

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Zyllt 75 mg filmom obložena tableta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela u obliku klopidogrel hidrogensulfata.

Pomoćne supstance s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 108,125 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičaste, okrugle i blago konveksne filmom obložene tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

*Sekundarna prevencija aterotrombotičkih događaja*

Klopidogrel je indiciran u:

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

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

*Klopidogrel je indiciran u kombinaciji s ASK u:*

- odraslih bolesnika s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem (vrijednost ABCD<sup>2</sup>  $\geq$ 4) ili manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq$ 3) unutar 24 sata od pojave ili prolaznog ishemijskog napadaja ili ishemijskog moždanog udara.

*Prevensija aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja u fibrilaciji atriya*

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

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

<sup>1</sup>Dob, krvni pritisak, kliničke značajke, trajanje i dijagnoza šećerne bolesti

<sup>2</sup> Ljestvica za moždani udar Nacionalnog instituta za zdravlje

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), liječenje klopidogetrelom treba započeti s jednokratnom udarnom dozom od 300 mg ili 600 mg. Udarna doza od 600 mg može se razmotriti u bolesnika u dobi <75 godina kad je planirana perkutana koronarna intervencija (vidjeti dio 4.4). Liječenje klopidogetrelom treba nastaviti sa 75 mg jedanput dnevno (uz acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) 75 mg do 325 mg dnevno). Budući da se više doze acetilsalicilne kiseline povezuju s visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se da doza ASK ne bude veća od 100 mg. Optimalno trajanje liječenja još formalno nije utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podupiru trajanje liječenja do 12 mjeseci, a najveći učinak zabilježen je u trećem mjesecu liječenja (vidjeti dio 5.1).

- Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta: liječenje klopidogetrelom provodi se jednom dnevnom dozom od 75 mg, a započinje udarnom dozom od 300 mg u kombinaciji s ASK te sa ili bez trombolitika. Kod liječenih bolesnika starijih od 75 godina liječenje klopidogetrelom ne treba započinjati udarnom dozom. Kombinirano liječenje treba započeti što je ranije moguće nakon pojave simptoma i nastaviti kroz najmanje 4 sedmice. Korist kombinacije klopidogetrela s ASK u trajanju dužem od 4 sedmice nije ispitivana u ovom stanju (vidjeti dio 5.1).

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

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

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

Propuštena doza:

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

Pedijatrijska populacija

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Može se uzimati uz obrok ili bez obroka.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Aktivno patološko krvarenje, poput peptičkog ulkusa ili intrakranijalnog krvarenja.

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

*Krvarenje i hematološki poremećaji*

Zbog opasnosti od krvarenja i hematoloških nuspojava, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili druge relevantne nalaze kad god se tokom liječenja pojave klinički znakovi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8). Kao i u slučaju drugih antitrombotičnih lijekova, klopidogetrel s oprezom treba davati

**Odobreno  
ALMBIH  
22.5.2023.**

bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog povrede, hirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se liječe s ASK, heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući Cox-2 inhibitore ili selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili jake CYP2C19 induktore ili druge lijekove povezane s rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (vidjeti dio 4.5.). Bolesnike treba pomno nadzirati radi bilo kakvih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, poglavito tokom prvih sedmica liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili hirurških zahvata. Ne preporučuje se istovremena primjena klopidogrela i drugih oralnih antikoagulanasa, jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5).

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

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

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

#### *Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)*

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

#### *Stečena hemofilija*

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

#### *Nedavni ishemijski moždani udar*

##### *- Inicijalno liječenje*

- U bolesnika s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem, potrebno je započeti s dvojnou antitrombocitnom terapijom (klopidogrel i ASK) najkasnije 24 sata nakon događaja.
- Nema podataka o koristi i riziku kratkoročne dvojne antitrombocitne terapije u bolesnika s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem s (netraumatskim) intrakranijalnim krvarenjem u povijesti bolesti.
- U bolesnika s *non-minor* ishemijskim moždanim udarom, monoterapija klopidogrela treba se započeti tek nakon prvih 7 dana od događaja.

##### *- Bolesnici s non-minor ishemijskim moždanim udarom (NIHSS >4)*

S obzirom da nema podataka, ne preporučuje se primjena dvojne antitrombocitne terapije (vidjeti dio 4.1).

##### *- Nedavni manji ishemijski moždani udar ili umjereni do visokorizični prolazni ishemijski napadaj u bolesnika u kojih je intervencija indicirana ili planirana*

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

#### *Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetika: u bolesnika koji su slabi CYP2C19 metabolizatori, kod preporučenih doza klopidogrela supstanca se manja količina aktivnog metabolita te ima manji učinak na funkciju trombocita. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

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

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

#### *Supstrati CYP2C8*

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

#### *Križne reakcije među tienopiridinima*

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Pomoćne supstancai*

Zyllt sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, ukupnim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

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

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

*Acetilsalicilna kiselina (ASK):* ASK nije uticala na promjenu klopidogrelom posredovane inhibicije ADP-om inducirane agregacije trombocita, ali je klopidogrel potencirao učinak ASK na agregaciju trombocita posredovanu kolagenom. Međutim, istovremena primjena 500 mg ASK dva puta dnevno tokom jednog dana nije značajno produžila vrijeme krvarenja već produženo uzimanjem klopidogrela. Farmakodinamička interakcija između klopidogrela i acetilsalicilne kiseline moguća je i ona može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga, kod istovremene primjene potreban je oprez (vidjeti dio 4.4). Međutim, klopidogrel i ASK su se istovremeno primjenjivali u trajanju do jedne godine (vidjeti dio 5.1).

*Heparin:* u jednoj kliničkoj studiji provedenoj na zdravim ispitanicima, primjena klopidogrela nije iziskivala promjenu doze heparina, niti je mijenjala učinak heparina na koagulaciju. Istovremena primijena heparina nije imala učinak na inhibiciju agregacije trombocita induciranu klopidogrelom.

Farmakodinamička interakcija između klopidogrela i heparina je moguća i može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je pri istovremenoj primjeni potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

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

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

*Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI):* budući da lijekovi iz skupine SSRI utiču na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, potreban je oprez prilikom istovremene primjene SSRI i klopidogrela.

#### *Ostala istovremena terapija:*

##### Induktori CYP2C19

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

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

##### Inhibitori CYP2C19

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

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

##### Inhibitori protonske pumpe (IPP):

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

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

Manje izraženo smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela opaženo je kod pantoprazola i lanzoprazola.

Koncentracija aktivnog metabolita u plazmi bila je smanjena za 20% (udarna doza) i 14% (doza održavanja) tokom istovremene terapije pantoprazolom u dozi od 80 mg jednom dnevno. To je bilo povezano sa smanjenjem prosječne vrijednosti inhibicije agregacije trombocita od 15% odnosno 11%.

Ovi rezultati upućuju na to da se klopidogrel može primjenjivati istovremeno s pantoprazolom.

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H<sub>2</sub> blokatora ili antacida, utiču na antitrombocitnu aktivnost klopidogrela.

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

Značajno niža izloženost aktivnom metabolitu klopidogrela i smanjena inhibicija trombocita opaženi su u bolesnika zaraženih HIV-om koji su liječeni antiretrovirusnim terapijama (ART) pojačanim ritonaviroom ili kobicistatom. Iako klinički značaj ovih nalaza nije jasan, zabilježene su spontane prijave slučajeva u kojima su bolesnici zaraženi HIV-om a liječeni pojačanim ART-om, doživjeli ponovnu okluziju nakon uspostavljanja prohodnosti ili doživjeli trombozu tokom razdoblja liječenja udarnom dozom klopidogrela. Izloženost klopidogrelu i prosječna inhibicija trombocita mogu se smanjiti istovremenom primjenom ritonavira. Stoga istovremenu primjenu klopidogrela s pojačanim terapijama ART-a treba izbjegavati.

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

Farmakokinetika digoksina ili teofilina nije se mijenjala pri istovremenoj primjeni klopidogrela. Antacidi nisu uticali na opseg apsorpcije klopidogrela.

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

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

Osim gore opisanih interakcija specifičnih lijekova, nisu provedena ispitivanja interakcija klopidogrela s nekim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterotrombotskom bolesti.

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

Kao i kod drugih oralnih P2Y<sub>12</sub> inhibitora, istovremena primjena agonista opioida može potencijalno odgoditi i smanjiti apsorpciju klopidogrela, pretpostavlja se zbog usporenog želučanog pražnjenja. Klinički značaj je nepoznat. Potrebno je razmotriti primjenu parenteralnog antitrombocitnog lijeka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom kod kojih se mora istovremeno primijeniti morfin ili drugi agonisti opioida.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

S obzirom na to da nema dovoljno podataka o primjeni klopidogrela u trudnica, preporučljivo je, kao mjera opreza, ne koristiti klopidogrel za vrijeme trudnoće. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke vezane za trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

##### *Dojenje*

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

### Plodnost

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

#### 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Klopidogrel ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rad sa mašinama.

#### 4.8 Nuspojave

##### *Sažetak profila sigurnosti primjene*

Sigurnost primjene klopidogrela ispitana je na više od 44 000 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, uključujući više od 12 000 bolesnika koji su lijek primali godinu ili više dana. Sveukupno su, u studiji CAPRIE, podaci za klopidogrel u dozi od 75 mg/dan bili slični podacima za ASK u dozi od 325 mg/dan, bez obzira na dob, spol ili rasu. Klinički značajne nuspojave opažene u studijama CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT i ACTIVE-A opisane su u daljnjem tekstu. Uz iskustvo iz kliničkih ispitivanja, nuspojave su se prijavljivale i spontano.

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

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

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

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

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

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

##### *Tablični popis nuspojava*

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

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

Klasifikacija organskih sistema	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, Nepoznato*
---------------------------------	-------	-------------	---------	--------------------------

Klasifikacija organskih sistema	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, Nepoznato*
Poremećaji krvi i limfnog sistema		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, stečena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
Srčani poremećaji				Kounisov sindrom (alergijska vazospastična angina/alergijski infarkt miokarda) u kontekstu reakcije preosjetljivosti na klopidogrel*
Poremećaji imunološkog sistema				serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, križno reaktivna preosjetljivost na lijekove iz skupine tienopiridina (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4), autoimuni inzulinski sindrom koji može dovesti do teške hipoglikemije, osobito u bolesnika s podtipom HLA DRA4 (češći u japanskoj populaciji)*
Psihijatrijski poremećaji				halucinacije, konfuznost
Poremećaji nervnog sistema		intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi s fatalnim ishodom) glavobolja, parestezija, omaglica		poremećaj okusa ageuzija
Poremećaji oka		krvarenje u oku (spojnica, unutrašnjost oka, mrežnica)		
Poremećaji uha i labirinta			vrtoglavica	
Krvožilni poremećaji	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis, hipotenzija



Klasifikacija organskih sistema	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, Nepoznato*
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	epistaksa			krvarenje u dišnome sistemu (hemoptiza, plućno krvarenje), bronhospazam, intersticijski pneumonitis, eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sistema	gastro-intestinalno krvarenje, proljev, bol u trbuhu, dispepsija	ulkus želuca i dvanaesnika, gastritis, povraćanje, mučnina, konstipacija, flatulencija	retroperitonealno krvarenje	gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje s fatalnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis), stomatitis
Poremećaji jetre i žuči				akutno zatajenje jetre, hepatitis, abnormalni nalazi jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	modrice	osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, erythema multiforme, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvan lijekom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), eritematozni ili eksfolijativni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			ginekomastija	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				mišićnokoštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		hematurija		glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu punkcije			vrućica
Pretrage		produženo vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj trombocita		

\* Podaci se odnose na klopidogrel s učestalosti „nepoznato“.

### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba)).

### **4.9 Predoziranje**

Predoziranje klopidogrelom može izazvati produženje vremena krvarenja i posljedičnog krvarenja kao komplikacije. Ako se primijeti krvarenje, treba razmotriti primjerenu terapiju.

Nije pronađen antidot za farmakološku aktivnost klopidogrela. Ako je hitno potrebno korigirati produljeno vrijeme krvarenja, transfuzija trombocita može smanjiti učinak klopidogrela.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

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

#### *Mehanizam djelovanja*

Klopidogrel je predlijek, čiji je jedan metabolit inhibitor agregacije trombocita. Da bi nastao taj aktivni metabolit koji inhibira agregaciju trombocita, klopidogrel se mora metabolizirati pomoću enzima CYP450. Aktivni metabolit klopidogrela selektivno inhibira vezanje adenozin difosfata (ADP) za njegov receptor P2Y<sub>12</sub> na trombocitima te posljedično ADP-om posredovano aktiviranje kompleksa GPIIb/IIIa, inhibirajući tako agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezanja, izloženi trombociti zahvaćeni su ovim učinkom do kraja svog životnog vijeka (oko 7-10 dana), a povrat normalne funkcije trombocita događa se brzinom koja odgovara brzini supstancaanja novih trombocita. Klopidogrel, također, inhibira agregaciju trombocita induciranu drugim agonistima, pored ADP-a i to blokiranjem pojačavanja aktivacije trombocita oslobođenim ADP-om.

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

#### *Farmakodinamički učinci*

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

#### *Klinička djelotvornost i sigurnost primjene*

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

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

Studija CAPRIE uključivala je 19 185 bolesnika s aterotrombozom koja se manifestirala kao nedavni

infarkt miokarda (<35 dana), nedavni ishemijski moždani udar (između 7 dana i 6 mjeseci) ili utvrđena bolest perifernih arterija (BPA). Bolesnici su randomizirani u skupine koje su dnevno primale 75 mg klopidogrela ili 325 mg acetilsalicilne kiseline te su praćeni od 1 do 3 godine. U podskupini s infarktom miokarda većina je bolesnika prvih nekoliko dana nakon akutnog infarkta miokarda primala ASK. Pri usporedbi s ASK, klopidogrel je značajno smanjio incidencu novih ishemijskih događaja (kombinirani ishod infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara i vaskularne smrti). U analizi ITT (engl. 'intention to treat') zabilježeno je 939 slučajeva u skupini koja je primala klopidogrel, a 1020 u skupini koja je primala ASK (relativno smanjenje rizika, RRR - engl. relative risk reduction = 8,7% [95% CI: 0,2 do 16,4]; p=0,045) što, odgovara broju od dodatnih 10 bolesnika kojima je spriječen novi ishemijski događaj, na svakih 1000 bolesnika liječenih 2 godine [CI: 0 do 20]. Analiza ukupne smrtnosti, sekundarnog ishoda studije, nije pokazala značajnu razliku između klopidogrela (5,8%) i ASK (6,0%).

U analizi podskupina sačinjenih prema stanju (infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, BPA) najveću su korist od liječenja (postignuta statistička značajnost pri p = 0,003) imali bolesnici s bolešću perifernih arterija (BPA), posebno oni koji su u anamnezi imali infarkt miokarda (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2), a manja korist (ne značajno različita od učinka ASK) uočena je u bolesnika s moždanim udarom (RRR = 7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [p=0,258]). U bolesnika koji su u studiju uključeni samo zbog nedavnog infarkta miokarda, klopidogrel je bio brojčano slabiji, ali se statistički nije razlikovao od ASK (RRR = -4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [p=0,639]). Dodatno, analiza podskupina prema dobi ukazuje da je korist od liječenja klopidogrelom manja u bolesnika iznad 75 godina nego u onih ≤75 godina.

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

#### *Akutni koronarni sindrom*

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

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

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

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

Rezultati koji su dobiveni u različitim populacijama (primjerice, nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda, niska do visoka razina rizika, šećerna bolest, potreba revaskularizacije, dob, spol itd.) bili su sukladni rezultatima primarne analize. U tzv. post-hoc analizi 2.172 bolesnika (17% ukupne CURE populacije) koji su se podvrgli ugradnji stenta (Stent-CURE), podaci su pokazali da je klopidogrel u usporedbi s placebom, pokazao značajno smanjenje relativnog rizika od 26,2% za koprimarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar) kao i značajno smanjenje relativnog rizika od 23,9% za drugi koprimarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija).

Osim toga, sigurnosni profil klopidogrela nije u toj podskupini bolesnika izazvao bilo kakvu zabrinutost. Prema tome, rezultati iz te podskupine su u skladu s cjelokupnim rezultatima ispitivanja.

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

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

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

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

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

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

De-eskalacija P2Y12inhibitora (prelazak sa potentnijeg na slabiji P2Y12inhibitor) kod akutnog koronarnog sindroma

Prelazak s potentnijeg inhibitora P2Y12receptora na klopidogrel u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom nakon akutne faze akutnog koronarnog sindroma (ACS) ispitan je u dva randomizirana ispitivanja sponzorirana od strane ispitivača (engl. investigator-sponsored studies, ISS) TOPIC i TROPICAL-ACS, s podacima o kliničkim ishodima.

Klinička korist koju su u pivotalnim ispitivanjima pokazali potentniji inhibitori P2Y12, tikagrelor i prasugrel, povezana je sa značajnim smanjenjem rekurentnih ishemijskih događaja (uključujući akutnu

**Odobreno  
ALMBIH  
22.5.2023.**

i subakutnu trombozu stenta, infarkt miokarda i hitnu revaskularizaciju). Iako je korist s obzirom na ishemiju bila konzistentna tokom prve godine liječenja, veće smanjenje u pogledu ponovne pojave ishemije nakon akutnog koronarnog sindroma uočeno je tokom prvih dana nakon započinjanja liječenja. Međutim, post-hoc analize pokazale su statistički značajno povećanje rizika od krvarenja kod potentnijih inhibitora P2Y12, koji se javlja pretežno tokom faze održavanja, nakon prvog mjeseca od pojave akutnog koronarnog sindroma. TOPIC i TROPICAL-ACS dizajnirane su da ispituju kako smanjiti događaje krvarenja, a istovremeno zadržati djelotvornost lijeka.

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

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

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

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

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

Ukupno 2 610 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s pozitivnim biomarkerima bilo je uključeno u randomizirano, otvoreno ispitivanje nakon uspješne perkutane koronarne intervencije. Bolesnici su bili randomizirani tako da primaju prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-14) (n=1306) ili prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-7) nakon čega su prebačeni na de-eskaliranu terapiju - klopidozela u dozi od 75 mg/dan (dan 8-14) (n=1304) u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom ( $< 100$  mg/dan). Na dan 14 provedeno je ispitivanje funkcije trombocita. Bolesnici koji su primali samo prasugrel nastavili su primati prasugrel još 11,5 mjeseci.

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

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

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

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

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

Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje uključilo je 5170 bolesnika kineskog porijekla s akutnim prolaznim ishemijskim napadajem (vrijednost ABCD2  $\geq 4$ ) ili akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS  $\leq 3$ ). Bolesnici su u obje skupine primili ASK 1. dan (s dozom u rasponu od 75 do 300 mg, prema odluci liječnika). Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala klopidogrel i ASK, primili su udarnu dozu klopidogrela od 300 mg 1. dan, nakon čega je slijedila doza klopidogrela od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana, i ASK u dozi od 75 mg dnevno od 2. do 21. dana. Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala samo ASK, primili su placebo oblik klopidogrela od 1. do 90. dana i ASK u dozi od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana.

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

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

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

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

Analiza vremenske raspodjele u ispitivanjima CHANCE and POINT

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

**Tablica 1- Vremenska raspodjela velikih ishemijskih događaja i velikog krvarenja prema uvedenom**

## liječenju u ispitivanjima CHANCE i POINT

Broj događaja		Uvedeno liječenje	Ukupno	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan
Ishodi u ispitivanjima CHANCE i POINT						
Veliki ishemijski događaj	ASK (n=5035)	458	330	36	21	
	Klopidogrel+ASK (n=5016)	328	217	30	14	
	Razlika	130	113	6	7	
Veliko krvarenje	ASK (n=5035)	18	4	2	1	
	Klopidogrel+ASK (n=5016)	30	10	4	2	
	Razlika	-12	-6	-2	-1	

### *Fibrilacija atrija*

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Pedijatrijska populacija*

U studiji s postupnim povećanjem doze na 86 novorođenčadi ili dojenčadi u dobi do najviše 24 mjeseca te s rizikom od tromboze (PICOLO), procijenjen je učinak klopidogrela u konsekvativnim dozama od 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg u novorođenčadi i dojenčadi te u dozi od 0,15 mg/kg samo u novorođenčadi. S dozom od 0,2 mg/kg postignut je prosječni postotak inhibicije od 49,3% (5  $\mu$ M ADP-om inducirane agregacije trombocita), što je usporedivo s postotkom u odraslih koji uzimaju klopidogrel u dozi od 75 mg/dnevno.

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

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

## **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

### *Apsorpcija*

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

### *Distribucija*

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

### *Biotransformacija*

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

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

### *Eliminacija*

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



### *Farmakogenetika*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Posebne populacije

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Rasa*

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

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

#### *Jezgra tablete:*

laktoza  
celuloza, mikrokristalična  
škrob, prethodno geliran  
makrogol 6000  
ricinusovo ulje, hidrogenirano

#### *Film ovojnica:*

hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)  
talk  
propilenglikol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

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

30 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC-Al blisterima, u kutiji.

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

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ**

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

### **Proizvođač gotovog lijeka**

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

Krka-farma d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10 450 Jastrebarsko, Hrvatska

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

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

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

Zyllt 75 mg filmom obložena tableta, 30 tableta: 04-07.3-2-2387/20 od 02.02.2021.

## **9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

22.05.2023.god

**Odobreno  
ALMBIH  
22.5.2023.**