Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Kafidogran 75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadržava 75 mg klopidogrela u obliku klopidogrelsulfata.

Cjeloviti popis pomoćnih tvari naveden je u točki 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.
Okrugle, blago izbočene, ružičaste.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Klopidogrel je indiciran u prevenciji aterotrombotskih događaja u:

- bolesnika s infarktom miokarda (u razdoblju od nekoliko dana do manje od 35 dana poslije infarkta), bolesnika s ishemijskim moždanim udarom (od 7. dana do nepunih 6 mjeseci) i bolesnika s utvrđenom bolešću perifernih arterija,
- bolesnika s akutnim koronarnim sindromom:
  - bez elevacije ST segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q-zupca), uključujući bolesnike kojima će se ugraditi stent nakon perkutane koronarne intervencije, u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom (ASK).
  - akutni infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta, u kombinaciji s ASK kod medicinski tretiranih bolesnika koji zadovoljavaju uvjete za trombolitičko liječenje.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli i stariji bolesnici
Klopidogrel se daje u jednoj dnevnoj dozi od 75 mg tijekom obroka ili izvan njega.

U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom:
- bez elevacije ST-spojnice (nestabilna angina ili srčani infarkt bez Q-zupca) liječenje klopidogrelom treba početi pojedinačnom udarnom dozom od 300 mg i zatim nastaviti dozom od 75 mg jedanput na dan (uz acetilsalicilnu kiselinu (ASK) 75-325 mg na dan). Pošto su više doze ASK povezane s povećanim rizikom od krvarenja, preporučujemo da doza ASK ne bude viša od 100 mg. Optimalno trajanje liječenja nije utvrđeno. Podaci kliničkih ispitivanja upućuju na korist uporabe sve do 12 mjeseci, a najveća je korist opažena nakon 3 mjeseca (vidjeti točku 5.1).
- akutni infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta: klopidogrel se mora davati u obliku pojedinačne dnevne doze od 75 mg, inicirano s udarnom dozom od 300 mg u kombinaciji s ASK i sa ili bez trombolitika. Kod bolesnika u dobi iznad 75 godina klopidogrel treba započeti bez udarne doze. Kombinirano liječenje se mora započeti što je ranije moguće nakon pojave simptoma i nastavlja se tijekom najmanje četiri tjedna. Prednosti kombinacije klopidogrela s ASK nakon četiri tjedna nisu bile ispitivane u ovim uvjetima.

HALMED
08 - 01 - 2014
ODOBRENO

Farmakogenetika
Status CYP2C19 slabog metabolizatora je povezan sa smanjenim odgovorom na klopidogrel. Optimalno doziranje za slabije metabolizatore tek treba odrediti (vidjeti točku 5.2).

Djeca i mladež
Nije utvrđena neškodljivost ni učinkovitost u osoba mlađih od 18 godina.

Poremećaj funkcije bubrega
Terapijsko iskustvo kod bolesnika s poremećajem funkcije bubrega je ograničeno (vidjeti točku 4.4).

Poremećaj funkcije jetre
Terapijsko iskustvo kod bolesnika s umjerenom bolešću jetre, kod kojih može biti prisutna sklonost krvarenju, je ograničeno (vidjeti točku 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koji pomoćni sastojak lijeka.
- Teško oštećenje jetre.
- Aktivno patološko krvarenje poput peptičkog ulkusa ili intrakranijskog krvarenja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Zbog rizika od krvarenja i neželjenih hematoloških učinaka moraju se učiniti krvna slika i/ili druge odgovarajuće pretrage čim se tijekom liječenja pojave klinički simptomi koji upućuju na krvarenje (pogledajte poglavlje 4.8). Poput drugih antitrombocitnih lijekova, klopidogrel se mora davati oprezno bolesnicima u kojih postoji rizik od pojačanog krvarenja zbog ozljede, kirurškog zahvata ili drugih patoloških stanja te u bolesnika koji se liječe ASK, heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAR) uključujući Cox-2 inhibitore. U bolesnika treba pažljivo tražiti bilo kakav znak krvarenja, uključujući skriveno krvarenje, pogotovo tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka i kirurških zahvata. Ne preporučuje se istodobno liječenje klopidogrelom i oralnim antikoagulansima, jer ono može pojačati krvarenje (vidjeti točku 4.5).

Ako bolesniku predstoji elektivni kirurški zahvat i nije potreban antitrombocitni učinak, 7 dana prije zahvata treba prekinuti uzimanje klopidogrela. Bolesnici moraju obavijestiti liječnika i stomatologa o uzimanju klopidogrela prije planiranja bilo kojeg kirurškog zahvata i prije uzimanja svakog novog lijeka. Klopidogrel produžuje vrijeme krvarenja i oprezno ga treba davati bolesnicima s lezijama zbog kojih je moguće krvarenje (posebno gastrointestinalnim i intraokularnim).

Bolesnike koji uzimaju klopidogrel (sam ili u kombinaciji s ASK) treba upozoriti da za zaustavljanje krvarenja može biti potrebno duže vrijeme nego obično te da o svakom neočekivanom krvarenju (u pogledu mjesta ili trajanja) moraju obavijestiti svog liječnika.

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) vrlo je rijetko zabilježena u vezi s uzimanjem klopidogrela, ponekad već ubrzo poslije početka uzimanja. Dolazi do trombocitopenije i mikroangiopatske hemolitičke anemije koju prate neurološki ispadi, poremećaj funkcije bubrega i vrućica. TTP je stanje koje zahtijeva hitno liječenje, uključujući plazmaferezu.

Zbog nedostatka podataka liječenje klopidogrelom ne preporučujemo u akutnom ishemijskom moždanom udaru (prije 7. dana).

Farmakogenetika: na osnovi literaturnih podataka, bolesnici s genetski smanjenom CYP2C19 funkcijom imaju manju sustavnu izloženost djelatnom metabolitu klopidogrela i smanjene antitrombocitne odgovore, te općenito pokazuju više stope kardiovaskularnih događaja nakon infarkta miokarda, nego bolesnici s normalnom funkcijom CYP2C19 (vidjeti točku 5.2).

H A L M E D
08 - 01 - 2014
O D O B R E N O

S obzirom da se klopidogrel metabolizira do svog djelatnog metabolita dijelom putem CYP2C19, može se očekivati da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost tog enzima rezultirati smanjenjem razina djelatnog metabolita klopidogrela i smanjenjem kliničke učinkovitosti. Neophodno je izbjegavati istovremenu primjenu lijekova koji inhibiraju CYP2C19 (vidjeti točku 4.5 s popisom CYP2C19 inhibitora, i također točku 5.2).
Iako se dokazi za CYP2C19 inhibiciju razlikuju unutar skupine inhibitora protonske pumpe, klinička ispitivanja sugeriraju interakciju između klopidogrela i možda svih članova te skupine. Zbog toga treba izbjeći istovremenu primjenu inhibitora protonske pumpe, osim ukoliko to nije apsolutno potrebno. Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju kiselost u želucu, kao što su H2 blokatori ili antacidi, interferiraju s antitrombocitnim djelovanjem klopidogrela.

Iskustvo u liječenju klopidogrelom bolesnika s bubrežnom insuficijencijom je ograničeno. Zbog toga ga tim bolesnicima treba davati oprezno (vidjeti točku 4.2).

Iskustvo je ograničeno i u bolesnika s umjereno teškim jetrenim bolestima koji bi mogli biti skloni krvarenju. Zbog toga klopidogrel tim bolesnicima treba davati oprezno (vidjeti točku 4.2).

Kafidogran sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije galaktoze, Lapp deficijencijom ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje koje može izazvati probavne poteškoće i proljev.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi: Ne preporučuje se istodobno liječenje klopidogrelom i oralnim antikoagulansima jer bi se moglo pojačati krvarenje (pogledajte poglavlje 4.4).

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa: Klopidogrel se mora oprezno davati bolesnicima u kojih postoji rizik od pojačanog krvarenja zbog ozljede, kirurškog zahvata ili drugih bolesnih stanja koji istodobno dobivaju inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (pogledajte poglavlje 4.4).

Acetilsalicilna kiselina (ASK): ASK ne utječe na klopidogrelom posredovanu inhibiciju ADP-om potaknute agregacije trombocita, ali klopidogrel pojačava učinke ASK na agregaciju trombocita potaknutu kolagenom. No, istodobno davanje 500 mg ASK dva puta na dan tijekom jednoga dana nije značajno povećalo produženje vremena krvarenja izazvano uzimanjem klopidogrela. Moguća je farmakodinamska interakcija između klopidogrela i acetilsalicilne kiseline koja može povećati rizik od krvarenja. Zato istodobno liječenje treba provoditi oprezno. Međutim, klopidogrel i ASK su primjenjivani zajedno u periodu do jedne godine (vidjeti točku 5.1).

Heparin: U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih osoba klopidogrel nije doveo do potrebe da se promijeni doza heparina niti je mijenjao učinak heparina na zgrušavanje krvi. Istodobna primjena heparina nije imala učinak na inhibiciju agregacije trombocita potaknutu klopidogrelom.
Moguća je farmakodinamska interakcija između klopidogrela i heparina koja može povećati rizik od krvarenja. Zato istodobno liječenje treba provoditi oprezno (pogledajte poglavlje 4.4).

Trombolitici: Neškodljivost istodobne primjene klopidogrela, fibrin ili non-fibrin specifičnih trombolitičnih sredstava i heparina utvrđena je u bolesnika sa svježim srčanim infarktom. Incidencija klinički signifikantnog krvarenja bila je slična onoj koja je opažena prilikom istodobne primjene trombolitičnih sredstava i heparina s ASK (vidjeti točku 4.8).

NSAR: U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca istodobna primjena klopidogrela i naproksena povećala je skriveni gubitak krvi putem probavnog sustava. No, zbog nedostatka ispitivanja interakcije s drugim NSAR trenutno nije jasno da li povećani rizik od krvarenja u probavnom sustavu postoji tijekom primjene svih NSAR. Zato se NSAR, uključujući Cox-2 inhibitore, zajedno s klopidogrelom moraju davati oprezno (pogledajte poglavlje 4.4).

HALMED
08 - 01 - 2014
ODOBRENO

Istodobno liječenje ostalim lijekovima:
S obzirom da se klopidogrel metabolizira do svog djelatnog metabolita dijelom putem CYP2C19, može se očekivati da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost tog enzima rezultirati smanjenjem razina djelatnog metabolita klopidogrela i smanjenjem kliničke učinkovitosti. Neophodno je izbjegavati istovremenu primjenu lijekova koji inhibiraju CYP2C19 (vidjeti točku 4.4 i 5.2).

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19 uključuju omeprazol i esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin i kloramfenikol.

Inhibitori protonske pumpe:
Iako se dokazi za CYP2C19 inhibiciju razlikuju unutar skupine inhibitora protonske pumpe, klinička ispitivanja sugeriraju interakciju između klopidogrela i možda svih članova te skupine. Zbog toga treba izbjeći istovremenu primjenu inhibitora protonske pumpe, osim ukoliko to nije apsolutno potrebno. Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju kiselost u želucu, kao što su H2 blokatori ili antacidi, interferiraju s antitrombocitnim djelovanjem klopidogrela.

Radi utvrđivanja farmakodinamičkih i farmakokinetičkih interakcija provedena su brojna ispitivanja istodobne primjene klopidogrela s drugim lijekovima. Nisu opažene klinički značajne farmakodinamičke interakcije tijekom istodobne primjene klopidogrela s atenololom i nifedipinom niti s atenololom i nifedipinom zajedno. Nadalje, na farmakodinamičku aktivnost klopidogrela nije značajno utjecalo istodobno davanje fenobarbitala, cimetidina ni estrogena.

Farmakokinetika digoksina ili teofilina ne mijenja se davanjem klopidogrela. Antacidi ne utječu na opseg apsorpcije klopidogrela.

Podaci iz studija s humanim jetrenim mikrosomima pokazuju da metabolit karboksilne kiseline klopidogrela može inhibirati aktivnost citokroma P450 2C9, što potencijalno može dovesti do povišenja plazmatskih vrijednosti lijekova kao što su fenitoin i tolbutamid, te NSAR-a, koji se metaboliziraju citokromom P450 2C9. Podaci iz CAPRIE studije pokazuju da je istodobna primjena fenitoina i tolbutamida s klopidogrelom sigurna.

Osim gore opisanih specifičnih informacija o interakcijama lijekova, interakcijske studije s klopidogrelom i pojedinim lijekovima koji se često primjenjuju kod bolesnika s aterotrombotskom bolešću nisu provedena. Međutim, bolesnici uključeni u klinička ispitivanja s klopidogrelom su istovremeno primali različite lijekove uključujući diuretike, beta blokatore, ACEI, antagoniste kalcija, lijekove za smanjenje razine kolesterola, koronarne vazodilatatore, antidijabetične lijekove (uključujući inzulin), antiepileptične lijekove, te GPIIb/IIIa antagoniste bez dokazanih klinički značajnih štetnih interakcija.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća
S obzirom da nema kliničkih podataka o uzimanju u trudnoći, kao mjeru predostrožnosti preporučujemo da se klopidogrel ne propisuje trudnicama.
Ispitivanja na životinjama ne pokazuju neposredne ni posredne štetne učinke u pogledu trudnoće, embriofetalnog razvitka, poroda niti postnatalnog razvitka (pogledajte poglavlje 5.3).

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se klopidogrel u humano majčino mlijeko. Ispitivanja kod životinja su pokazala ekskreciju klopidogrela u majčinom mlijeku. Kao mjera opreza, dojenje se ne smije nastaviti za vrijeme liječenja klopidogrelom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Utjecaj klopidogrela na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima ne postoji ili je zanemariv.

HALMED
08 - 01 - 2014
ODOBRENO

4.8 Nuspojave

Klopidogrel je ocjenjivan s obzirom na neškodljivost kod više od 42,000 bolesnika, uključujući preko 9,000 bolesnika liječenih tijekom 1 godine ili više. Klinički značajne nuspojave opažene u ispitivanjima CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT navedene su u nastavku. Općenito, klopidogrel 75 mg/dan bio je usporediv s ASA 325 mg/dan u CAPRIE bez obzira na dob, spol i rasu. Pored iskustava iz kliničkih ispitivanja, nuspojave su prijavljivane i spontano.

Krvarenje je najčešća reakcija prijavljena kako u kliničkim ispitivanjima, tako i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, gdje je prijavljena uglavnom tijekom prvog mjeseca liječenja.

U CAPRIE studiji, kod bolesnika liječenih ili s klopidogrelom ili s ASK, ukupna incidencija svih krvarenja iznosila je 9,3 %. Incidencija teških slučajeva bila je 1,4 % za klopidogrel i 1,6 % za ASK.

U CURE studiji, stopa događaja s većim krvarenjem za klopidogrel+ASK bila je ovisna o dozi ASK (<100 mg: 2,6 %; 100-200 mg: 3,5 %; >200 mg: 4,9 %), kao i stopa događaja s većim krvarenjem za placebo+ASK (<100 mg: 2,0 %; 100-200 mg: 2,3 %; >200 mg: 4,0 %). Rizik od krvarenja (koje ugrožava život, većeg, manjeg, drugog) se za vrijeme ispitivanja smanjio: 0-1 mjeseci (klopidogrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 mjeseci (klopidogrel: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3-6 mjeseci (klopidogrel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 mjeseci (klopidogrel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9-12 mjeseci (klopidogrel: 1,9 %; placebo: 1,0 %). Veća krvarenja s klopidogrelom+ASK nisu bila češća unutar 7 dana nakon kirurškog zahvata koronarnog premoštenja kod bolesnika koji su prestali s terapijom više od pet dana prije zahvata (4,4 % klopidogrel+ASK nasuprot 5,3 % placebo+ASK). Kod bolesnika koji su ostali na terapiji unutar pet dana od kirurškog zahvata koronarnog premoštenja, stopa događaja iznosila je 9,6 % za klopidogrel+ASK, te 6,3 % za placebo+ASK.

U studiji CLARITY, zamijećen je općeniti porast krvarenja u skupini klopidogrel + ASK (17,4 %) u usporedbi sa skupinom placebo+ASK (12,9 %). Incidencija većeg krvarenja bila je slična (1,3 % nasuprot 1,1 % za skupine klopidogrel+ASK, odnosno placebo+ASK), što je bilo konzistentno s obzirom na podskupine bolesnika definirane karakteristikama na početku studije i vrstom fibrinolitičke ili heparinske terapije.

U COMMIT studiji, ukupna stopa necerebralnog većeg krvarenja ili cerebralnog krvarenja bila je niska i slična u obje skupine (0,6 % nasuprot 0,5 % u skupini klopidogrel+ASK, odnosno placebo+ASK).

U sljedećoj tablici su navedene štetne reakcije opažene za vrijeme kliničkih ispitivanja, kao i one koje su spontano prijavljene.
Njihova učestalost je definirana prema ovim pravilima: vrlo često (≥1/10); često (> 1/100 i <1/10); manje često (> 1/1000 i < 1/100); rijetko (>1/10000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10000), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake frekvencijske skupine, neželjeni učinci su razvrstani prema ozbiljnosti, silaznim redoslijedom.

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti točku 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, granulocitopenija, anemija

H A L M E D
08 - 01 - 2014
O D O B R E N O

Poremećaji imunološkog sustava				Serumska bolest, anafilaktoidne reakcije
Psihijatrijski poremećaji				Halucinacije, smetenost
Poremećaji živčanog sustava		Intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su pojedini slučajevi sa smrtnim ishodom), glavobolja, parestezija, omaglica		Poremećaji okusa
Poremećaji oka		Krvarenje u oku (konjunktivalno, okularno, retinalno)		
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo	
Krvožilni poremećaji	Hematom			Ozbiljno krvarenje, krvarenje iz operativne rane, vaskulitis, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Epistaksa			Krvarenje iz respiratornog trakta (hemoptiza, pulmonalno krvarenje), bronhospazam, intersticijalni pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	Gastrointestinalno krvarenje, proljev, abdominalna bol, dispepsija	Ulkus želuca i ulkus duodenuma, gastritis, povraćanje, mučnina, konstipacija, flatulencija	Retroperitonealno krvarenje	Gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje s fatalnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerativni ili limfocitni kolitis), stomatitis
Poremećaji jetre i žuči				Akutno zatajenje jetre, hepatitis, poremećaj funkcionalnih testova jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Modrice	Osip, pruritus, krvarenje u koži (purpura)		Bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, eritema multiforme), angioedem, eritematozni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Mišićno-koštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgija, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Hematurija		Glomerulonefritis, povišeni kreatinin u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Krvarenje na mjestu uboda			Vrućica
Pretrage		Produženo vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj trombocita		

H A L M E D
08 - 01 - 2014
O D O B R E N O

4.9 Predoziranje

Predoziranje nakon primjene klopidogrela može dovesti do produženog vremena krvarenja i posljedičnih komplikacija vezanih uz krvarenje. Ako se uoče krvarenja, neophodno je razmotriti odgovarajuće postupke liječenja.
Nije pronađen antidot protiv farmakoloških učinaka klopidogrela. Ako je potrebno hitno ispravljanje produženog vremena krvarenja, transfuzija trombocita može poništiti učinke klopidogrela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori agregacije trombocita osim heparina, oznaka ATC: B01AC04.

Klopidogrel je prolijek, kojem je jedan od metabolita inhibitor agregacije trombocita. Klopidogrel se mora metabolizirati putem CYP450 enzima kako bi nastao djelatni metabolit koji inhibira agregaciju trombocita. Djelatni metabolit klopidogrela selektivno inhibira vezanje adenozin difosfata (ADP) na njegov trombocitni $P2Y_{12}$ receptor i posljedičnu ADP-posredovanu aktivaciju glikoprotein GPIIb/IIIa kompleksa, inhibirajući na taj način agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezanja, izloženi trombociti su inhibirani do kraja svog životnog vijeka (približno 7-10 dana), a oporavak normalne funkcije trombocita nastupa brzinom koja je u skladu sa stupnjem produkcije novih trombocita. Agregacija trombocita inducirana drugim agonistima (koji nisu ADP) je također inhibirana blokadom amplifikacije aktivacije trombocita oslobođenim ADP-om.

Kako se djelatni metabolit stvara pomoću CYP450 enzima, koji je dijelom polimorfan ili podložan inhibiciji od strane drugih lijekova, svi bolesnici neće imati adekvatnu inhibiciju trombocita.

Ponovljene doze od 75 mg na dan od prvog su dana u značajnoj mjeri spriječile agregaciju trombocita potaknutu ADP-om uz postupno povećanje učinka do postizanja ravnotežnog stanja između 3. i 7. dana. U ravnotežnom stanju prosječna je razina inhibicije pri dozi od 75 mg na dan bila između 40 i 60 %. Povratak agregacije trombocita i vremena krvarenja na početne vrijednosti odvijao se postupno u pravilu tijekom 5 dana od prekida liječenja.
Sigurnost i učinkovitost klopidogrela ocjenjivana je u 4 dvostruko slijepe studije koje su uključile preko 80000 bolesnika: studija CAPRIE, usporedba klopidogrela s ASK, te CURE, CLARITY i COMMIT studije u kojima je klopidogrel uspoređivan s placebom, oba lijeka su primjenjivana u kombinaciji s ASK i drugom standardnom terapijom.

Nedavni infarkt miokarda (MI), nedavni moždani udar ili potvrđena periferna arterijska bolest

U studiju CAPRIE je uključeno 19185 bolesnika s aterotrombozom, što se manifestiralo nedavnim infarktom miokarda (<35 dana), nedavnim ishemičnim moždanim udarom (između 7 dana i 6 mjeseci) ili potvrđenom perifernom arterijskom bolešću (PAD). Bolesnici su randomizirani na klopidogrel 75 mg/dan ili ASK 325 mg/dan i praćeni su tijekom 1 do 3 godine. U podskupini s infarktom miokarda, većina bolesnika je primila ASK tijekom prvih nekoliko dana nakon akutnog infarkta miokarda.
Klopidogrel je značajno smanjio incidenciju novih ishemičnih događaja (kombinirani ishod/end point infarkta miokarda, ishemičnog moždanog udara i vaskularne smrti) prilikom usporedbe s ASK. U analizi namjere liječenja (intention to treat analysis), opaženo je 939 događaja u skupini s klopidogrelom i 1020 događaja kod ASK (relativna redukcija rizika (RRR) 8,7 %, [95 % CI: 0,2 do 16,4]; p = 0,045), što odgovara, na svakih 1000 bolesnika liječenih tijekom 2 godine, broju od 10 [CI: 0 do 20] dodatnih bolesnika kod kojih je spriječen razvoj novog ishemičnog događaja. Analiza općeg mortaliteta kao sekundarnog ishoda nije pokazala nikakvu značajnu razliku između klopidogrela (5,8 %) i ASK (6,0 %).
U analizi podgrupa prema kvalificirajućem stanju (infarkt miokarda, ishemični moždani udar, i PAD) izgledalo je kako je dobrobit najveća (postizanje statističke značajnosti kod p = 0,003) kod bolesnika

H A L M E D
08 - 01 - 2014
O D O B R E N O

uključenih zbog PAD (osobito onih koji su u anamnezi imali i infarkt miokarda) (RRR = 23,7 %; CI: 8,9 do 36,2), a manja (značajno se ne razlikuje od ASK) kod bolesnika s moždanim udarom (RRR = 7,3 %; CI: -5,7 do 18,7 [p=0,258]). Kod bolesnika koji su bili uključeni u studiju samo na osnovi nedavnog infarkta miokarda, klopidogrel je bio brojčano inferioran, ali se statistički nije razlikovao od ASK (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 do 11,7 [p=0,639]). Pored toga, analiza podgrupa prema dobi sugerirala je kako je benefit klopidogrela kod bolesnika starijih od 75 godina bio manji od onog opaženog kod bolesnika ≤75 godina.
S obzirom da studija CAPRIE nije imala snagu za evaluaciju efikasnosti individualnih podskupina, nije jasno jesu li razlike u relativnom smanjenju rizika između kvalificirajućih stanja stvarne, ili rezultat slučaja.

Akutni koronarni sindrom
Ispitivanje CURE uključivalo je 12562 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q-wave infarkt miokarda), koji su u zadnja 24 sata imali epizodu boli u prsištu ili simptome koji su odgovarali ishemiji. Bolesnici su trebali imati 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 na klopidogrel (udarna doza od 300 mg, a nakon toga 75 mg/dan, N = 6259) ili placebo (N = 6303), oboje u kombinaciji s ASK (75 - 325 mg jednom dnevno) i drugom standardnom terapijom. Bolesnici su primali lijek do jedne godine. U ispitivanju CURE, 823 (6,6 %) bolesnika istodobno je primalo antagoniste receptora GPIIb/IIIa.
Heparini su primjenjivani kod više od 90 % bolesnika, a na relativnu stopu krvarenja u skupini koja je primala klopidogrel i onoj s placebom istodobno liječenje heparinom nije značajno utjecalo.

Broj bolesnika koji su doživjeli primarni ishod [kardiovaskularnu (CV) smrt, infarkt miokarda (MI) 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 %-28 %; p = 0,00009) u skupini tretiranoj klopidogrelom (17 % smanjenje relativnog rizika u bolesnika koji su liječeni konzervativno, 29 % u liječenih pomoću perkutane transluminalne koronarne angioplastike (PTCA) sa ili bez ugradnje stenta i 10 % u bolesnika kod kojih je učinjen CABG (coronary artery bypass graft)). Novi kardiovaskularni događaji (primarni ishod) su spriječeni, sa smanjenjem relativnog rizika od 22 % (CI: 8,6, 33,4), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) i 14 % (CI: -31,6, 44,2), tijekom studijskih razdoblja od 0 do 1 mjesec, 1 do 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 9 mjeseci, odnosno 9 do 12 mjeseci. Tako se, nakon 3 mjeseca liječenja, korist zabilježena liječenjem kombinacijom klopidogrela i ASK nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i dalje bila prisutna (vidjeti točku 4.4.).

Primjena klopidogrela u ispitivanju 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 ko-primarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija) bio je 1035 (16,5 %) u skupini koja je primala klopidogrel i 1187 (18,8 %) u skupini koja je primala placebo, uz smanjenje relativnog rizika od 14 % (95 % CI: od 6 % - 2 %, p = 0,0005) u skupini koja je primala klopidogrel. Taj benefit je uglavnom posljedica statistički značajnog smanjenja incidencije infarkta miokarda [287 (4,6 %) u skupini liječenoj klopidogrelom i 363 (5,8 %) u skupini tretiranoj placebom]. Nije primijećen učinak na stopu rehospitalizacije zbog nestabilne angine.

Rezultati koji su dobiveni u populacijama različitih karakteristika (npr. nestabilna angina ili non-Q wave infarkt miokarda, niska do visoka razina rizika, dijabetes, potreba revaskularizacije, dob, spol itd.) bili su sukladni s rezultatima primarne analize. Pored toga, u post-hoc analizi 2172 bolesnika (17 % ukupne CURE populacije) koji su podvrgnuti ugradnji stenta (Stent-CURE), podaci su pokazali da je klopidogrel u usporedbi s placebom pokazao značajno smanjenje relativnog rizika od 26,2 % za ko-primarni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar) kao i značajno smanjenje relativnog rizika od 23,9 % za drugi ko-primarni ishod (kardiovaskulama smrt, infarkt miokarda,

HALMED
08 - 01 - 2014
ODOBRENO

moždani udar ili refraktorna ishemija). Osim toga, sigurnosni profil klopidogrela u toj podskupini bolesnika nije izazvao nikakvu pozornost. Zbog toga su rezultati iz te podskupine u skladu s cjelokupnim rezultatima ispitivanja.

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

Kod bolesnika s elevacijom ST-segmenta kod akutnog infarkta miokarda, sigurnost i djelotvornost klopidogrela ocjenjivana je u 2 randomizirana, placebom kontrolirana dvostruko slijepa ispitivanja, CLARITY i COMMIT.

Ispitivanje CLARITY je uključilo 3491 bolesnika koji su unutar posljednjih 12 sati imali infarkt miokarda s elevacijom ST-spojnice, a planirana im je trombolitička terapija. Bolesnici su primali klopidogrel (prvo 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 i zatim 75 do 162 mg/dan), fibrinolitik i, po potrebi, heparin. Bolesnici su praćeni 30 dana. Primarni ishod bio je pojava kompozita okluzije arterije povezane s infarktom na angiogramu prije otpusta, ili smrt, ili ponovljeni infarkt miokarda prije koronarne angiografije. Za bolesnike kojima nije učinjena angiografija, primarni ishod bio je smrt ili ponovljeni infarkt miokarda do dana 8 ili do otpusta iz bolnice. Populacija bolesnika uključivala je 19,7 % žena i 29,2 % bolesnika ≥ 65 godina. Fibrinolitike je primalo 99,7 % bolesnika (fibrin-specifični: 68,7 %, fibrin-nespecifični: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % beta blokatore, 54,7 % ACE inhibitore i 63 % statine.

Petnaest posto (15,0 %) bolesnika u skupini s klopidogrelom i 21,7 % u skupini s placebom dostiglo je primarni ishod, što predstavlja apsolutno smanjenje od 6,7 % i smanjenje izgleda (odds reduction) od 36 % u korist klopidogrela (95 % CI: 24, 47 %; $p < 0.001$), većinom povezanim 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.

Ispitivanje COMMIT, 2x2 faktorijalnog dizajna, uključivalo je 45852 bolesnika koji su unutar posljednja 24 sata imali simptome suspektnog infarkta miokarda s pratećim abnormalnostima EKG-a (tj. ST elevacija, ST depresija ili blok lijeve grane snopa). Bolesnici su primali klopidogrel (75 mg/dan, n = 22961) ili placebo (n = 22891), u kombinaciji s ASK (162 mg/dan), u trajanju do 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Ko-primarni ishodi bili su smrt od bilo kojeg uzroka i prvi ponovljeni infarkt, moždani udar ili smrt. Populacija bolesnika uključivala je 27,8 % žena, 58,4 % bolesnika ≥60 godina (26 % ≥70 godina) i 54,5 % bolesnika koji su primali fibrinolitike.

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Nakon pojedinačne i ponovljene oralne doze od 75 mg na dan, klopidogrel se brzo apsorbira. Srednje vršne razine nepromijenjenog klopidogrela u plazmi (približno 2,2-2,5 ng/ml nakon pojedinačne oralne doze od 75 mg) opažene su približno 45 minuta nakon doziranja. Apsorpcija je najmanje 50 %, na osnovi urinarne ekskrecije metabolita klopidogrela.

HALMED
08 - 01 - 2014
ODOBRENO

Distribucija
Klopidogrel i glavni cirkulirajući (inaktivni) metabolit reverzibilno se vežu *in vitro* na humane proteine u plazmi (98 %, odnosno 94 %). Vezanje nije zasićeno *in vitro* u širokom rasponu koncentracija.

Metabolizam
Klopidogrel se ekstenzivno metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopidogrel se metabolizira putem dva glavna metabolička pravca: jedan je posredovan esterazama i dovodi do hidrolize u inaktivni derivat karboksilne kiseline (85 % cirkulirajućih metabolita), a drugi je posredovan multiplim citokromima P450. Klopidogrel se prvo metabolizira u 2-okso-klopidogrel intermedijarni metabolit. Nakon toga, metabolizam 2-okso-klopidogrel intermedijarnog metabolita rezultira stvaranjem djelatnog metabolita, tiolnog derivata klopidogrela. *In vitro*, u tom metaboličkom putu posreduju CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 i CYP2B6. Djelatni tiolni metabolit koji je izoliran *in vitro*, veže se brzo i ireverzibilno na trombocitne receptore, na taj način inhibirajući agregaciju trombocita.

Eliminacija
Nakon oralne doze 14C-označenog klopidogrela kod čovjeka, približno 50 % se izlučuje urinom i približno 46 % fecesom u intervalu od 120 sati nakon doziranja. Nakon pojedinačne oralne doze od 75 mg, poluvrijeme klopidogrela iznosi približno 6 sati. Poluvrijeme eliminacije glavnog cirkulirajućeg (inaktivnog) metabolita je 8 sati nakon pojedinačne i ponovljene primjene.

Farmakogenetika
Klopidogrel aktivira nekoliko polimorfnih CYP450 enzima. CYP2C19 je uključen u stvaranje aktivnog metabolita i 2-okso-klopidogrel intermedijarnog metabolita. Farmakokinetika i antitrombocitni učinci aktivnog metabolita klopidogrela, mjereno *ex vivo* testovima agregacije trombocita, razlikuju se prema CYP2C19 genotipu. CYP2C19*1 alel odgovara potpuno funkcionalnom metabolizmu, dok CYP2C19*2 i CYP2C19*3 aleli odgovaraju smanjenom metabolizmu. CYP2C19*2 i CYP2C19*3 aleli čine 85 % alela sa smanjenom funkcijom kod bijele populacije i 99 % kod populacije iz Azije. Drugi aleli povezani sa smanjenim metabolizmom uključuju CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8, ali oni su manje česti u općoj populaciji. Objavljene frekvencije za uobičajene CYP2C19 fenotipove i genotipove navedene su u sljedećoj tablici.

Frekvencija CYP2C19 fenotipa i genotipa

	Frekvencija (%)		
	Bijela populacija (n=1356)	**Crna populacija (n=966)**	**Kineska populacija (n=573)**
Ekstenzivan metabolizam: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Intermedijaran metabolizam: CYP2C19*1/*2 ili *1/*3	26	29	50
Slab metabolizam: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ili *3/*3	2	4	14

Do sada, utjecaj CYP2C19 genotipa na farmakokinetiku djelatnog metabolita klopidogrela je ocjenjivan kod 227 ispitanika u 7 objavljenih ispitivanja. Smanjeni CYP2C19 metabolizam kod intermedijarnih i slabih metabolizatora smanjio je C_{max} i AUC djelatnog metabolita za 30-50 % nakon udarnih doza od 300 ili 600 mg i doze održavanja od 75 mg. Manja izloženost djelatnom metabolitu rezultira manjom inhibicijom trombocita ili većom rezidualnom reaktivnošću trombocita. Do sada, slabiji antitrombocitni odgovori na klopidogrel opisani su kod intermedijarnih i slabih metabolizatora u 21 objavljenoj studiji s uključenih 4520 ispitanika. Relativna razlika u antitrombocitnom odgovoru između genotipskih skupina varira između studija ovisno o metodi korištenoj za evaluaciju odgovora, međutim obično je veća od 30 %.

Povezanost između CYP2C19 genotipa i ishoda liječenja klopidogrelom ocjenjivana je u 2 post hoc analize kliničkih ispitivanja (podstudije CLARITY [n=465] i TRITON-TIMI 38 [n=1477]) i 5

HALMED
08 - 01 - 2014
ODOBRENO

kohortnih studija (ukupno n=6489). U CLARITY i jednoj od kohortnih studija (n=765; Trenk), stopa kardiovaskularnih događaja nije se značajno razlikovala prema genotipu. U TRITON-TIMI 38 i 3 kohortne studije (n= 3516; Collet, Sibbing, Giusti), Bolesnici sa statusom poremećaja metabolizma (intermedijarni i slabi kombinirano) imali su višu stopu kardiovaskularnih događaja (smrt, infarkt miokarda i moždani udar) ili tromboze stenta u usporedbi s ekstenzivnim metabolizatorima. U petoj kohortnoj studiji (n=2208; Simon), povećana stopa događaja opažena je samo kod slabih metabolizatora.

Farmakogenetičko testiranje može identificirati genotipove povezane s varijabilnošću u CYP2C19 aktivnosti.

Moguće su genetičke varijante drugih CYP450 enzima s učincima na sposobnost stvaranja djelatnog metabolita klopidogrela.

Posebne populacije

Farmakokinetika djelatnog metabolita klopidogrela kod posebnih populacija nije poznata.

Oštećenje bubrega
Nakon ponovljenih doza od 75 mg klopidogrela na dan kod ispitanika s teškom bolesti bubrega (klirens kreatinina od 5 do 15 ml/min), inhibicija ADP-inducirane agregacije trombocita bila je niža (25 %) od one opažene kod zdravih ispitanika, međutim prolongacija vremena krvarenja bila je slična prolongaciji opaženoj kod zdravih ispitanika koji su primali 75 mg klopidogrela na dan. Pored toga, kod svih bolesnika je primijećena dobra klinička podnošljivost.

Oštećenje jetre
Nakon ponovljenih doza od 75 mg klopidogrela na dan tijekom 10 dana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre, inhibicija ADP-inducirane agregacije trombocita bila je slična onoj koja je opažena kod zdravih ispitanika. Srednja prolongacija vremena krvarenja je također bila slična u obje skupine.

Rasa
Prevalencija CYP2C19 alela koja rezultira intermedijarnim i slabim CYP2C19 metabolizmom razlikuje se s obzirom na rasu/etničku pripadnost (vidjeti odjeljak Farmakogenetika). U literaturi, dostupni su ograničeni podaci za populacije iz Azije, za ocjenu kliničkih implikacija genotipizacije ovog CYP-a na ishode kliničkih događaja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Za vrijeme pretkliničkih studija kod štakora i babuna najčešće opaženi učinci bile su promjene vezane uz jetru. Pojavile su se pri dozama koje su predstavljale izloženost najmanje 25 puta veću od izloženosti kod ljudi koji su primali kliničku dozu od 75 mg/dan, a bile su posljedica učinka na metabolizirajuće enzime jetre. Kod ljudi koji su primali klopidogrel u terapijskoj dozi nije uočen nikakav učinak na metabolizirajuće enzime jetre.
Pri vrlo visokim dozama, kod štakora i babuna također je prijavljena i slaba želučana podnošljivost klopidogrela (gastritis, želučane erozije i/ili povraćanje).
Nije bilo dokaza za karcinogeni učinak kod primjene klopidogrela tijekom 78 tjedana kod miševa i 104 tjedna kod štakora kada se davao u dozama do 77 mg/kg na dan (što predstavlja izloženost najmanje 25 puta veću od izloženosti kod ljudi koji su primali kliničku dozu od 75 mg/dan).
Klopidogrel je ispitivan u nizu *in vitro* i *in vivo* studija genotoksičnosti i nije pokazao nikakvo genotoksično djelovanje.
Utvrđeno je da klopidogrel nema učinka na fertilnost mužjaka i ženki štakora, te nije bio teratogen ni kod štakora niti kod zečeva. Prilikom davanja štakorima u laktaciji, klopidogrel je prouzročio blagi zastoj u razvoju potomaka. Specifične farmakokinetičke studije provedene s radioaktivno označenim klopidogrelom su pokazale da se ishodišni spoj ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko. Zbog toga se izravni učinak (blaga toksičnost), ili neizravni učinak (slaba palatabilnost) ne mogu isključiti.

H A L M E D
08 - 01 - 2014
O D O B R E N O

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra
Laktoza, bezvodna
Celuloza, mikrokristalična
Škrob, prethodno geliran
Makrogol 6000
Hidrogenirano ricinusovo ulje

Film ovojnica
Hidroksipropilmetilceluloza
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid (E172)
Talk
Propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati u originalnom pakovanju, zaštićeno od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 14 filmom obloženih tableta (2 blistera po 7 tableta).
Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28 filmom obloženih tableta (4 blistera po 7 tableta).
Blister (OPA/Al/PVC//Al): 56 filmom obloženih tableta (8 blistera po 7 tableta).
Blister (OPA/Al/PVC//Al): 84 filmom obloženih tableta (12 blistera po 7 tableta).

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb, Hrvatska

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/09-02/279

H A L M E D
08 - 01 - 2014
O D O B R E N O

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

22.12.2004./16.06.2010.

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Siječanj, 2014.

H A L M E D
08 - 01 - 2014
O D O B R E N O