

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Klopidoгrel АКТИВ / Клопидогрел АКТИВ, 75 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 филм-обложена таблета содржи 75 mg клопидогрел во форма на клопидогрел бисулфат.

Експципиенси

За целосна листа на експципиенси види б.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Клопидогрел АКТИВ филм-обложените таблети се еднолични, округли, биконвексни розови филм-обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Секундарна превенција на атеротромботични настани

Клопидогрел е индициран кај:

- Возрасни пациенти со миокарден инфаркт (во период од неколку дена до 35 дена), исхемичен инсулт (од 7 дена до 6 месеци) или постоечка периферна артериска болест.
- Возрасни пациенти со акутен коронарен синдром:
 - акутен коронарен синдром со non-ST сегмент елевација (нестабилна ангина или non-Q миокарден инфаркт), вклучувајќи пациенти кои се подвргнуваат на вградување на стент после перкутана коронарна интервенција, во комбинација со ацетилсалицилна киселина;
 - акутен миокарден инфаркт со ST сегмент елевација, во комбинација со ацетилсалицилна киселина кај пациенти кои се подвргнуваат на перкутана коронарна интервенција (вклучувајќи пациенти кои се подвргнуваат на вградување на стент) или кај пациенти кај кои може да се примени тромболитичка терапија.



Кај пациенти со умерена до високоризична транзиторна исхемична атака или мал исхемичен мозочен инсулт

Клопидогрел во комбинација со ацетилсалицилна киселина е индициран кај:

- Возрасни пациенти со умерена до високоризична транзиторна исхемична атака (ABCD2¹ резултат ≥ 4) или мал исхемичен мозочен инсулт (NIHSS² ≤ 3) во тек на 24 часа по појавата на транзиторната исхемична атака или исхемичниот мозочен инсулт.

Превенција на атеротромботични и тромбоемболични настани кај атријална фибрилација

Кај возрасни пациенти со атријална фибрилација, кои имаат најмалку еден ризик фактор за васкуларни настани, кои не се погодни за третман со антагонисти на витамин К и кои имаат низок ризик за крварење, клопидогрел, во комбинација со ацетилсалицилна киселина, е индициран во превенција на атеротромботични и тромбоемболични настани, вклучувајќи и мозочен инсулт.

За повеќе информации, погледнете го делот 5.1.

¹ABCD2 (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis) – возраст, крвен притисок, клинички карактеристики, времетраење и дијагноза на дијабетес мелитус

²NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни и постари лица

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

Кај пациенти со акутен коронарен синдром:

- Кај акутен коронарен синдром со non-ST сегмент елевација (нестабилна ангина или non-Q миокарден инфаркт), се започнува со 300 mg или 600 mg клопидогрел како еднократна ударна доза. Ударна доза од 600 mg може да се земе во предвид кај пациенти под 75 години, кога се планира перкутана коронарна интервенција (видете дел 4.4). Се продолжува со 75 mg клопидогрел еднаш на ден (во комбинација со ацетилсалицилна киселина од 75 mg-325 mg дневно). Бидејќи примената на повисоки дози на ацетилсалицилна киселина е поврзана со поголем ризик од крварење, се препорачува дозите на ацетилсалицилната киселина да не бидат поголеми од 100 mg. Оптималното траење на лекувањето се уште не е формално утврдено. Резултатите од клиничките студии го подржуваат третманот до најмногу 12 месеци, а максималната корист од него може да се види уште на третиот месец (видете дел 5.1).
- Кај акутен миокарден инфаркт со ST сегмент елевација:
 - За медицински третирани пациенти кои се подобни за тромболитичка/фибринолитичка терапија, клопидогрел треба да се применува



еднаш на ден во доза од 75 mg, а се започнува со 300 mg клопидогрел ударна доза, во комбинација со ацетилсалицилна киселина со или без тромболитици. Кај медицински третирани пациенти над 75 години, третманот со клопидогрел не треба да се започне со ударна доза. Со комбинираното лекување треба да се започне што е можно побрзо по појавувањето на симптомите и да се продолжи најмалку 4 недели. Користа од комбинацијата на клопидогрел со ацетилсалицилна киселина во траење подолго од 4 недели, не е испитувана во оваа ситуација (видете дел 5.1).

- Кога е предвидена перкутана коронарна интервенција:
 - Третманот со клопидогрел треба да се започне со ударна доза од 600 mg кај пациенти кои се подвргнуваат на примарна перкутана коронарна интервенција и кај пациенти кои се подвргнуваат на перкутана коронарна интервенција по повеќе од 24 часа од примањето на фибринолитичка терапија. Кај пациенти \geq 75 години, ударна доза од 600 mg треба да се применува со претпазливост (видете дел 4.4).
 - Ударна доза на клопидогрел од 300 mg треба да се даде кај пациенти кои се подвргнуваат на перкутана коронарна интервенција во тек на 24 часа од примањето на фибринолитичка терапија.

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

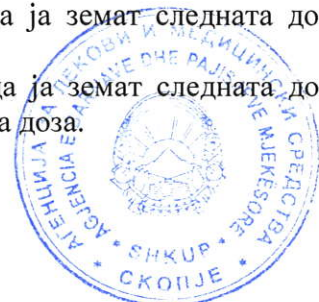
Возрасни пациенти со умерена до високоризична транзиторна исхемична атака или мал исхемичен мозочен инсулт:

Кај возрасни пациенти со умерена до високоризична транзиторна исхемична атака (ABCD2 резултат \geq 4) или мал исхемичен мозочен инсулт (NIHSS \leq 3) треба да се дава ударна доза од 300 mg клопидогрел, проследено со 75 mg клопидогрел еднаш на ден и ацетилсалицилна киселина (75 mg-100 mg еднаш на ден). Третманот со клопидогрел и ацетилсалицилна киселина треба да се започне во тек на 24 часа по појавата на настанот и да се продолжи 21 ден, проследено со еднократна антитромбоцитна терапија.

Кај пациенти со атријална фибрилација, клопидогрел треба да се дава како еднократна дневна доза од 75 mg. Со ацетилсалицилна киселина (75-100 mg дневно) треба да се започне и да се продолжи во комбинација со клопидогрел (видете дел 5.1).

Ако се пропушти доза:

- Ако поминало помалку од 12 часа од вообичаениот термин за земање на лекот: пациентите треба веднаш да ја земат дозата и потоа да ја земат следната доза според вообичаениот распоред.
- Ако поминале повеќе од 12 часа: пациентите треба да ја земат следната доза според вообичаениот распоред и не треба да се зема двојна доза.



Посебни популации

Постари пациенти

Акутен коронарен синдром со non-ST сегмент елевација (нестабилна ангина или non-Q миокарден инфаркт):

- Ударна доза од 600 mg може да се земе предвид кај пациенти на возраст <75 години кога е предвидена перкутана коронарна интервенција (видете дел 4.4).

Акутен миокарден инфаркт со ST сегмент елевација:

- Кај медицински третирани пациенти подобни за тромболитичка/фибринолитичка терапија: кај пациенти над 75 години третманот со клопидогрел не треба да се започне со ударна доза.

Кај пациенти кои се подвргнуваат на примарна перкутана коронарна интервенција и кај пациенти кои се подвргнуваат на перкутана коронарна интервенција по повеќе од 24 часа од примањето на фибринолитичка терапија:

Кај пациенти ≥ 75 години, ударна доза од 600 mg треба да се применува со претпазливост (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

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

Ренално оштетување

Кај пациенти со ренално оштетување, терапиското искуство со клопидогрел е ограничено (видете дел 4.4).

Хепатално оштетување

Кај пациенти со умерено хепатално оштетување кои може да имаат хеморагична дијатеза, терапиското искуство со клопидогрел е ограничено (видете дел 4.4).

Начин на употреба

За перорална употреба.

Може да се употребува со или без храна.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на клопидогрел или било кој од ексципиенсите на лекот наведени во делот 6.1.
- Сериозно хепатално оштетување.
- Активно патолошко крварење како пептички улкус или интракранијално крварење.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Крварење и хематолошки нарушувања



Поради опасноста од крварење и несакани хематолошки дејства, потребно е веднаш да се провери крвната слика и/или да се направат други соодветни тестирања секогаш кога во тек на третманот клиничките симптоми укажуваат на крварење (видете дел 4.8). Како што е случајот и со другите антитромбоцитни лекови, клопидогрел со внимание треба да се применува кај пациенти кои се изложени на зголемен ризик од крварење поради повреда, хируршки интервенции или други патолошки состојби и кај пациенти кои се третираат со ацетилсалицилна киселина, хепарин, гликопротеин IIb/IIIa инхибитори или нестероидни антиинфламаторни лекови, вклучувајќи COX₂-инхибитори или селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRIs) или силни индуктори на CYP2C19 или други лекови поврзани со ризик од крварење како пентоксифилин (видете дел 4.5). Поради зголемениот ризик од крварење, тројна антитромбоцитна терапија (клопидогрел+ацетилсалицилна киселина+дипиридамола) за секундарна превенција на мозочен инсулт не се препорачува кај пациенти со акутен некардиоемболичен исхемичен мозочен инсулт или транзиторна исхемична атака (видете дел 4.5 и 4.8). Пациентите треба внимателно да се следат поради било каков знак на крварење, вклучувајќи окултно крварење, особено во тек на првите недели од третманот и/или инвазивни кардиолошки процедури или хируршки интервенции. Не се препорачува истовремена примена на клопидогрел со перорални антикоагуланси, бидејќи може да се зголеми интензитетот на крварење (видете дел 4.5).

Доколку на пациентот му претстои хируршка интервенција, а антитромботичното дејство не е неопходно, третманот со клопидогрел треба да се прекине 7 дена пред планираната операција. Пациентите треба да ги информираат лекарите и стоматолозите дека земаат клопидогрел пред закажување на операција и пред да се земе некој нов лек. Клопидогрел го пролонгира времето на крварење и треба да се дава со голема претпазливост кај пациенти кои имаат лезии кај кои постои ризик од крварење (особено гастроинтестинално или интраокуларно крварење).

Пациентите кои земаат клопидогрел (како монотерапија или во комбинација со ацетилсалицилна киселина) треба да се предупредат дека за време на третманот со лекот крварењето може да трае нешто подолго од вообичаеното и дека треба да го известат лекарот за секое невообичаено крварење (за местото и траењето на крварењето).

Употребата на 600 mg клопидогрел како ударна доза не се препорачува кај пациенти со акутен коронарен синдром со non-ST сегмент елевација и ≥ 75 години поради зголемен ризик од крварење кај оваа популација.

Поради ограничените клинички податоци кај пациенти ≥ 75 години со акутен миокарден инфаркт со ST сегмент елевација, перкутана коронарна интервенција и зголемениот ризик од крварење, употребата на ударна доза на клопидогрел од 600 mg треба да се земе предвид само после индивидуална проценка од страна на лекар на ризикот од крварење кај пациентот.

Тромботичка тромбоцитопеничка пурпура

Тромботичка тромбоцитопеничка пурпура забележена е многу ретко после примена на клопидогрел, понекогаш и после кратка изложеност на лекот. Се



карактеризира со тромбцитопенија и микроангиопатска хемолитичка анемија кои можат да бидат придружени со невролошки испади, бубрежни нарушувања и треска. Тромботичка тромбцитопеничка пурпура е потенцијално фатална состојба за која е неопходен итен третман вклучувајќи и плазмафереза.

Стектата хемофилија

Стектата хемофилија е забележана после примена на клопидогрел. Во случаи кога е потврдено изолирано продолжување на активираниот парцијално тромбoplastинско време, со или без крварење, стекната хемофилија треба да се земе во предвид. Пациенти со потврдена дијагноза на стекната хемофилија треба да ги лекуваат лекари специјалисти, и клопидогрел треба да се прекине.

Неодамнешен исхемичен инсулт

- *Започнување на терапија*
 - Кај пациенти со акутен мал исхемичен мозочен инсулт или умерена до високоризична транзиторна исхемична атака, двојна антиромбоцитна терапија (клопидогрел и ацетилсалицилна киселина) треба да се започне најдоцна 24 часа по појавата на настанот.
 - Нема податоци за односот корист/ризик од краткотрајна двојна антиромбоцитна терапија кај пациенти со акутен мал исхемичен мозочен инсулт или умерена до високоризична транзиторна исхемична атака, со историја на (нетрауматско) интракранијално крварење.
 - Кај пациенти кои немаат мал исхемичен мозочен инсулт, монотерапија со клопидогрел треба да се започне само после првите 7 дена од настанот.
- *Пациенти кои немаат мал исхемичен мозочен инсулт (NIHSS >4)*

Со оглед на недостатокот на податоци, не се препорачува употреба на двојна антиромбоцитна терапија (видете дел 4.1).
- *Пациенти со неодамнешен мал исхемичен мозочен инсулт или умерена до високоризична транзиторна исхемична атака кај кои е индицирана или планирана интервенција*

Нема податоци кои ја подржуваат употребата на двојна антиромбоцитна терапија кај пациенти кај кои е индицирана каротидна ендартеректомија или интраваскуларна тромбектомија или кај пациенти кај кои е планирана тромболиза или антикоагулантна терапија. Во овие ситуации не се препорачува двојна антиромбоцитна терапија.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: Кај пациенти кои се слаби CYP2C19 метаболизатори, клопидогрел во препорачаните дози формира помалку од активниот метаболит на клопидогрел и има помал ефект врз функцијата на тромбцитите. Достапни се тестови за идентификување на CYP2C19 генотипот на пациентот.

Бидејќи, клопидогрел се метаболизира до својот активен метаболит делумно преку CYP2C19, при употреба на лекови кои ја инхибираат активноста на овој ензим може да се очекува смалување на нивоата на активниот метаболит на клопидогрел. Клиничката релевантност на оваа интеракција не е разјаснета. Како мерка на претпазливост, треба да се избегнува истовремена употреба со силни или умерени



инхибитори на CYP2C19 (видете дел 4.5 за листа на инхибитори на CYP2C19, исто така, видете дел 5.2).

Употребата на лекови кои ја индуцираат активноста на CYP2C19 може да се очекува да резултира со зголемување на нивоата на активниот метаболит на клопидогрел и може да се потенцира ризикот од крварење. Како мерка на претпазливост, треба да се избегнува истовремена употреба на силни индуктори на CYP2C19 (видете дел 4.5).

Супстрати на CYP2C8

Потребна е претпазливост кај пациенти кои истовремено употребуваат клопидогрел и лекови супстрати на CYP2C8 (видете дел 4.5).

Вкрстени реакции помеѓу тиенопиридини

Пациентите треба да се евалуираат за историја на хиперсензитивност на тиенопиридини (како што се клопидогрел, тиклопидин, прасугрел) бидејќи е забележана вкрстена реактивност меѓу тиенопиридините (видете дел 4.8). Тиенопиридините може да предизвикаат благи до тешки алергиски реакции како што се исип, ангиоедем или хематолошки вкрстени реакции како што се тромбоцитопенија и неутропенија. Пациенти кои развиле претходна алергиска реакција и/или хематолошка реакција на еден тиенопиридин може да имаат зголемен ризик за развој на иста или друга реакција на друг тиенопиридин. Се препорачува следење на знаци на хиперсензитивност кај пациенти со позната алергија на тиенопиридини.

Ренално оштетување

Кај пациенти со ренално оштетување, терапиското искуство со клопидогрел е ограничено. Поради тоа, клопидогрел треба да се применува со претпазливост кај овие пациенти (видете дел 4.2).

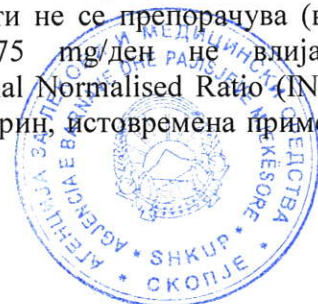
Хепатално оштетување

Кај пациенти со умерено хепатално оштетување кои може да имаат хеморагична дијатеза, терапиското искуство со клопидогрел е ограничено. Поради тоа, клопидогрел треба да се применува со претпазливост кај овие пациенти (видете дел 4.2).

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Лекови поврзани со ризик од крварење: Постои зголемен ризик од крварење поради потенцијалниот адитивен ефект. Потребна е претпазливост при истовремена примена на лекови поврзани со ризик од крварење (видете дел 4.4).

Перорални антикоагуланти: Поради зголемениот ризик од крварење, истовремена примена на клопидогрел и перорални антикоагуланти не се препорачува (видете дел 4.4). Иако, примената на клопидогрел 75 mg/ден не влијае на фармакокинетиката на S-варфарин или на International Normalised Ratio (INR) кај пациенти кои примаат долготрајна терапија со варфарин, истовремена примена на



клопидогрел со варфарин го зголемува ризикот од крварење поради независните ефекти врз хемостазата.

Гликопротеин П₂/П₁ инхибитори: Клопидогрел треба претпазливо да се применува кај пациенти кои истовремено се третираат со гликопротеин П₂/П₁ инхибитори (видете дел 4.4).

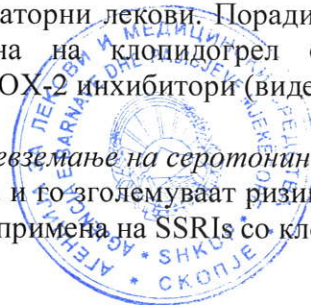
Ацетилсалицилна киселина: Ацетилсалицилната киселина не влијае на клопидогрел посредуваната инхибиција на ADP-индуцираната тромбоцитна агрегација, меѓутоа клопидогрел го потенцира дејството на ацетилсалицилната киселина на колаген-индуцираната тромбоцитна агрегација. Сепак, истовремената примена на 500 mg ацетилсалицилна киселина двапати дневно, во тек на еден ден, не го продолжила значајно времето на крварење предизвикано со примена на клопидогрел. Фармакодинамска интеракција на клопидогрел со ацетилсалицилна киселина е можна, доведувајќи до зголемен ризик од крварење. Поради тоа, потребна е претпазливост при истовремена примена (видете дел 4.4). Сепак, клопидогрел и ацетилсалицилна киселина може истовремено да се администрираат во период до една година (видете дел 5.1).

Хепарин: Во една клиничка студија спроведена кај здрави доброволци, примената на клопидогрел не предизвикала промена на дозата на хепарин ниту пак го променила ефектот на хепарин врз коагулацијата. Истовремената примена на хепарин не влијаела на инхибицијата на тромбоцитната агрегација предизвикана со клопидогрел. Фармакодинамска интеракција на клопидогрел со хепарин е можна, доведувајќи до зголемен ризик од крварење. Поради тоа, потребна е претпазливост при истовремена примена (видете дел 4.4).

Тромболитици: Безбедноста при истовремена примена на клопидогрел, фибрински или нефибрински специфични тромболитици и хепарини, се проценувала кај пациенти со акутен миокарден инфаркт. Инциденцата на клинички значајно крварење била слична со инциденцата забележана при истовремена администрација на тромболитички лекови и хепарин со ацетилсалицилна киселина (видете дел 4.8).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ): Во едно клиничко испитување спроведено кај здрави доброволци, истовремената примена на клопидогрел со напроксен го зголемила окултното гастроинтестинално крварење. Меѓутоа, поради непостоење на студии за испитување на интеракции со други лекови од оваа група, за сега не е јасно дали зголемениот ризик од гастроинтестинално крварење се однесува на сите нестероидни антиинфламаторни лекови. Поради тоа, потребна е претпазливост при истовремена примена на клопидогрел со нестероидни антиинфламаторни лекови, вклучувајќи и COX-2 инхибитори (видете дел 4.4).

Селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRIs): Бидејќи SSRIs влијаат на тромбоцитната активација и го зголемуваат ризикот од крварење, потребна е претпазливост при истовремена примена на SSRIs со клопидогрел.



Друга истовремена терапија

Индуктори на CYP2C19

Бидејќи клопидогрел се метаболизира во неговиот активен метаболит делумно преку CYP2C19, примената на лекови кои ја индуцираат активноста на овој ензим може да доведе до зголемено ниво на активниот метаболит на клопидогрел.

Рифампицин е силен индуктор на CYP2C19 и доведува до зголемено ниво на активниот метаболит на клопидогрел и тромбоцитна инхибиција, што може особено да го потенцира ризикот од крварење. Како мерка на претпазливост треба да се избегнува истовремена примена со силни индуктори на CYP2C19 (видете дел 4.4).

Инхибитори на CYP2C19

Бидејќи клопидогрел се метаболизира во неговиот активен метаболит делумно преку CYP2C19, примената на лекови кои ја инхибираат активноста на овој ензим може да доведе до намалено ниво на активниот метаболит на клопидогрел. Клиничката релевантност на оваа интеракција не е разјаснета. Како мерка на претпазливост треба да се избегнува истовремена примена со силни или умерени инхибитори на CYP2C19 (видете делови 4.4 и 5.2).

Лекови кои се силни или умерени инхибири на CYP2C19 вклучуваат на пример омепразол и есомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и ефавиренц.

Инхибитори на протонската пумпа

Омепразол 80 mg еднаш дневно, применуван истовремено со клопидогрел или со разлика од 12 часа помеѓу примената на двата лека, ја намалил изложеноста на активниот метаболит за 45% (ударна доза) и 40% (доза на одржување). Намалувањето било поврзано со 39% (ударна доза) и 21% (доза на одржување) намалување на инхибиција на тромбоцитната агрегација. Есомепразолот се очекува да даде слична интеракција со клопидогрел.

Пријавени се неконзистентни податоци за клиничките импликации на оваа фармакокинетска/фармакодинамска интеракција во однос на големи кардиоваскуларни настани и од опсервациони и од клинички студии. Како мерка на претпазливост, треба да се избегнува истовремената примена на омепразол или есомепразол (видете дел 4.4).

Помалку изразено намалување на изложеноста на метаболитот е забележано кај пантопразол или лансопразол.

Концентрациите на активниот метаболит во плазмата биле намалени за 20% (ударна доза) и 14% (доза на одржување) за време на истовремена терапија со пантопразол 80 mg еднаш дневно. Ова било поврзано со намалување на средната вредност на инхибиција на тромбоцитната агрегација за 15% и 11%, соодветно.



Овие резултати покажуваат дека клопидогрел може да биде употребуван со пантопразол.

Не постојат податоци дека другите лекови кои ја намалуваат секрецијата на желудечната киселина, како што се H2 блокаторите или антацидите, интерферираат со антиромбоцитното дејство на клопидогрел.

Бустирана антиретровирусна терапија: Пациентите со ХИВ третирани со бустирани антиретровирусни терапии се изложени на висок ризик од васкуларни настани.

Кај пациенти со ХИВ третирани со ритонавир или кобицистат бустирана антиретровирусна терапија била забележана значително намалена тромбоцитна инхибиција. Иако клиничката релевантност на овие наоди не е разјаснета, има спонтани пријави за пациенти со ХИВ третирани со ритонавир бустирана антиретровирусна терапија, кај кои се јавила ре-оклузија по де-опструкција или имале тромботични настани за време на примена на ударна доза на клопидогрел. Просечната инхибиција на тромбоцитите може да се намали со истовремена употреба на клопидогрел и ритонавир. Затоа, истовремената примена на клопидогрел со бустирани антиретровирусни терапии треба да се избегнува.

Други лекови: Изведени се клинички студии со клопидогрел и истовремено со други лекови за да се испита можноста за фармакодинамски и фармакокинетски интеракции. Не биле забележани клинички значајни интеракции при истовремена примена на клопидогрел со атенолол, нифедипин или клопидогрел и тие два лека истовремено. Понатаму, на фармакодинамската активност на клопидогрел не влијаела значајно истовремената примена на фенобарбитал или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не била променета при истовремена администрација со клопидогрел. Антацидите не влијаеле на опсегот на апсорпција на клопидогрел.

Податоците од CAPRIE студијата покажуваат дека истовремената примена на клопидогрел со фенитоин и толбутамид, кои се метаболизираат преку CYP2C9, е безбедна.

Лекови супстрати на CYP2C8: Се покажало дека кај здрави доброволци клопидогрел ја зголемува изложеноста на репаглинид. *In vitro* студиите покажале дека зголемувањето на изложеноста на репаглинид се должи на инхибиција на CYP2C8 од страна на глукуронидниот метаболит на клопидогрел. Поради ризикот од зголемени плазма концентрации, истовремена примена на клопидогрел и лекови кои примарно се метаболизираа преку CYP2C8 (на пример, репаглинид, паклитаксел) треба да биде со претпазливост (видете дел 4.4).

Освен претходно опишаните специфични интеракции, не се спроведени студии за интеракции на клопидогрел со некои лекови кои најчесто се применуваат кај пациенти со атеротромботични заболувања. Како и да е, пациентите кои биле



вклучени во клинички испитувања со клопидогрел, истовремено примале различни лекови вклучувајќи диуретици, бета блокатори, АКЕ инхибитори, калциумови антагонисти, лекови за намалување на холестеролот, коронарни вазодилататори, антидијабетици (вклучувајќи инсулин), антиепилептици и GР IIb/IIIa антагонисти, без знаци за клинички значајни несакани интеракции.

Како и со другите перорални P2Y12 инхибитори, истовремената примена на опиоидни агонисти има потенцијал да ја одложи и намали апсорпцијата на клопидогрел, веројатно поради забавеното празнење на желудникот. Клиничката релевантност на овие наоди не е позната. Кај пациенти со акутен коронарен синдром кои имаат потреба од истовремена администрација на морфин или други опиоидни агонисти, треба да се размисли за употреба на парентерална анти тромбоцитна терапија.

Росувастатин: Се покажало дека клопидогрел ја зголемува изложеноста на росувастатин кај пациенти за 2 пати (AUC) и 1.3 пати (C_{max}) по примена на доза од 300 mg клопидогрел и за 1.4 пати (AUC) без влијание врз C_{max} по повторувана примена на доза од 75 mg клопидогрел.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Бидејќи не се достапни клинички податоци за изложеност на клопидогрел во период на бременост, како мерка на претпазливост, не се препорачува примената на клопидогрел за време на бременост.

Студии на животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти на бременоста, ембрионално/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (видете дел 5.3).

Доење

Не е познато дали клопидогрел се излучува во мајчиното млеко. Студиите на животни покажале дека клопидогрел се излучува во мајчиното млеко. Како мерка на претпазливост, не се препорачува доење за време на третманот со клопидогрел.

Фертилитет

Во студии на животни, клопидогрел не покажал штетно дејство врз фертилитетот.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Клопидогрел не влијае или има незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил



Терапевтската безбедност на клопидогрел е евалуирана кај повеќе од 44 000 пациенти кои учествувале во клинички испитувања, вклучувајќи повеќе од 12 000 пациенти кои со лекот биле третирани 1 година или повеќе. Во студијата CAPRIE, клопидогрел 75 mg/ден бил компарабилен со ацетилсалицилна киселина 325 mg/ден, независно од возраста, полот или расата. Клинички значајните несакани дејства забележани во студиите CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, се опишани во понатамошниот текст. Покрај искуствата од клиничките студии, несакани дејства се и спонтано пријавувани.

Крварењето е најчесто несакано дејство, пријавено и во клиничките испитувања и во постмаркетинското искуство, каде најчесто било забележано во тек на првиот месец од третманот.

Во CAPRIE студијата, кај пациентите третирани со клопидогрел или ацетилсалицилна киселина, вкупната инциденца на крварење изнесувала 9.3 %. Инциденцата на тешки случаи била слична за клопидогрел и за ацетилсалицилна киселина.

Во CURE студијата, не се појавило големо крварење со клопидогрел+ацетилсалицилна киселина, во тек на 7 дена по вградување на коронарен bypass графт, кај пациентите кај кои терапијата била прекината повеќе од 5 дена пред операцијата. Кај пациентите кај кои терапијата продолжила и во тек на 5 дена пред вградување на bypass графто, инциденцата била 9.6% за клопидогрел+ацетилсалицилна киселина, и 6.3% за плацебо+ацетилсалицилна киселина.

Во CLARITY студијата, било забележано вкупно зголемување на крварењето во групата која примала клопидогрел+ацетилсалицилна киселина наспроти во групата која примала плацебо+ацетилсалицилна киселина. Инциденцата на големо крварење била слична помеѓу групите. Овие податоци биле доследни и во подгрупите на пациентите дефинирани спрема основните карактеристики и видот на терапијата со фибринолитички или хепарин.

Во COMMIT студијата, целокупната инциденца на нецеребрално големо крварење или церебрално крварење била мала и слична во двете групи.

Во ACTIVE-A студијата, инциденцата на големо крварење била поголема во групата која примала клопидогрел+ацетилсалицилна киселина отколку во групата која примала плацебо+ацетилсалицилна киселина (6.7% наспроти 4.3%). Во двете групи, големото крварење било главно од екстракранијално потекло (5.3% во клопидогрел+ацетилсалицилна киселина групата; 3.5% во плацебо+ацетилсалицилна киселина групата), главно од гастроинтестиналниот тракт (3.5% наспроти 1.8%). Била зголемена појавата на интракранијално крварење во клопидогрел+ацетилсалицилна киселина групата во споредба со плацебо+ацетилсалицилна киселина групата (1.4% наспроти 0.8%, соодветно). Немало статистички значајна разлика во инциденцата на фатално крварење (1.1%



во клопидогрел+ацетилсалицилна киселина групата и 0.7% во плацебо+ацетилсалицилна киселина групата) и хеморагичен мозочен инсулт (0.8% и 0.6%, соодветно) помеѓу групите.

Во TARDIS студијата, пациентите со неодамнешен исхемичен мозочен инсулт кои примале интензивна антиромбоцитна терапија со три лека (ацетилсалицилна киселина+клопидогрел+дипиридамо) имале повеќе крварења и крварења со поголема сериозност во споредба со примена на само клопидогрел или комбинација на ацетилсалицилна киселина и дипиридамо (вообичаено прилагодување OR 2.54, 95% CI 2.05-3.16, p<0.0001).

Табеларен преглед на несакани дејства

Несаканите дејства кои се појавиле за време на клиничките студии или биле спонтано пријавени, се дадени во табелата. Фреквенцијата е дефинирана согласно следното правило: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$), непозната фреквенција (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци). Според појавата по органски системи, несаканите дејства се прикажани спрема тежината по редослед на опаѓање.

Класификација по органски системи	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки, непозната фреквенција*
<i>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</i>		Тромбоцитопенија леукопенија, еозинофилија	Неутропенија, вклучувајќи тешка неутропенија	Тромботичка тромбоцитопеничка пурпура (ТТР) (видете дел 4.4), апластична анемија, панцитопенија, агранулоцитоза, тешка тромбоцитопенија, стекната хемофилија А, гранулоцитопенија, анемија
<i>Кардиолошки нарушувања</i>				Коинус синдром (вазоспастична алергиска ангина/алергиски миокарден инфаркт) во контекст на хиперсензитивна реакција на клопидогрел*
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем</i>				Серумска болест, анафилактоидни реакции, вкрстени хиперсензитивни



				реакции помеѓу тиенопиридини (како што се тиклопидин, прасугрел) (видете дел 4.4)*, инсулински автоимун синдром, кој може да доведе до тешка хипогликемија, особено кај пациенти со HLA DRA4 подтип (почест кај јапонската популација)*
<i>Психијатриски нарушувања</i>				Халицинации, конфузија
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>		Интракранијално крварење (биле пријавени случаи со фатален исход), глаболка, парестезија, вртоглавица		Нарушување на вкусот, агеузија
<i>Нарушувања на окото</i>		Крварење во око (коњуктивално, окуларно, ретинално)		
<i>Нарушувања на увото и лабиринтот</i>			Вертиго	
<i>Васкуларни нарушувања</i>	Хематом			Сериозни крварења, крварења од оперативни рани, васкулитис, хипотензија
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>	Епистакса			Крварење во респираторниот систем (хемоптиза, пулмонална хеморагија), бронхоспазам, интерстицијален пнеумонитис, еозинофилна пневмонија
<i>Нарушувања на гастроинтестиналниот систем</i>	Гастроинтестинално крварење, дијареја, абдоминална болка, диспепсија	Гастричен и дуоденален улкус, гастритис, повраќање, гадење, констипација, флатуленција	Ретроперотонеално крварење	Гастроинтестинално и ретроперотонеално крварење со фатален исход, панкреатитис, колитис (вклучувајќи улцеративен или лимфоцитен колитис), стоматитис



<i>Нарушувања на хепато-билијарниот систем</i>				Акутна хепатална инсуфициенција, хепатитис, абнормални хепатални функционални тестови
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	Модринки	Исип, пруритус, пурпура		Булозен дерматитис (токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-ов синдром, еритема мултиформе, акутна генерализирана ексантематозна пустилоза), ангиоедем, хиперсензитивен синдром предизвикан од лекот, исип со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), еритоматозен или ексфолијативен исип, уртикарија, екцем, лихен планус
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките</i>			Гинекомастија	
<i>Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзните ткива</i>				Мускулно-скелетно крварење (хемартроза), артритис, артралгија, мијалгија
<i>Нарушувања на ренално-уринарниот систем</i>		Хематурија		Гломелуронефритис, зголемување на креатининот во крвта
<i>Опити нарушувања и нарушувања на местото на администрација</i>	Крварење на местото на пункција			Треска
<i>Влијание врз лабораториските тестови</i>		Продолжување на времето на крварење, намалување на бројот на неутрофили, намалување на бројот на		



		тромбоцити		
--	--	------------	--	--

* Информации кои се однесуваат на клопидогрел со фреквенција која е непозната

Пријавување на несакани дејства

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

4.9 Предозирање

Предозирањето со клопидогрел може да доведе до продолжување на времето на крварење и последователни компликации. Доколку се јави крварење, потребно е да се примени соодветна терапија.

Не постои специфичен антидот на фармаколошката активност на клопидогрел. Доколку е потребна брза корекција на продолженото време на крварење, трансфузија на тромбоцити може да го ослабе ефектот на клопидогрел.

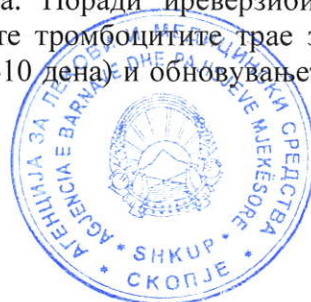
5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Инхибитори на агрегацијата на тромбоцитите со исклучок на хепарин
АТС код: B01AC04

Механизам на дејство

Клопидогрел е пролек, еден од неговите метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегација. Клопидогрел мора да биде метаболизиран од ензимите CYP450 за да се добие активен метаболит кој ја инхибира тромбоцитната агрегација. Активниот метаболит на клопидогрел селективно го инхибира врзувањето на аденозин дифосфат (ADP) за неговиот тромбоцитен P2Y₁₂ рецептор и последователната ADP посредувана активација на гликопротеинскиот GPIIb/IIIa комплекс, на тој начин инхибирајќи ја тромбоцитната агрегација. Поради ирверзибилното врзување, влијанието на инхибицијата на изложените тромбоцитите трае за цело време на нивниот живот во плазмата (приближно 7-10 дена) и обновувањето на нормалната



функција на тромбоцитите се постигнува со формирање на нови тромбоцити. Исто така, инхибирана е агрегацијата на тромбоцитите која ја индуцираат други агонисти преку блокирање на засилувањето на тромбоцитната активација со ослободениот ADP.

Бидејќи активниот метаболит се формира од ензимите CYP450, од кои некои се полиморфни или може да бидат инхибирани од други лекови, нема кај сите пациенти да се јави адекватна инхибиција на тромбоцитите.

Фармакодинамски ефекти

Со примена на повторувани дози од 75 mg/ден, забележителна инхибиција на ADP индуцираната тромбоцитна агрегација се јавува веќе на првиот ден од третманот, потоа антиагрегациониот ефект постепено се зголемува и достигнува максимум на третиот и седмиот ден од третманот. Во состојба на динамичка рамнотежа, просечното инхибициско ниво, со доза од 75 mg дневно, изнесувало помеѓу 40% и 60%. Тромбоцитната агрегација и времето на крварење постепено се враќаат на почетните вредности, генерално во тек на 5 дена по прекинување на третманот.

Клиничка безбедност и ефикасност

Ефикасноста и безбедноста на клопидогрел е проценувана во 7 двојно-слепи студии, во кои биле вклучени повеќе од 100 000 пациенти: CAPRIE студијата во која била компариран клопидогрелот со ацетилсалицилната киселина, и студиите CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT и ACTIVE-A, во кои клопидогрел бил споредуван со плацебо, комбинација на обете со ацетилсалицилна киселина и друга стандардна терапија.

Скорешен миокарден инфаркт, скорешен мозочен инсулт или утврдена болест на периферните артерии

Во CAPRIE студијата биле вклучени 19 185 пациенти со атеротромбоза поради скорешен миокарден инфаркт (<35 дена), скорешен мозочен инсулт (помеѓу 7 дена и 6 месеци) или утврдена болест на периферните артерии. Пациентите биле рандомизирани во група на пациенти кои примале клопидогрел 75 mg дневно и група на пациенти кои примале ацетилсалицилна киселина 325 mg дневно. Пациентите биле следени во тек на 1 до 3 години. Во подгрупата со миокарден инфаркт повеќето од пациентите, во тек на првите неколку дена по прележениот миокарден инфаркт, примала ацетилсалицилна киселина.

Компарирано со ацетилсалицилната киселина, клопидогрел сигнификантно ја намалил инциденцата на нови исхемиски настани (комбиниран краен исход на миокарден инфаркт, исхемиски мозочен инсулт и васкуларна смрт). Во анализата ИТТ (intention to treat) биле забележани 939 настани во групата која примала клопидогрел, а 1020 во групата која примала ацетилсалицилна киселина (релативно намалување на ризикот (RRR) 8.7% [95% CI: 0.2 до 16.4]; p=0.045) што одговара на број од дополнителни 10 пациенти на кои им е спречен нов исхемиски настан, на секои 1000 пациенти третирани 2 години [CI: 0 до 20]. Анализата на вкупната



смртност, секундарниот краен исход на студијата, не покажала било каква значајна разлика помеѓу клопидогрел (5.8%) и ацетилсалицилна киселина (6.0%).

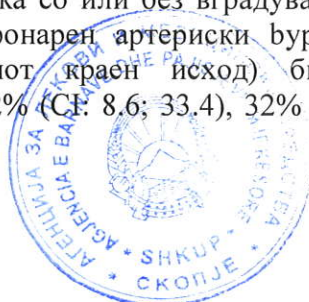
Во анализа на подгрупата формирана спрема состојбата (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и периферна артериска болест) најголема корист од лекувањето (постигната статистичка значајност при $p=0.003$) била постигната кај пациентите со периферна артериска болест, посебно кај оние кои во анамнезата имале миокарден инфаркт (RRR=23.7%; CI 8.9 до 36.2). Помала корист од лекувањето (не значајно различна од ацетилсалицилната киселина) била забележана кај пациентите со мозочен инсулт (RRR=7.3%; CI -5.7 до 18.7 [$p=0.258$]). Кај пациентите кои во студијата биле вклучени само поради скорешен миокарден инфаркт, клопидогрел бил послаб, но статистички не се разликувал од ацетилсалицилната киселина (RRR=-4.0%; CI -22.5 до 11.7 [$p=0.639$]). Дополнително, анализата на подгрупата формирана спрема возраста укажува дека користа од лекувањето со клопидогрел е помала кај пациентите над 75 години, отколку кај пациентите ≤ 75 години.

Бидејќи CAPRIЕ студијата немала за цел да ја процени ефикасноста во поединечните подгрупи, не е јасно дали разликите во релативното намалување на ризикот се реални или се случаен резултат.

Акутен коронарен синдром

Во CURE студијата биле вклучени 12 562 пациенти со акутен коронарен синдром без елевација на ST сегментот (нестабилна ангина или non-Q миокарден инфаркт) кои во последните 24 часа имале градна ангина или симптоми на исхемија. Пациентите требале да имаат промени во ЕКГ-то поврзани со новата исхемија или зголемени вредности на срцевите ензими, или тропонин I или T барем два пати поголем од горната граница на нормалните вредности. Пациентите биле рандомизирани во групи, при што примале клопидогрел (ударна доза од 300 mg, а потоа 75 mg/ден, $n=6259$) или плацебо ($n=6303$), во комбинација со ацетилсалицилна киселина (75 mg до 325 mg еднаш на ден) и друга стандардна терапија. Пациентите лекот го примале до 1 година. Во CURE студијата 823 (6.6%) од пациентите истовремено примале антагонисти на GPIIb/IIIa рецепторите. Хепарин примале повеќе од 90% од пациентите, а на релативната стапка на крварење во групата која примала клопидогрел и онаа која примала плацебо, не влијаело значајно истовременото лекување со хепарин.

Бројот на пациенти кои доживеале примарен краен исход (кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт или мозочен инсулт) бил 582 (9.3%) во групата која примала клопидогрел и 719 (11.4%) во групата која примала плацебо, со 20% намалување на релативниот ризик (95% CI од 10% до 28%; $p=0.00009$) во групата третирана со клопидогрел (17% намалување на релативниот ризик кај пациентите кои се лекувани конзервативно, 29% кај пациентите лекувани со помош на перкутана транслуминална коронарна ангиопластика со или без вградување на стент и 10% кај пациентите кај кои е вграден коронарен артериски bypass графт. Новите кардиоваскуларни настани (примарниот краен исход) биле спречени, со намалување на релативниот ризик од 22% (CI: 8.6; 33.4), 32% (CI: 12.8; 46.4), 4%



(CI:-26.9; 26.7), 6% (CI:-33.5; 34.3) и 14% (CI:-31.6; 44.2) во тек на интервали од 0 до 1 месец, 1 до 3 месеци, 3 до 6 месеци, 6 до 9 месеци, односно 9 до 12 месеци, соодветно. Така да, после 3 месеци, забележаната корист од лекувањето со комбинацијата клопидогрел и ацетилсалицилна киселина во понатамошниот тек не се зголемувала, додека пак опасноста од крварењето и понатаму постоела (видете дел 4.4).

Примената на клопидогрел во CURE студијата била поврзана со намалена потреба од тромболитичка терапија (RRR=43.3%: CI: 24.3%; 57.5%) и од инхибитори на GPIIb/IIIa (RRR=18.2%: CI: 6.5%; 28.3%).

Бројот на пациенти кои доживеале копримарен краен исход (кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт, мозочен инсулт или рефрактерна исхемија) бил 1035 (16.5%) во групата која примала клопидогрел, а 1187 (18.8%) во групата која примала плацебо, со намалување на релативниот ризик од 14% (95% CI: 6% до 21%, $p=0.0005$) во групата која примала клопидогрел. На ова најповеќе влијаело статистички сигнификантното намалување на инциденцата на миокардниот инфаркт [287 (4.6%) во групата која примала клопидогрел и 363 (5.8%) во групата која примала плацебо]. Не било забележано дејство на стапката на рехоспитализација за нестабилна ангина.

Резултатите добиени во популациите со различни својства (пример, нестабилна ангина или non-Q миокарден инфаркт, ниско или високо ниво на ризик, дијабетес мелитус, потреба од реваскуларизација, возраст, пол и т.н.) биле во склад со резултатите од примарната анализа. Резултатите од post-hoc анализа на 2172 пациенти (17% од вкупната CURE популација) кои биле подвргнати на вградување на стент (stent-CURE), покажале дека клопидогрел во споредба со плацебо, покажал сигнификантно намалување на релативниот ризик од 26.2% за копримарниот краен исход (кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт, мозочен инсулт) како и сигнификантно намалување на релативниот ризик од 23.9% за вториот копримарен краен исход (кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт, мозочен инсулт или рефракторна исхемија). Освен тоа, безбедносниот профил на клопидогрел во таа подгрупа на пациенти не предизвикал никакво внимание. Sprema тоа, резултатите од таа подгрупа се во склад со целокупните резултати на испитувањето.

Забележаната корист од лекувањето со клопидогрел била независна од друга акутна и долготрајна кардиоваскуларна терапија (како: хепарин/хепарин со мала молекуларна тежина, антагонисти на GPIIb/IIIa, лекови за намалување на липидите, бета блокатори и АКЕ инхибитори). Ефикасноста на клопидогрел не зависела од дозата на ацетилсалицилна киселина (75 mg до 325 mg еднаш на ден).

Миокарден инфаркт со ST сегмент елевација

Кај пациентите со акутен миокарден инфаркт со ST сегмент елевација, безбедноста и ефикасноста на клопидогрел се проценувала во 2 рандомизирани, двојно-слепи

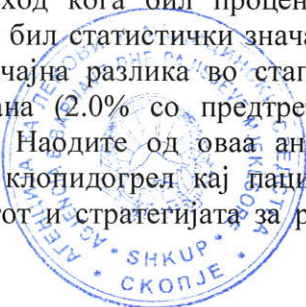


студии контролирани со плацебо, CLARITY, проспективна анализа на подгрупа од CLARITY (CLARITY PCI) и COMMIT.

Во CLARITY студијата биле вклучени 3491 пациент кои во тек на последните 12 часа имале миокарден инфаркт со ST сегмент елевација и биле планирани за тромболитична терапија. Пациентите примале клопидогрел (најнапред ударна доза од 300 mg, а потоа доза од 75 mg на ден, n=1725) или плацебо (n=1739), и двете групи во комбинација со ацетилсалицилна киселина (150 mg до 325 mg како ударна доза после која следела доза од 75 mg до 162 mg на ден), фибринолитик и по потреба хепарин. Пациентите биле следени во тек на 30 дена. Примарниот краен исход бил појава на оклузија на артерија поврзана со инфаркт на ангиограмот пред исписот, или смрт или повторен миокарден инфаркт пред коронарната ангиографија. За пациентите на кои не им била направена ангиографија, примарниот краен исход бил смрт или повторен миокарден инфаркт до 8-от ден или до исписот од болница. Популацијата на пациентите вклучувала 19.7% жени и 29.2% пациенти \geq 65 години. Фибринолитици примале 99.7% од пациентите (фибрин-специфичен: 68.7%, фибрин-неспецифичен: 31.1%), 89.5% хепарин, 78.7% бета блокатори, 54.7% АКЕ инхибитори и 63% статини.

15% од пациентите во групата која примала клопидогрел и 21.7% од пациентите во групата која примала плацебо, го достигнале примарниот краен исход, кој претставува апсолутна редукција од 6.7% и намалување на изгледот (odds reduction) од 36% во корист на клопидогрелот (95% CI: 24.47; $p < 0.001$), повеќето поврзани со намалување на оклузијата на артериите поврзани со инфарктот. Овој ефект бил присутен во сите подгрупи кои вклучувале возраст и пол на пациентите, локација на инфарктот и видот на применетиот фибринолитик или хепарин.

Анализата на CLARITY PCI подгрупа вклучувала 1863 пациенти со инфаркт на миокардот со елевација на ST-сегментот кои биле подвргнати на перкутана коронарна интервенција. Пациентите кои примале ударна доза на клопидогрел од 300 mg (n=933) имале значително намалување на инциденцата на кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт или мозочен инсулт по перкутана коронарна интервенција во споредба со оние кои примале плацебо (n=930) (3.6% со предтретман со клопидогрел наспроти 6.2% со плацебо, OR: 0.54; 95% CI: 0.35-0.85; $p = 0.008$). Пациентите кои примале ударна доза на клопидогрел од 300 mg имале значително намалување на инциденцата на кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт или мозочен инсулт во текот на 30 дена по перкутаната коронарна интервенција во споредба со оние кои примале плацебо (7.5% со предтретман со клопидогрел наспроти 12.0% со плацебо, OR: 0.59; 95% CI: 0.43-0.81; $p = 0.001$). Сепак, овој композитен краен исход кога бил проценуван во целокупната популација на CLARITY студијата, не бил статистички значаен како секундарен краен исход. Не била забележана значајна разлика во стапките на големо или мало крварење помеѓу двата третмана (2.0% со предтретман со клопидогрел наспроти 1.9% со плацебо, $p > 0.99$). Наодите од оваа анализа ја поддржуваат раната употреба на ударна доза на клопидогрел кај пациенти со инфаркт на миокардот со елевација на ST-сегментот и стратегијата за рутински



болнички предтретман со клопидогрел кај пациенти кои се подвргнати на перкутана коронарна интервенција.

Студијата COMMIT, 2x2 факторијален дизајн, вклучила 45852 пациента, кои во тек на последните 24 часа претрпеле симптоми суспектни на миокарден инфаркт, со пратечки абнормалности во ЕКГ-то (пример ST елевација, ST депресија или блок на лева гранка). Пациентите примале клопидогрел (75 mg дневно, n=22961) или плацебо (n=22891), во комбинација со ацетилсалицилна киселина (162 mg дневно), во траење од 28 дена или до испис од болница. Копримарниот краен исход била смрт од било која причина и прв повторен инфаркт, мозочен инсулт или смрт. Поулацијата на пациентите вклучувала 27.8% жени, 58.4% пациенти ≥ 60 години (26% ≥ 70 години) и 54.5% пациенти кои примале фибринолитици.

Клопидогрел сигнификантно го редуцирал релативниот ризик од смрт од било која причина за 7% ($p=0.029$) и релативниот ризик од комбинација на поновен инфаркт, мозочен инсулт или смрт за 9% ($p=0.002$), што значи вкупна редукција од 0.5% односно 0.9%. Тој ефект бил доследен и во однос на возраста, полот и примената на фибринолитици и бил забележан во тек на 24 часа.

Ударна доза на клопидогрел од 600 mg кај пациенти со акутен коронарен синдром подвргнати на перкутана коронарна интервенција

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 25086 пациенти со акутен коронарен синдром планирани за рана перкутана коронарна интервенција. На пациентите по случаен избор им била дадена или двојна доза на клопидогрел (600 mg на ден 1, потоа 150 mg на ден 2-7, потоа 75 mg на ден) наспроти стандардна доза (300 mg на ден 1, потоа 75 mg на ден) и висока доза на ацетилсалицилна киселина (300-325 mg дневно) наспроти мала доза на ацетилсалицилна киселина (75-100 mg дневно). 24835 пациенти со акутен коронарен синдром биле подвргнати на коронарна ангиографија и на 17263 им била направена перкутана коронарна интервенција. Меѓу 17263 пациенти кај кои била направена перкутана коронарна интервенција, во споредба со стандардната доза, двојната доза на клопидогрел ја намалила стапката на примарниот краен исход (3.9% наспроти 4.5% прилагодена HR= 0.86, 95% CI 0.74-0.99, $p=0.039$) и значително ја намалила тромбозата на стентот (1.6% наспроти 2.3%, HR: 0.68; 95% CI: 0.55 0.85; $p=0.001$). Големите крварења биле почести при употреба на двојна доза на клопидогрел отколку при стандардна доза на клопидогрел (1.6% наспроти 1.1%, HR=1.41, 95% CI 1.09-1.83, $p=0.009$). Во оваа студија, ударната доза на клопидогрел од 600 mg покажала конзистентна ефикасност кај пациенти на возраст од ≥ 75 години и пациенти <75 години.

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

Оваа рандомизирана, проспективна, меѓународна, мултицентрична студија го евалуирала пред-третманот со ударна доза на клопидогрел од 600 mg наспроти



ударна доза на клопидогрел од 300 mg во услови на итна перкутана коронарна интервенција кај инфаркт на миокардот со елевација на ST-сегментот. Пациентите примале ударна доза на клопидогрел од 600 mg (n=103) или ударна доза на клопидогрел од 300 mg (n=98) пред перкутаната коронарна интервенција, а потоа им биле препишани 75 mg/ден од денот по перкутаната коронарна интервенција до 1 година. Пациентите кои примале ударна доза на клопидогрел од 600 mg имале значително намалена големина на инфаркт во споредба со оние кои примале ударна доза на клопидогрел од 300 mg. Била забележана поретка појава на тромболиза кај миокарден инфаркт со степен на проток <3, по перкутана коронарна интервенција во групата на ударна доза од 600 mg (5.8% наспроти 16.3%, p=0.031), подобрена левовентрикуларна ејекциона фракција при испис (52.1±9.5% наспроти 48.8±11.3%, p=0.026), и 30-дневните големи несакани кардиоваскуларни настани биле помалку (5.8% наспроти 15%, p=0.049). Не било забележано зголемување на крварењето или компликации на влезното место (секундарни крајни исходи на ден 30).

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

Оваа пост-хок анализа била спроведена за да се оцени дали ударна доза на клопидогрел од 600 mg обезбедува побрза и поголема инхибиција на тромбоцитната активација. Анализата го испитувала влијанието на ударната доза од 600 mg во споредба со 300 mg на 30-дневниот клинички исход, кај 3311 пациенти од главната студија (n=1153; група на 300 mg ударна доза; n=2158; група на 600 mg ударна доза) пред срцева катетеризација проследена со доза од 75 mg/ден за ≥ 6 месеци по исписот. Резултатите покажале значително помали 30-дневни неприлагодени стапки 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 повисоки стапки на крварење. По мултиваријабилна анализа, ударна доза од 600 mg била независен предиктор за пониски стапки на 30-дневни главни несакани срцеви настани (HR: 0.72 [95% CI: 0.53-0.98], p=0.04). Стапката на големо крварење (не поврзана со коронарен артериски bypass графт) била 6.1% во групата на ударна доза од 600 mg и 9.4% во групата на ударна доза од 300 mg (p=0.0005). Стапката на мало крварење била 11.3% во групата на ударна доза од 600 mg и 13.8% во групата на ударна доза од 300 mg (p=0.03).

Долготраен (12 месеци) третман со клопидогрел кај пациенти со инфаркт на миокардот со елевација на ST-сегментот по перкутана коронарна интервенција

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

Оваа рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија била спроведена во Соединетите Американски Држави и Канада, за да се евалуира користа од долготраен (12 месеци) третман со клопидогрел по перкутана коронарна интервенција. Биле рандомизирани 2116 пациенти, да примаат ударна доза клопидогрел од 300 mg (n=1053) или плацебо (n=1063), 3 до 24 часа пред перкутаната коронарна интервенција. Сите пациенти примиле и 325 mg ацетилсалицилна киселина. Потоа, сите пациенти, во двете групи, примале



клопидогрел 75 mg/ден до ден 28. Од ден 29 до 12 месеци, пациентите во клопидогрел групата примале 75 mg/ден клопидогрел, а во контролната група примале плацебо. Двете групи примале ацетилсалицилна киселина во текот на студијата (81 до 325 mg/ден). Првата година, било забележано значително намалување на комбинираниот ризик од смрт, миокарден инфаркт или мозочен инсулт во групата која примала клопидогрел (26.9% релативно намалување, 95% CI: 3.9%-44.4%; $p=0.02$; апсолутно намалување 3%) во споредба со групата која примала плацебо. 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, $p=0.84$) првата година. Главниот наод на оваа студија е дека продолжувањето на употребата на клопидогрел и ацетилсалицилна киселина најмалку 1 година доведува до статистички и клинички значајно намалување на големите тромботични настани.

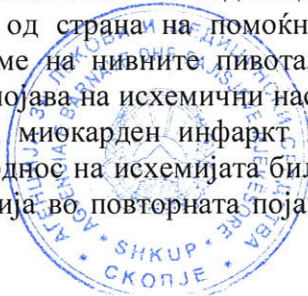
EXCELLENT (англ. Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting)

Оваа проспективна, отворена, рандомизирана студија била спроведено во Кореја, за да се евалуира дали 6-месечната двојна антиромбоцитна терапија (англ. dual antiplatelet therapy - DAPT) ќе биде инфериорна во однос на 12-месечниот DAPT по имплантација на стентови кои ослободуваат лекови. Студијата вклучувала 1443 пациенти подвргнати на имплантација, кои биле рандомизирани да примаат 6-месечен DAPT (ацетилсалицилна киселина 100-200 mg/ден плус клопидогрел 75 mg/ден за 6 месеци и потоа само ацетилсалицилна киселина до 12 месеци) или 12-месечен DAPT (ацетилсалицилна киселина 100 – 200 mg/ден плус клопидогрел 75 mg/ден за 12 месеци). Не била забележана значајна разлика во инциденцата на инсуфициенција на целните крвни садови (составен од срцева смрт, миокарден инфаркт или ревакуларизација на целниот крвен сад) што бил примарен краен исход помеѓу 6-месечните и 12-месечните групи DAPT (HR: 1.14; 95% CI: 0.70-1.86; $p=0.60$). Исто така, студијата не покажала значајна разлика во безбедносниот краен исход (составен од смрт, миокарден инфаркт, мозочен инсулт, тромбоза на стент или големо крварење при тромболиза кај миокарден инфаркт) помеѓу 6-месечните и 12-месечните групи DAPT (HR: 1.15; 95% CI: 0.64-2.06 $p=0.64$). Главниот наод на оваа студија бил дека 6-месечен DAPT не е инфериорен во однос на 12-месечниот DAPT во ризикот од инсуфициенција на целниот крвен сад.

Деескалација на инхибитор на P2Y₁₂ кај акутен коронарен синдром

Преминувањето од помоќен инхибитор на P2Y₁₂ рецепторите, на клопидогрел во комбинација со ацетилсалицилна киселина по акутната фаза кај акутен коронарен синдром, било испитувано во две рандомизирани студии спонзорирани од истражувачите - TOPIC и TROPICAL-ACS - со податоци за клиничкиот исход.

Клиничката корист обезбедена од страна на помоќните инхибитори на P2Y₁₂, тикагрелор и прасугрел, за време на нивните пивотални студии, поврзана е со значајна редукција на повторна појава на исхемични настани (вклучувајќи акутна и субакутна тромбоза на стентот, миокарден инфаркт и итна ревакуларизација). Иако, користа од терапијата во однос на исхемијата била конзистентна во текот на првата година, поголема редукција во повторната појава на исхемијата по акутен



коронарен синдром, била забележана во текот на првите денови од започнувањето на третманот. Спротивно на тоа, пост-шок анализите покажале статистички значаен пораст на ризикот од крварење при употреба на помоќните инхибитори на P2Y₁₂, и тоа претежно за време на фазата на одржување, по првиот месец по акутен коронарен синдром. Студиите TOPIC и TROPICAL-ACS биле дизајнирани за да се испита како да се ублажат настаните поврзани со крварење, а истовремено да се задржи ефикасноста на лекот.

TOPIC (англ. Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

Во оваа рандомизирана, отворена студија биле вклучени пациенти со акутен коронарен синдром на кои им била потребна перкутана коронарна интервенција. На пациентите кои биле на терапија со ацетилсалицилна киселина и помоќен блокатор на P2Y₁₂ и без појава на несакани ефекти во текот на еден месец, им било одредено да се префрлат на фиксна доза на ацетилсалицилна киселина плус клопидогрел (деескалирана DAPT) или да продолжат со на нивниот режим на лекови (непроменет DAPT).

Вкупно биле испитани 645 од 646 пациенти со инфаркт на миокардот со елевација на ST-сегментот или со инфаркт на миокардот без елевација на ST-сегментот или со нестабилна ангина (деескалирана DAPT (n=322); непроменета DAPT (n=323)). Следење во тек на една година било спроведено кај 316 пациенти (98.1%) во групата со деескалирана DAPT и 318 пациенти (98.5%) во групата со непроменетата DAPT. Средното времетраење на периодот на следење за двете групи било 359 дена. Карактеристиките на испитуваните кохорти биле слични во 2-те групи.

Примарниот краен исход кој опфаќа кардиоваскуларна смрт, мозочен инсулт, итна реваскуларизација и BARC (англ. Bleeding Academic Research Consortium) степен на крварење ≥ 2 во првата година по акутен коронарен синдром, се појавил кај 43 пациенти (13.4%) во групата со деескалирана DAPT и кај 85 пациенти (26.3%) во групата со непроменетата DAPT ($p < 0.01$). Оваа статистички значајна разлика главно била поврзана со помалку несакани настани со крварење, без пријавена разлика во исхемичниот краен исход ($p = 0.36$), додека пак BARC степен на крварење ≥ 2 поретко бил забележан во групата со деескалирана DAPT (4.0%) наспроти 14.9% во групата со непроменетата DAPT ($p < 0.01$). Несаканите настани поврзани со крварење дефинирани како сите степени на BARC биле регистрирани кај 30 пациенти (9.3%) во групата со деескалирана DAPT и кај 76 пациенти (23.5%) во групата со непроменетата DAPT ($p < 0.01$).

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

Во оваа рандомизирана, отворена студија биле вклучени 2610 пациенти со акутен коронарен синдром со позитивни биомаркери по успешна перкутана коронарна интервенција. Пациентите биле рандомизирани да примаат прасугрел во доза од 5 или 10 mg/ден (ден 0-14) (n=1306), или прасугрел во доза од 5 или 10 mg/ден (ден 0-7), по што преминале на деескалирана терапија со клопидогрел во доза од 75 mg/ден (ден 8-14) (n=1304), во комбинација со ацетилсалицилна киселина (<100 mg/ден). На 14-тиот ден било извршено испитување на функцијата на



тромбоцитите. Пациентите кои биле третирани само со прасугрел продолжиле со прасугрел уште 11.5 месеци. Пациентите на деескалирана терапија биле подложени на тест за висока реактивност на тромбоцитите (англ. High Platelet Reactivity, HPR). Доколку HPR била ≥ 46 единици, пациентите биле враќани уште 11.5 месеци на терапија со прасугрел 5 или 10 mg/ден; ако HPR била < 46 единици, пациентите продолжиле на третман со клопидогрел во доза од 75 mg/ден уште 11.5 месеци. Ова значи дека во групата на деескалација водена врз основа на вредностите на HPR, пациентите биле на третман или со прасугрел (40%) или со клопидогрел (60%). Сите пациенти продолжиле да примаат ацетилсалицилна киселина и биле следени во период од една година.

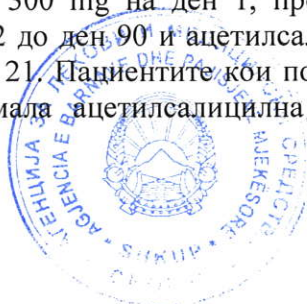
Во оваа студија бил постигнат примарниот краен исход (комбинирана инциденца на кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт, мозочен инсулт и BARC степен на крварење ≥ 2 за 12 месеци) и била утврдена неинфериорност. Несакан настан бил пријавен кај 95 пациенти (7%) во групата со водена деескалација и 118 пациенти (9%) во контролната група (p на неинфериорност=0.0004). Водената деескалација не резултирала со зголемување на комбинираниот ризик од исхемични настани (2.5% во групата со водена деескалација наспроти 3.2% во контролната група; p на неинфериорност=0.0115), ниту во главниот секундарен краен исход - BARC степен на крварење ≥ 2 ((5%) во групата со водена деескалација наспроти 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 деескалација наспроти 11% (137 настани) во контролната група ($p=0.14$).

Двојна антиромбоцитна терапија (ДАРТ) кај пациенти со акутен минорен исхемичен мозочен инсулт или умерена до високоризична транзиторна исхемична атака

Двојната антиромбоцитна терапија со комбинација на клопидогрел и ацетилсалицилна киселина како третман за превенција на акутен минорен исхемичен мозочен удар или умерена до високоризична транзиторна исхемична атака е евалуирана во две рандомизирани студии спонзорирани од страна на истражувачите - CHANCE и POINT, со податоци за клиничката безбедност и ефикасност.

CHANCE (англ. Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events)

Во оваа рандомизирана, двојно слепа, мултицентрична, плацебо-контролирана клиничка студија биле вклучени 5170 кинески пациенти со акутна транзиторна исхемична атака (ABCD2 резултат ≥ 4) или акутен мал мозочен инсулт (NIHSS ≤ 3). Пациентите во двете групи примиле ацетилсалицилна киселина на ден 1 (во доза од 75 до 300 mg, по одлука на лекарот). Пациентите кои по случаен избор биле рандомизирани во групата која примала клопидогрел-ацетилсалицилна киселина, примиле ударна доза клопидогрел од 300 mg на ден 1, проследено со доза на клопидогрел од 75 mg дневно, од ден 2 до ден 90 и ацетилсалицилна киселина во доза од 75 mg дневно, од ден 2 до ден 21. Пациентите кои по случаен избор биле рандомизирани во групата која примала ацетилсалицилна киселина, примиле



плацебо облик на клопидогрел од ден 1 до ден 90 и ацетилсалицилна киселина во доза од 75 mg на дневно, од ден 2 до ден 90.

Примарниот краен исход на ефикасност бил секој нов настан на мозочен инсулт (исхемичен и хеморагичен) во првите 90 дена по акутен минорен исхемичен мозочен инсулт или високоризична транзиторна исхемична атака. Ова се случило кај 212 пациенти (8.2%) во групата на клопидогрел-ацетилсалицилна киселина во споредба со 303 пациенти (11.7%) во групата на ацетилсалицилна киселина (однос на опасност [HR], 0.68; 95% интервал на доверба [CI], 0.57 до 0.81; $p < 0.001$). Исхемичен мозочен инсулт се јавил кај 204 пациенти (7,9%) во групата на клопидогрел- ацетилсалицилна киселина во споредба со 295 (11.4%) во групата на ацетилсалицилна киселина (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 до 0,81; $p < 0,001$). Хеморагичен мозочен инсулт се јавил кај 8 пациенти во секоја од двете испитувани групи (0.3% од секоја група). Умерено или тешко крварење се јавило кај 7 пациенти (0.3%) во групата со клопидогрел-ацетилсалицилна киселина и кај 8 (0.3%) во групата со ацетилсалицилна киселина ($p = 0.73$). Стапката на било кој настан на крварење изнесувала 2.3% во групата клопидогрел-ацетилсалицилна киселина во споредба со 1.6% во групата ацетилсалицилна киселина (HR, 1.41; 95% CI, 0.95 до 2.10; $p = 0.09$).

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

Во оваа рандомизирана, двојно слепа, мултицентрична, плацебо-контролирана клиничка студија биле опфатени 4881 пациенти од различни држави со акутна транзиторна исхемична атака (ABCD2 резултат ≥ 4) или помал мозочен инсулт (NIHSS ≤ 3). Сите пациенти од двете групи примиле ацетилсалицилна киселина од ден 1 до ден 90 (50-325 mg во зависност од одлуката на лекарот). Пациентите кои по случаен избор биле рандомизирани во групата на клопидогрел, примиле ударна доза на клопидогрел од 600 mg на ден 1, проследено со доза на клопидогрел од 75 mg дневно од ден 2 до ден 90. Пациентите кои по случаен избор биле рандомизирани во плацебо групата, примале плацебо облик на клопидогрел од ден 1 до ден 90.

Примарниот краен исход на ефикасност бил композитен и се состоел од големи исхемични настани (исхемичен мозочен инсулт, миокарден инфаркт или смрт од исхемичен васкуларен настан) на ден 90. Ова се јавило кај 121 пациент (5.0%) кои примале клопидогрел плус ацетилсалицилна киселина во споредба со 160 пациенти (6.5%) кои примале само ацетилсалицилна киселина (HR, 0.75; 95% CI, 0.59 до 0.95; $p = 0.02$). Секундарниот краен исход на исхемичен мозочен инсулт се јавил кај 112 пациенти (4.6%) кои примале клопидогрел плус ацетилсалицилна киселина во споредба со 155 пациенти (6.3%) кои примале само ацетилсалицилна киселина (HR, 0.72; 95% CI, 0.56 до 0.92; $p = 0.01$). Примарниот безбедносен исход на големо крварење се јавил кај 23 од 2432 пациенти (0.9%) кои примале клопидогрел плус ацетилсалицилна киселина и кај 10 од 2449 пациенти (0.4%) кои примале само ацетилсалицилна киселина (HR, 2.32; 95% CI, 1.10 до 4.87; $p = 0.02$). Помало крварење се јавило кај 40 пациенти (1.6%) кои примале клопидогрел плус ацетилсалицилна киселина и кај 13 (0.5%) кои примале само ацетилсалицилна киселина (HR, 3.12; 95% CI, 1.67 до 5.83; $p = 0.001$).

Анализа на временската распределба во CHANCE и POINT



Не била утврдена придобивка во однос на ефикасноста со продолжувањето на двојната анти тромбоцитна терапија повеќе од 21 ден. Направена е временска распределба на големите исхемични настани и големите крварења според дадената терапија за да се анализира влијанието на краткотрајната временска распределба на двојната анти тромбоцитна терапија.

Табела 1- Временска распределба на големите исхемични настани и големите крварења според дадената терапија во CHANCE и POINT

Исход во CHANCE и POINT	Терапија	Број на настани			
		Вкупно	Прва недела	Втора недела	Трета недела
Голем исхемичен настан	Ацетилсалицилна киселина (n=5035)	458	330	36	21
	Клопидогрел+ацетилсалицилна киселина (n=5016)	328	217	30	14
	Разлика	130	113	6	7
Големо крварење	Ацетилсалицилна киселина (n=5035)	18	4	2	1
	Клопидогрел+ацетилсалицилна киселина (n=5016)	30	10	4	2
	Разлика	-12	-6	-2	-1

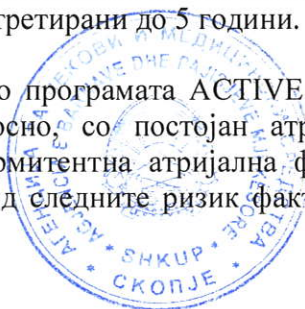
Атријална фибрилација

Во ACTIVE-W и ACTIVE-A студиите, одделни испитувања во програмата ACTIVE, биле вклучени пациенти со атријална фибрилација кои имале најмалку еден ризик фактор за васкуларни настани. Врз основа на критериумите за вклучување, лекарите вклучувале пациенти во ACTIVE-W ако се кандидати за терапија со антагонисти на витамин К (како што е варфарин). Студијата ACTIVE-A вклучила пациенти кои не можат да примаат терапија со антагонисти на витамин К, бидејќи тие не беле во можност или не сакале да добијат третман.

Студијата ACTIVE-W покажала дека антикоагулантниот третман со антагонисти на витамин К бил поефикасен отколку со клопидогрел и ацетилсалицилна киселина.

Студијата ACTIVE-A (n=7554) била мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија во која се споредувал клопидогрел 75 mg/ден+ацетилсалицилна киселина (n=3772) со плацебо+ацетилсалицилна киселина (n=3782). Препорачаната доза на ацетилсалицилната киселина била 75-100 mg/ден. Пациентите биле третирани до 5 години.

Пациентите рандомизирани во програмата ACTIVE биле оние со документирана атријална фибрилација, односно со постојан атријална фибрилација или со најмалку 2 епизоди на интермитентна атријална фибрилација во изминатите 6 месеци и имале барем еден од следните ризик фактори: возраст ≥ 75 години или



возраст од 55 до 74 години и или дијабетес мелитус за кој е потребна терапија со лекови, или документиран претходен миокарден инфаркт или документирана коронарна артериска болест; третирани за системска хипертензија; претходен мозочен инсулт, транзиторна исхемична атака или не-ЦНС системска емболија; лева вентрикуларна дисфункција со ејекциона фракција на левиот вентрикул <45%; или документирана периферна васкуларна болест. Средната вредност на CHADS₂ била 2.0 (опсег 0-6).

Главните критериуми за исклучување на пациентите биле документиран пептичен улкус во претходните 6 месеци; претходна интрацеребрална хеморагија; сигнификантна тромбоцитопенија (број на тромбоцити <50x10⁹/l); потреба од клопидогрел или перорални антикоагуланси; или неподносливост на некој од двата лека.

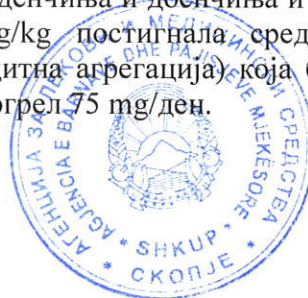
73% од пациентите вклучени во студијата ACTIVE-A, според проценка на лекарот, не можеле да примаат антагонисти на витамин К, заради неможност за следење на INR (International Normalised Ratio), предиспозиција за паѓање или трауми на глава или специфичен ризик од крварење; за 26% од пациентите, одлуката на лекарот била базирана на неподготвеноста на пациентот да прима антагонисти на витамин К.

Популацијата на пациенти вклучувала 41.8% жени. Средната возраст била 71 година, 41.6% од пациентите биле ≥75 години. Вкупно 23.0% од пациентите примале антиаритмици, 52.1% бета блокатори, 54.6% АКЕ инхибитори и 25.4% статини.

Бројот на пациенти кои го достигнале примарниот краен исход (време до прво појавување на мозочен инсулт, миокарден инфаркт, не-ЦНС системска емболија или васкуларна смрт) бил 832 (22.1%) во групата која примала клопидогрел+ацетилсалицилна киселина и 924 (24.4%) во групата која примала плацебо+ацетилсалицилна киселина (релативно намалување на ризикот од 11.1%, 95% CI од 2.4% до 19.1%, p=0.013), примарно поради големото намалување на инциденцата на мозочни инсулти. Мозочен инсулт се јавил кај 296 пациенти (7.8%) кои примале клопидогрел+ацетилсалицилна киселина и 408 пациенти (10.8%) кои примале плацебо+ацетилсалицилна киселина (редукција на релативен ризик од 28.4%, 95% CI, 16.8% до 38.3%, p=0.00001).

Педијатриска популација

Во студија за зголемување на дозата кај 86 новородени или доенчиња на возраст до 24 месеци со ризик од тромбоза (PICOLO), клопидогрел бил евалуиран во последователни дози од 0.01, 0.1 и 0.2 mg/kg кај новороденчиња и доенчиња и 0.15 mg/kg само кај новороденчиња. Дозата од 0.2 mg/kg постигнала средната инхибиција од 49.3% (5 μM ADP-индуцирана тромбоцитна агрегација) која била компарабилна со онаа кај возрасни кои примале клопидогрел 75 mg/ден.



Во рандомизирана, двојно слепа, на паралелни групи студија (CLARINET), 906 педијатриски пациенти (новороденчиња и доенчиња) со цијанотично вродено срцево заболување биле палијативно третирани со системско-пулмонален артериски шант и биле рандомизирани да примаат клопидогрел 0.2 mg/kg (n=467) или плацебо (n=439), со истовремена терапија до втората фаза на хируршката интервенција. Средното време помеѓу воспоставувањето на палијативниот шант и првата примена на испитуваниот лек било 20 дена. Околу 88% од пациентите истовремено примале ацетилсалицилна киселина (од 1 до 23 mg/kg/ден). Не биле забележани сигнификантни разлики меѓу групите во однос на примарниот краен исход како смрт, тромбоза на шантот или интервенција на срцето пред 120-тиот ден од животот, вклучувајќи и настани од тромботична природа (89 [19.1%] за групата на клопидогрел и 90 [20.5%] за плацебо групата) (видете дел 4.2). Крварењето било најчесто пријавено несакано дејство и во групата која примала клопидогрел и во групата која примала плацебо, сепак, немало значајна разлика во стапката на крварење помеѓу групите. При следење на безбедноста на оваа студија во подолг временски период, 26 пациенти со шант, на возраст од 1 година, примале клопидогрел до 18-месечна возраст. При долготрајно следење на безбедноста не биле забележани нови појави кои би предизвикале загриженост од безбедносен аспект.

Студиите CLARINET и PICOLO биле спроведени со употреба на клопидогрел во форма на раствор. Во студија за релативна биорасположивост кај возрасни, растворот на клопидогрел покажал сличен обем и малку повисока стапка на апсорпција на главниот циркулирачки (неактивен) метаболит во споредба со одобрената таблета.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

После еднократна и повторена перорална доза од 75 mg дневно, клопидогрел брзо се апсорбира. Средната вредност на максималните концентрации на непроменетиот клопидогрел во плазмата (околу 2.2-2.5 ng/ml по еднократна перорална доза од 75 mg) се јавува околу 45 минути после примена на дозата. Апсорпцијата е најмалку 50%, базирана на уринарна екскреција на метаболитите на клопидогрел.

Дистрибуција

Клопидогрел и главниот циркулирачки (неактивен) метаболит, *in vitro* реверзибилно се врзуваат за хуманите плазматски протеини (98% и 94% соодветно). Врзувањето не е сатурабилно при употреба на широк распон на концентрација во *in vitro* услови.

Биотрансформација

Клопидогрел екстензивно се метаболизира во хепарот. *In vitro* и *in vivo*, клопидогрел се метаболизира преку два главни метаболни пата: еден посредуван од естерази и води кон хидролиза во неактивен дериват на карбоксилна киселина (85% од циркулирачките метаболити) и еден посредуван од повеќе цитохроми P450.



Клопидогрел прво се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел интермедиерен метаболит. Последователниот метаболизам на 2-оксо-клопидогрел интермедиерниот метаболит резултира со формирање на активен метаболит, тиол дериват на клопидогрел. Активниот метаболит се формира најмногу од CYP2C19 со учество на неколку други CYP ензими, вклучувајќи ги CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активниот тиол метаболит кој е изолиран *in vitro*, брзо и иреверзибилно се врзува за тромбоцитните рецептори, на тој начин инхибирајќи ја тромбоцитната агрегација.

Стах на активниот метаболит е двојно повисок по еднакратна доза од 300 mg клопидогрел како ударна доза отколку што е по четири дена од 75 mg доза на одржување. Стах се јавува околу 30 до 60 минути после примена на дозата.

Елиминација

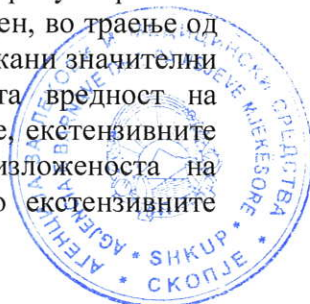
После перорална доза на ¹⁴C обележан клопидогрел кај мажи, приближно 50% од дозата се излачува во урината, а приближно 46% во фецесот, за 120 часа после дозирањето. После единечна перорална доза од 75 mg, клопидогрел има полуживотот од приближно 6 часа. Полуживотот на елиминација на главниот циркулирачки (неактивен) метаболит изнесувал 8 часа после еднакратна и повторувана примена.

Фармакогенетика

CYP2C19 е вклучен во формирањето на активниот метаболит и на 2-оксо-клопидогрел интермедиерниот метаболит. Фармакокинетиката на активниот метаболит на клопидогрел и антитромбоцитните ефекти, мерени со *ex vivo* тестови на тромбоцитната агрегација, се разликуваат според CYP2C19 генотипот.

Алелот CYP2C19*1 одговара на целосно функционален метаболизам, додека CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите се нефункционални. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите чинат поголем дел од алелите со намалена функција кај слабите метаболизатори од белата раса (85%) и азијатите (99%). Други алели поврзани со отсуство или намален метаболизам се поретки и ги вклучуваат CYP2C19*4, *5, *6, *7, и *8. Пациент кој е слаб метаболизер ќе има два нефункционални алела, како што е дефинирано погоре. Публикуваните фреквенции за слабите метаболизатори со CYP2C19 генотипови се приближно 2% за белата раса, 4% за црната раса и 14% за Кинезите. Достапни се тестови за одредување на CYP2C19 гениотопот на пациентот.

Во вкрстена студија кај 40 здрави испитаници, по 10 во секоја од четирите групи на CYP2C19 метаболизатори (ултрабрзи, екстензивни, умерени и слаби), биле евалуирани фармакокинетските и антитромбоцитните одговори при употреба на 300 mg проследено со 75 mg/ден и 600 mg проследено со 150 mg/ден, во траење од вкупно 5 дена (состојба на динамичка рамнотежа). Не биле забележани значителни разлики во изложеноста на активниот метаболит и средната вредност на инхибиција на тромбоцитната агрегација (IPA) помеѓу ултрабрзите, екстензивните и умерените метаболизатори. Кај слабите метаболизатори, изложеноста на активниот метаболит била намалена за 63-71% во споредба со екстензивните



метаболизатори. По режим на дозирање од 300 mg/75 mg, антитромбоцитните одговори биле намалени кај слабите метаболизатори со средна IPA (5 μ M ADP) од 24% (24 часа) и 37% (ден 5) во споредба со IPA од 39% (24 часа) и 58% (ден 5) кај екстензивните метаболизатори и 37% (24 часа) и 60% (ден 5) кај умерените метаболизатори. Кога слабите метаболизатори примеиле режим на дозирање од 600 mg/150mg, изложеноста на активниот метаболит била поголема отколку при режим на дозирање од 300 mg/75 mg. Покрај тоа, IPA била 32% (24 часа) и 61% (ден 5), што било поголемо отколку кај слабите метаболизатори кои примеиле режим на дозирање од 300 mg/75 mg и било слично на другите групи метаболизатори на CYP2C19 кои примале на дозирање од 300 mg/75 mg. Во клинички испитувања не е утврден соодветен режим на дозирање за оваа популација на пациенти.

Во согласност со горенаведените резултати, во мета-анализа која вклучува 6 студии со 335 испитаници третирани со клопидогрел во состојба на динамичка рамнотежа, се покажало дека експозицијата на активниот метаболит била намалена за 28% за умерените метаболизатори и 72% за слабите метаболизатори, додека инхибицијата на тромбоцитната агрегација (5 μ M ADP) била намалена со разлики во IPA од 5.9% и 21.4%, соодветно, во споредба со екстензивните метаболизатори.

Влијанието на CYP2C19 генотипот врз клиничките исходи кај пациенти третирани со клопидогрел не било евалуирано во проспективни, рандомизирани, контролирани испитувања. Меѓутоа, постојат голем број на ретроспективни анализи за евалуација на овој ефект кај пациенти третирани со клопидогрел за кои постојат резултати од генотипизација: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) и ACTIVE-A (n=601), како и голем број на објавени кохорт студии.

Во TRITON-TIMI 38 и 3 од кохорт студиите (Collet, Sibbing, Giusti), комбинираната група на пациенти со статус на умерени или слаби метаболизатори, имале повисока стапка на кардиоваскуларни настани (смрт, миокарден инфаркт и мозочен инсулт) или стентна тромбоза во споредба со екстензивните метаболизатори.

Во CHARISMA и една кохорт студија (Simon), била забележана зголемена стапка на настан само кај слабите метаболизатори во споредба со екстензивните метаболизатори.

Во CURE, CLARITY, ACTIVE-A и една од кохорт студии (Trenk), не била забележана зголемена стапка на настан, базирано на метаболизаторскиот статус.

Ниту една од овие анализи не била со соодветна големина за да се детектираа разлики во исходот кај слабите метаболизатори.

Посебни популации

Фармакокинетиката на активниот метаболит на клопидогрел не е позната кај овие посебни популации.



Ренално оштетување

После повторувани дози на 75 mg клопидогрел дневно, кај испитаници со тешко нарушена ренална функција (креатинин клиренс од 5 до 15 ml/min) инхибицијата на ADP индуцираната агрегација на тромбоцити била помала (25%) отколку кај здрави испитаници. Сепак, продолжувањето на времето на крварење било слично со она забележано кај здрави испитаници кои примале 75 mg клопидогрел дневно. Клиничката подносливост била добра кај сите пациенти.

Хепатално оштетување

После повторувани дози на 75 mg клопидогрел дневно, во тек на 10 дена, кај испитаници со тешко нарушена хепатална функција, инхибицијата на ADP индуцираната агрегација на тромбоцити била слична со таа кај здравите испитаници. Средното продолжување на времето на крварење било исто така слично во двете групи.

Раса

Преваленцата на CYP2C19 алелите што резултира со интермедиерен и слаб метаболизам на CYP2C19 се разликува според раса/етничка припадност (видете Фармакогенетика). Во литературата, кај азиските популации, достапни се ограничени податоци за да се процени клиничка импликација на генотипирање на овој CYP на клиничкиот исход на настаните.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Во тек на претклиничките испитувања на стаорци и бабуни, најчесто биле забележани хепатални промени. Овие промени биле забележани при примена на дози барем 25 пати повисоки од дозите кај пациентите кои примале клиничка доза од 75 mg дневно, и биле резултат на дејството врз хепаталните метаболички ензими. Влијание врз овие хепатални ензими не било забележано кај луѓе кои примале тераписки дози на клопидогрел.

Исто така, при многу големи дози, кај стаорци и бабуни забележана е слаба гастрична подносливост на клопидогрел (гастритис, ерозија на желудникот и/или повраќање).

Не биле забележани канцерогени ефекти, кога клопидогрел бил администриран на глувци 78 недели и на стаорци 104 недели, во дози од 77 mg/kg дневно (кои се барем 25 пати поголеми од дозите кај пациенти кои примаат клиничка доза од 75 mg дневно).

Клопидогрел е тестиран во многу *in vitro* и *in vivo* генотоксични студии, и при тоа не покажал генотоксична активност.

Клопидогрел не покажал штетно дејство врз фертилитетот кај мажски и женски стаорци и немал тератогени ефекти кај стаорци или зајаци. Кога бил даван кај женки стаорци кои доеле, клопидогрел предизвикал незначително каснење во



развојот на младенчињата. Специфични фармакокинетски студии изведени со радиоактивно обележан клопидогрел, покажале дека активната состојка или нејзините метаболити се излачуваат во млекото. Поради тоа, не може да се исклучи директен ефект (слаба токсичност) или индиректен ефект (намалена палатабилност).

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Манитол, микрокристална целулоза, хидроксипропил целулоза, кроскармелоза натриум, силициум диоксид колоиден безводен, талк, стеаринска киселина (микронизирана), хипромелоза, макрогол 6000, титан диоксид, боја железо оксид црвена Е 172.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригиналното пакување.

6.5 Природа и содржина на пакување

Кутија со 30 филм-обложени таблети од 75 mg (блистер 3 x 10)/кутија).

Кутија со 60 филм-обложени таблети од 75 mg (блистер 6 x 10)/кутија).

Кутија со 90 филм-обложени таблети од 75 mg (блистер 9 x 10)/кутија).

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

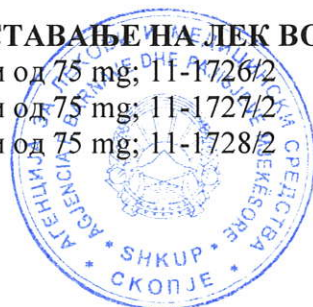
РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Кутија со 30 филм-обложени таблети од 75 mg; 11-1726/2

Кутија со 60 филм-обложени таблети од 75 mg; 11-1727/2

Кутија со 90 филм-обложени таблети од 75 mg; 11-1728/2



9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

30.08.2005/18.10.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2024

