва} недела	2 ^{ра} недела	3 ^{та} недела
Сериозни исхемични настани	ASA (n=5,035)	458	330	36	21
	CLP+ASA(n=5,016)	328	217	30	14
	Разлика	130	113	6	7
Сериозно крварење	ASA (n=5,035)	18	4	2	1
	CLP+ASA(n=5,016)	30	10	4	2
	разлика	-12	-6	-2	-1

Атријална фибрилација

Во ACTIVE-W и ACTIVE-A студиите (две одделни студии во рамките на ACTIVE програмот беа вклучени пациенти со атријална фибрилација (AF) со присутен најмалку еден фактор на ризик за појава на васкуларни оштетувања. Според инклузионите критериуми во студијата ACTIVE-W беа вклучени пациенти кои се кандидати за терапија со антагонисти на витамин К (ВКА), како на пример варфарин. ACTIVE-A студијата ги опфати пациентите кои не примале терапија со ВКА, односно пациенти кои се непогодни за оваа терапија или кои одбиле да ја примат лекот.

Во ACTIVE-W беше докажано дека антикоагулантниот третман со антагонисти на витамин К е поефикасен од комбинираната терапија со клопидогрел + ASA.

Во мултицентричната, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија ACTIVE-A (n=7554) беше споредена ефикасноста на клопидогрел 75 mg/ден + ASA (n=3772) во однос на плацебо+ ASA (n=3782). Препорачана доза од ASA беше 75 mg-100 mg /ден. Пациентите ја примаша терапијата 5 години.

Пациенти рандомизирани во ACTIVE програмот беа оние со утврдена AF, на пример, постојана AF или појава на најмалку 2 епизоди на интринзична AF во последните 6 месеци, кои имаа присутен најмалку еден од следните фактори на ризик: возраст ≥ 75 години или возраст 55-74 години плус или дијабетес мелитус кој наложува потреба од терапија или документиран претходен миокардијален инфаркт или документирана коронарна артериска болест; пациенти третирани за системска хипертензија; претходен транзитен исхемичен напад (TIA); нецеребрална системска емболија или мозочен удар; пациенти со лева вентрикуларна дисфункција со ејекциона фракција на левиот вентрикул $< 45\%$; или документирана периферна васкуларна болест. Средната вредност на CHADS₂ беше 2.0 (опсег 0-6).

Главни ексклузивни критериуми беа: дијагностициран пептичен улкус во претходните 6 месеци; претходна интрацеребрална хеморагија; сигнификантна тромбоцитопенија (број на тромбоцити $< 50 \times 10^9/L$); потреба од клопидогрел или перорални антикоагулантни лекови или неподносливост на некој од двата лека.

Седумдесет и три проценти (73%) од пациентите вклучени во ACTIVE-A студијата беа непогодни за терапија со ВКА според проценката на одговорниот доктор; заради неможноста на следење на INR, предиспозицијата за паѓање/или трауми на главата или специфичниот ризик од крварење; за 26% од пациентите одлуката на докторот беше донесена врз основа на одбивањето за соработка од страна на пациентот (т.е. одбивањето да прима ВКА).

41.8% од испитаниците во студијата беа жени. Средната возраст беше 71 година, а 41.6% пациенти беа ≥ 75 години. 23.0% од пациентите примаша анти-аритмици; 52.1% бета-блокатори; 54.6% АКЕ инхибитори и 25.4% беа на терапија со статини.

Бројот на пациенти кои ги достигнаа примарните точки на анализата (време до прва појава на мозочен удар, миокардијален инфаркт, нецеребрална системска емболија или смрт од васкуларни причини) беше 832 (22.1%) во групата третирана со клопидогрел+ ASA и 924 (24.4%) во плацебо + ASA групата (редукција на релативен ризик од 11.1%; 95% CI од 2.4%-19.1%; $p=0.013$), примарно како резултат на големата редукција на инциденцата на мозочен удар. Мозочен удар беше регистриран кај 296 (7.8%) од пациентите кои примаша клопидогрел+ ASA и кај 408 (10.8%) од плацебо+ ASA групата (редукција на релативен ризик од 28.4%; 95% CI од 16.8%-38.3%; $p=0.00001$).

Педијатриска популација

Во студија изведена кај 86 новородени и деца на возраст до 24 месеци кои примаша клопидогрел со постепено зголемување на дозите бил испитуван ризикот од јавување на тромбоза (PICOLO). Клопидогрел бил евалуиран во следните последователни дози: 0.01, 0.1 и 0.12 mg/kg кај новородени и 0.15 mg/kg кај деца. Дозата од 0.2 mg/kg постигнала среден процент на инхибиција од 49.3% (μM ADP-индуцирана агрегација на тромбоцити) која била компарабилна со дозата на Plavix од 75 mg на ден кај возрасни.

Во рандомизирана, дупло-слепа, на паралелни групи изведена клиничка студија (CLARINET), 906 пациенти во детска возраст (новородени и доенчиња) кои имале цијанотична конгенитална срцева слабост биле палијативно третирани со системско-пулмонален артериски шант и примале клопидогрел ($n=467$) или плацебо ($n=439$) со истовремена терапија до втората фаза на хируршката интервенција. Средното време помеѓу воспоставувањето на палијативниот шант и администрацијата на медицинскиот производ беше 20 дена. Околу 88% од пациентите истовремено примале ацетилсалицилна киселина (1 до 23 mg/kg на ден). Не биле забележани сигнификантни разлики помеѓу групите во однос на примарните точки како смрт, тромбоза на шантот или интервенција на срцето пред 120 ден од возраста вклучувајќи и настани од тромботична природа (89 [19.1%] во клопидогрел групата 90 [20.5% во плацебо групата) (видете дел 4.2.). Крварењето било најчест несакан ефект и тоа и во групата која примала клопидогрел и во групата која примала плацебо, но не биле забележани разлики во однос на честотата на крварење помеѓу двете групи. При следењето на безбедноста во подолг временски период, 26 пациенти со шант примале клопидогрел до 18-месечна возраст. При долготрајното следење на безбедноста на третманот не биле забележани нови појави кои би предизвикале загриженост од безбедносен аспект.

Студиите CLARINET и PICOLO биле спроведени со употреба на конституиран раствор на клопидогрел. Во сродната студија за биорасположивост на лекот спроведена кај возрасни пациенти употребата на конституираниот раствор на клопидогрел резултирала со сличен степен и малку повисока стапка на ресорпција на главниот циркулирачки (неактивен) метаболит споредено со регистрираната таблета.

5.2 Фармакокинетски својства

Абсорпција

По повторени и единечни орални дози од 75 mg на ден, клопидогрелот брзо се апсорбира. Средна максимална концентрација на непроменет клопидогрел (околу 2.2-2.5 ng/ml, по администрација на единечна перорална доза од 75 mg) се достигнува околу 45 мин по примање на дозата. Скоро 50% од лекот се апсорбира, базирано на уринарната екскреција на метаболитите на клопидогрел.

Дистрибуција

Клопидогрелот и главниот циркулирачки метаболит (неактивен) *in vitro* реверзибилно се врзува за хуманите плазматски протеини (98% и 94% соодветно). Ова врзување не е сатурабилно при употреба на различни концентрации од лекот во *in vitro* услови.

Биотрансформација

Клопидогрел интензивно се метаболизира во црниот дроб. Во *in vitro* и *in vivo* услови клопидогрел се метаболизира преку 2 главни метаболни патишта: еден посредуван од естеразите води до хидролиза на клопидогрел до негов неактивен метаболит кој е дериват на карбоксилната киселина и претставува околу 85% од циркулирачката супстанца во плазмата и втор пат кој е посредуван од ензимите на цитохром P450.

Преку овој пат клопидогрел прво се метаболизира до интермедиерниот метаболит 2-оксо-клопидогрел. Активниот метаболит е тиолен дериват на клопидогрел кој настанува со последователна хидролиза на интермедиерниот метаболит (2-оксо-клопидогрел). Активниот метаболит се формира со помош на CYP2C19 со учество на неколку други CYP ензими, вклучувајќи ги CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активниот тиолен метаболит, кој е изолиран *in vitro*, се врзува брзо и иреверзибилно за рецепторите на површината на тромбоцитите и на тој начин ја инхибира агрегацијата на тромбоцитите.

C_{max} на активниот метаболит е за два пати повисок по апликација на единечна ударна доза од 300 mg споредено со C_{max} по четири дневна апликација на доза на одржување од 75 mg. C_{max} се достигнува 30-60 минути по апликација на дозата.

Елиминација

После перорална доза со ^{14}C -одбележан клопидогрел кај мажи, приближно 50% се екскретира во урината, а околу 46% во фецесот, во 120-часовен интервал после дозирањето. По администрација на единечна перорална доза од 75mg полувремето на елиминација на клопидогрел изнесува околу 6 часа.

Полувремето на елиминација на главниот циркулирачки метаболит е 8 часа после единечна и повторена администрација.

Фармакогенетика

CYP2C19 учествува во создавањето на активниот метаболит и на интермедиерниот метаболит- 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетичките особини и анти-агрегационото дејство на активниот метаболит на клопидогрел, одредени во *ex vivo* изведени испитувања за агрегацијата на тромбоцитите, се разликуваат во зависност од генотипот на CYP2C19. CYP2C19*1 алелата соодветствува на целосно функционален метаболизам, додека пак CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите се нефункционални. Кај популација од белата раса, CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите опфаќаат околу 85% од алелите со намалена функција, додека кај Азијатите завземаат 99%. Други алели кои се поврзани со намален метаболизам, но се поретко застапени во целокупната популација се: CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8.

Пациентите со слаб метаболизирачки статус поседуваат две нефункционални алели.

Според објавените податоци фреквенциите на генотиповите на CYP2C19 со слаб метаболизам се околу: 2% кај белата раса, 4% кај црната раса, 14% кај кинези. Достапни се тестови за одредување на CYP2C19 генотипот.

Во вкрстена студија со вклучени 40 здрави доброволци, по 10 субјекти од четирите групи на метаболизатори на CYP2C19 (субјекти со многу брз, екстензивен метаболизам, интермедиерен и слаб метаболизам на CYP2C19) беа проценети фармакокинетските параметри и антиагрегациониот ефект по примена на 300 mg проследени со 75 mg/ден и 600 mg проследени со 150 mg/ден во временски период од 5 дена ("steady state"). Не беа регистрирани разлики во изложеноста на активниот метаболит и средната инхибиција на агрегацијата на тромбоцити (IPA) помеѓу субјектите со многу брз, екстензивен и интремедиерен метаболизам. Кај субјектите со слаб метаболизам изложеноста на активниот метаболит беше намалена за 63-71% споредено со субјекти со екстензивен метаболизам.

По апликација на 300 mg/75 mg кај субјектите со слаб метаболизам беше регистрирано намалување на анти-агрегациониот ефект со средна IPA (5 μM ADP) од 24% (по 24 часа) и 37% (на ден 5) споредено со IPA од 39% (по 24 часа) и 58% (на ден 5) кај субјекти со екстензивен метаболизам и 37% (по 24 часа) и 60% (на ден 5) кај субјекти со интремедиерен метаболизам.

По апликација на 600 mg/150 mg кај субјекти со слаб метаболизам беше регистрирана поголема изложеност на активниот метаболит во однос на режимот на дозирање со 300 mg/75 mg. Беа регистрирани повисоки вредности за IPA [(32% (по 24 часа) и 61% (на ден 5)] во однос на вредностите регистрирани при примена на 300 mg/75 mg. Овие вредности се слични со вредностите добиени кај субјекти од други групи на метаболизатори на CYP2C19 по примена на режим на дозирање од 300 mg/75 mg. За време на клиничките студии не беше утврден соодветниот режим на дозирање кај оваа група на пациенти.

Во согласност со горе наведените резултати, податоците од мета-анализата на 6 студии со вклучени 335 пациенти кои примале клопидогрел покажаа дека при "steady state" експозицијата на активниот метаболит е за 28% пониска кај субјектите со интремедиерен метаболизам а за 72% пониска кај субјектите со слаб метаболизам. Беа регистрирана редукција на анти-агрегациониот ефект со разлика во IPA од 5.9% и 21.4%, соодветно, споредено со субјектите со екстензивен метаболизам.

Не се изведени проспективни, рандомизирани, контролирани клинички студии за проценка на влијанието на CYP2C19 генотипот врз клиничкиот исход кај пациенти третирани со клопидогрел. Изведени се бројни ретроспективни анализи за проценка на

овој ефект кај пациенти со познат генотип а кои биле на терапија со клопидогрел CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) и ACTIVE-A (n=601), како и одреден број на објавени кратки студии.

Во TRITON-TIMI 38 и во 3 од кратките студии (Collet, Sibbing, Gjusti) беше регистрирана повисока стапка на кардиоваскуларни несакани дејства (смрт, инфаркт на миокардот и мозочен удар) или тромбоза на стентот кај пациентите со нарушен метаболички статус (интермедиерен или слаб метаболизам) во однос на пациентите со екстензивен метаболизам.

Во CHARISMA и кратката студија Simon, зголемена фреквенција на кардиоваскуларни несакани дејства беше регистрирана само кај субјектите со слаб метаболизам.

Во CURE, CLARITY, ACTIVE-A и во една од кратките студии (Trenk) генотипот не влијаеше значајно врз фреквенцијата на појава на кардиоваскуларни несакани дејства. Ниту една од спроведените анализи не беше доволно опсежна за да ги детектира разликите во исходот кај пациентите со слаб метаболизам.

Посебни популации

Нема податоци за фармакокинетиката на активниот метаболит на клопидогрел кај овие популации на пациенти.

Нарушена функција на бубрезите

После повторена доза од 75 mg клопидогрел еднаш на ден, кај лица со тешко бубрежно заболување (клиренс на креатинин од 5 до 15 ml/min) инхибицијата на ADP-индуцираната агрегација на тромбоцитите беше пониска (25%) во споредба со онаа забележана кај здрави субјекти, пролонгирањето на времето на крварење беше слично како и кај здравите лица кои примале 75 mg клопидогрел еднаш на ден. Лекот покажа добра клиничка подносливост кај сите пациенти.

Нарушена функција на хепарот

После повторена доза од 75 mg клопидогрел еднаш на ден, во период од 10 дена кај лица со тешко хепатално оштетување инхибицијата на ADP-индуцираната агрегација на тромбоцитите беше слична со онаа што е регистрирана кај здрави лица. Средната вредност на пролонгирањето на времето на крварење беше споредлива во двете групи.

Раса

Преваленцата на алели на CYP2C19 кои доведуваат до слаб и интермедиерен метаболизам се разликува помеѓу различните расни/етнички групи (Видете Фармакогенетика). Постои ограничен број на податоци од литературата за да може да се процени клиничката релевантност на генотипизирањето на CYP за клиничката пракса кај жолтата раса.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

За време на претклиничките студии спроведени кај стаорци и бабуни (гривести павијани), најчест несакан ефект биле промени на хепарот. Ова било забележано при дози најмалку 25 повисоки од клиничките дози кај луѓето (75 mg/ден) и е последица на ефектот на клопидогрелот на хепаталните метаболизирачки ензими. Не бил забележан негативен ефект на црнодробните метаболизирачки ензими кај луѓе кои примале клопидогрел во терапевтски дози.

Исто така при давање на многу високи дози на клопидогрел на стаорци и бабуни била утврдена слаба гастрична подносливост (гастритис, ерозии на желудникот и/или повраќање).

Нема доказ за карциноген ефект кога клопидогрел бил администриран 78 недели на глупци и 104 недели на стаорци во дози поголеми од 77 mg/kg на ден (што резултира со најмалку 25 пати поголема изложеност од терапевтската доза (75 mg/ден) на луѓето.

Клопидогрел е испитуван во бројни *in vitro* и *in vivo* студии за генотоксичност и е утврдено дека нема генотоксична активност.

Клопидогрел нема влијание на фертилитетот кај машки и женки стаорци и не покажал тератоген ефект ниту кај стаорци ниту кај зајци. Кај стаорци – доилки, клопидогрелот предизвикал мало задоцнување во развојот на новороденчето. Специфичните фармакокинетски студии спроведени со одбележан клопидогрел покажале дека основната компонента или нејзините метаболити се излучуваат во млекото. Заради тоа не може да се исклучи можноста за директен ефект (блага токсичност) или индиректен ефект (блага експитација).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро

Манитол (E 421), макрогол 6000, микрокристална целулоза, хидрогенирано рицинусово масло, ниско супституирана хидроксипропилцелулоза.

Обвивка

Хипромелоза (E464), лактоза монохидрат, триацетин (E1518), титаниум диоксид (E171), црвен железо оксид (E172)

Средство за подмачкување

Карнауба восок.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Начин на чување

PVC/PVDC/Алуминиумски блистери: треба да се чуваат на температура до 30°C.
Алуминиумски блистери: не се потребни никакви посебни услови на чување на лекот.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

PVC/PVDC/Алуминиумски блистери или алуминиумски блистери со 30 филм-обложени таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Неупотребената количина на лекот да се уништи согласно важечките локални прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АМИКУС ФАРМА дооел, бул. Партизански Одреди бр.62, лам. Ц, мез.3, влез 1
1000, Скопје; Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Plavix 75 mg (блистер 1 x 30/ кутија): 11-10960/2 од 15.12.2021 год.

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември, 2023 год.

