

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Zyllt® 75 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

1 film tabletë e mbështjellur përmban 75 mg klopidoqrel në formë të klopidoqrel hidrogjen sulfatit.

Eksipientët me efekt të njohur

1 film tabletë e mbështjellur përmban 108,125 mg laktozë.

Për një listë të të gjithë eksipientëve, shiqoni seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACUETIKE

Film tabletë e mbështjellur.

Film tabletat e mbështjellura janë të rrumbullakta, pak konvekse me ngjyrë rozë.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Parandalimi sekondar i efekteve aterotrombotike

Klopidoqrel indikohet në:

- Pacientët që vuajnë nga infarkti i miokardit (nga disa ditë deri në më pak se 35 ditë), goditja ishemiike (nga 7 ditë deri në më pak se 6 muaj) ose nga sëmundje të vërtetuara periferike arteriale.
- Pacientët që vuajnë nga sindromi akut koronar:
 - sindromi akut koronar pa ngritje të ST segmentit (angina jostabile ose infarkt i miokardit pa Q-valë), duke përfshirë edhe pacientët të cilët është vendosur stenta pas ndërhyrjes perkutane koronare, në kombinim me acidin acetilsalicilik (ASA).
 - infarkt akut miokardi me ngritje të ST segmentit, në kombinim me ASA në pacientët e trajtuar me terapi mjekësore të cilët janë të përcaktuar për terapi trombolitike.

Parandalimi i gjendjeve aterotrombotike dhe tromboembolike në fibrilacion atrijal

Në pacientët e rritur me fibrilacion atrijal të cilët kanë të paktën një faktor rreziku për gjendjet vaskulare, nuk janë të përshtatshme për trajtimin me antagonistët e vitaminës K (VKA) dhe që kanë një rrezik më të ulët gjakderdhje, klopidoqrel indikohet në kombinim me ASA për parandalimin e gjendjeve aterotrombotike dhe tromboembolike, përfshirë sulmin në tru.

Për informacione të mëtejshme ju lutemi t'i referoheni pikës 5.1.

4.2 Dozimi dhe mënyra e administrimit

Dozimi

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- Të rriturit dhe të moshuarit
Klopidogrel duhet të jepet si një dozë e vetme ditore prej 75 mg.

Në pacientët që vuajnë nga sindromi akut koronar:

- Sindromi akut koronar pa ngritje të ST segmentit (angina jostabile ose infarkt i miokardit pa Q-valë), trajtimi me klopidogrel duhet të fillohet me një dozë të vetme të ngarkimit 300mg dhe më pas vazhdohet me një dozë ditore prej 75 mg (në kombinim me acid acetilsalicilik (ASA) në një dozë ditore 75 mg deri në 325 mg). Pasi që dozat më të larta të ASA, janë shoqëruar me rrezik të lartë të gjakderdhjes është e rekomandueshme që doza e ASA nuk duhet të jetë më e lartë se 100 mg. Kohëzgjatja e trajtimit optimal nuk është formalisht e përcaktuar. Të dhënat nga hulumtimet klinike mbështesin përdorimin deri në 12 muaj, dhe përfitimi maksimal nga terapia është parë pas 3 muaj (shih seksionin 5.1).
- Infarkti akut i miokardit me ngritje të ST segmentit: terapia e klopidogrelit duhet të jepet si një dozë e vetme ditore prej 75 mg nisur me një dozë të ngarkimit 300 mg në kombinim me ASA dhe me ose pa trombolitik. Për pacientët mbi moshën 75 vjet terapia me klopidogrel duhet të fillohet pa një dozë të ngarkimit. Terapia e kombinuar duhet të fillojë sa më shpejt të jetë e mundur pas fillimit të simptomave dhe të vazhdojë për të paktën katër javë. Përfitimi i kombinimit të klopidogrelit me ASA më shumë se katër javë nuk është studiuar në këto kushte (shih seksionin 5.1).

Te pacientët me fibrilacion arrijal, klopidogrel duhet të jepet si një dozë e vetme ditore prej 75 mg. Duhet të fillohet me ASA (75 -100 mg në ditë) dhe të vazhdohet në kombinim me klopidogrel (shih seksionin 5.1).

Nëse një dozë nuk merret:

- Nëse ka kaluar më pak se 12 orë prej kohës së rregullt të caktuar të marrjes së barit: pacientët duhet të marrin dozën menjëherë dhe pastaj të marrin dozën tjetër në kohën e rregullt të caktuar.
- Nëse ka kaluar më shumë se 12 orë: pacientët duhet të marrin dozën tjetër në kohën e rregullt të caktuar dhe nuk duhet të dyfishohet doza.

- Popullata pediatrike

Klopidogrelit nuk duhet të përdoret në fëmijët për shkak se nuk është vërtetuar efikasiteti (shih seksionin 5.1).

- Dëmtim renal

Përvoja terapeutike është e kufizuar në pacientët me dëmtime renale (shih seksionin 4.4).

- Dëmtim hepatic

Përvoja terapeutike është e kufizuar në pacientët me sëmundje hepatike të moderuar të cilët mund të kenë diathesë gjakderdhje (shih seksionin 4.4).

Metoda e administrimit

Për përdorim oral.

Ajo mund të jepet me ose pa ushqim.

4.3 Kundërindikimet

- Mbindjeshmëria në substancën aktive ose në ndonjë nga eksipientët (e dhënë në seksionin 2 ose seksionin 6.1),
- Dëmtim i rëndë hepatic,
- Gjakderdhje aktive patologjike si ulçera peptike ose gjakderdhja intrakraniale.

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

4.4 Përkujdesjet gjatë përdorimit

Gjakderdhja dhe çrregullimet hematologjike

Për shkak të rrezikut të gjakderdhjes dhe efekteve anësore hematologjike e nevojshme është të bëhen analizat e gjakut dhe/ose analiza të tjera të përshtatshme menjëherë kur gjatë trajtimit shfaqen simptomat klinike që tregojnë për gjakderdhje (shih seksionin 4.8). Ashtu si barnat tjera antitrombocitare, klopidoqrelit duhet të përdoret me kujdes në pacientët të cilët mund të jenë në rrezik nga gjakderdhja e rritur nga lëndimet, intervenimet kirurgjike apo gjendje të tjera patologjike dhe në pacientët që marrin trajtim me ASA, heparin, IIb/IIIa glikoproteinë inhibitorët ose anti-inflamator jo-steroidal (NSAIDs) përfshirë COX-2 inhibitorët inhibitorët selektiv të marrjes së serotoninës (SSRI) ose barna të tjera, përdorimi i të cilëve është i bashkuar me rrezik të rritur nga gjakderdhja siç është pentoksifilina (shih seksionin 4.5). Pacientët duhet të përcjellen me kujdes për ndonjë shenjë të gjakderdhjes përfshirë gjakderdhjen okult, sidomos gjatë javëve të para të trajtimit dhe/ose pas procedurave invazive kardiake ose kirurgjike. Administrimi i njëkohshëm i klopidoqrelit me antikoagulantët oral nuk është e rekomanduar se ajo mund të rrisë intensitetin e gjakderdhjes (shih seksionin 4.5).

Nëse një pacienti i nënshtrohet një operacioni kirurgjik zgjedhor dhe efekti antitrombocitar nuk është përkohësisht i dëshirueshëm, klopidoqrel duhet të ndërpritet 7 ditë para operacionit. Pacientët duhet të informojnë mjekët dhe dentistët që ata janë duke marrë klopidoqrel para çdo operacioni të planifikuar dhe para marrjes të çdo produkt medicinal të ri. Klopidoqrel zgjat kohën e gjakderdhjes dhe duhet të përdoret me kujdes në pacientët të cilët kanë leziona me një prirje të rrjedhjes së gjakut (veçanërisht gastrointestinale dhe intraokulare).

Pacientët të cilët marrin klopidoqrel (vetëm ose në kombinim me ASA), duhet tu tregohet se për të ndaluar gjakderdhjen mund të zgjasë më shumë se zakonisht, dhe se ata duhet të raportojnë mjekut të tyre çdo gjakderdhje të pazakonshme (vendin dhe kohëzgjatjen).

Purpura trombotike trombocitopenike (PTT)

Purpura trombotike trombocitopenike (PTT) është raportuar shumë rrallë pas përdorimit të klopidoqrelit, ndonjëherë menjëherë pas fillimit të marrjes. Ajo karakterizohet nga trombocitopenia dhe anemia hemolitike mikroangiopatike e lidhur me çrregullimet neurologjike, mosfunksionimin e veshkave apo ngritjes së temperaturës. PTT është një gjendje potencialisht fatale që kërkon trajtim të menjëhershëm duke përfshirë plazmaferezën.

Hemofilia e fituar

Pas aplikimit të klopidoqrelit janë bërë njoftime për hemofilinë e fituar. Në rastet kur është vërtetuar zgjatja e izoluar e kohës së tromboplastinës parciale të aktivizuar (aPTT), me gjakderdhje ose pa të, duhet marrë parasysh mundësinë e hemofilisë së fituar. Pacientët me diagnozë të vërtetuar të hemofilisë duhet t'i trajtojnë specialistët kurse përdorimi i klopidoqrelit duhet të ndërpritet.

Sulmi i fundit ishemik në tru

Në pikëpamje të mungesës së të dhënave, klopidoqrel nuk mund të rekomandohet gjatë 7 ditëve të para pas sulmit ishemik akut në tru.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogjenetika: Në pacientët të cilët janë metabolizer të dobët të CYP2C19, klopidoqrelit në doza të rekomanduar formon më pak metabolit aktiv të klopidoqrelit dhe ka një efekt më të vogël në funksionin e trombociteve. Testet janë në dispozicion për të identifikuar një gjenotip CYP2C19 të pacientit.

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pasi që klopidoqrel metabolizohet në metabolitin e tij aktiv pjesërisht nga CYP2C19, përdorimi i produkteve medicinale që pengojnë veprimtarinë e kësaj enzime do të pritët të rezultojnë në nivele të reduktuara të barit të metabolitit aktiv të klopidoqrelit. Rëndësia klinike e këtij bashkëveprimi është i pasigurtë. Si një masë paraprake përdorimi i njëkohshëm i inhibitorëve CYP2C19 të fortë apo të moderuar duhet të pengohet (shih seksionin 4.5 për një listë të inhibitorëve CYP2C19, shih gjithashtu seksionin 5.2).

CYP2C8 supstratet

Nevojitet kujdes te pacientët të cilët njëkohësisht janë në terapi me klopidoqrel dhe medikamente të cilat paraqesin supstrate për efektin CYP2C8 (shih seksionin 4.5).

Reagimet e tërthorta në mes të tienopiridineve

Duhet të shqyrtohet nëse ekziston mbindjeshmëri ndaj tienopiridineve në anamnezë (siç janë klopidoqrel, tiklopidin, prasugrel) sepse është njoftuar për mbindjeshmëri të tërthortë ndaj tienopiridineve (shih seksionin 4.8).

Tienopiridinet mund të shkaktojnë reagime alergjike të lehta deri të rënda siç janë skuqja e lëkurës, angioedema ose reagimet hematologjike të tërthorta siç janë trombocitopenia dhe neutropenia. Pacientët të cilët kanë pasur alergji dhe/ose reagim hematologjik në ndonjë tienopiridin mund të jenë në rrezik nga shkaktimi i reagimit alergjik të njëjtë ose të ngjashëm ndaj ndonjë tienopiridini tjetër. Rekomandohet përcjellja e shenjave të mbindjeshmërisë te pacientët me alergji të njohur ndaj tienopiridines.

Dëmtim i veshkave

Përvoja terapeutike me klopidoqrel është e kufizuar në pacientët me dëmtim të veshkave. Prandaj klopidoqrel duhet të përdoret me kujdes në këta pacientë (shih seksionin 4.2).

Dëmtim hepatic

Përvoja është e kufizuar në pacientët me sëmundje hepatic të moderuar që mund të ketë gjakderdhje. Prandaj klopidoqrel duhet të përdoret me kujdes në këta pacientë (shih seksionin 4.2).

Ekscipientët

Zyllt përmban laktozë. Pacientët me probleme të rralla të trashëguara të intolerancës galaktozë, me mangësi të total laktazës ose malabsorbimit glukozë-galaktozë nuk duhet të marrin këtë produkt medicinal.

4.5 Ndërveprimet me barna të tjerë dhe ndërveprime të tjera

Barnat e lidhura me rrezik ndaj gjakderdhjes: Ekziston rrezik i shtuar nga gjakderdhja për shkak të efektit aditiv potencial. Duhet të bëhet kujdes te përdorimi i njëkohshëm i medikamenteve të ndërlidhura me rrezik nga gjakderdhja (shih seksionin 4.4).

Antikoagulantët oral: administrimi i njëkohshëm i klopidoqrelit me antikoagulantët oral nuk është e rekomanduar pasi që mund të rrisë intensitetin e gjakderdhjes (shih seksionin 4.4). Edhe pse administrimi i klopidoqrelit 75 mg/ditë nuk modifikon farmakokinetikën e S-Varfarinës ose raportin ndërkombëtar të standardizuar (INR) në pacientët që marrin terapi afatgjate me varfarinë, bashkëadministrimi i klopidoqrelit me varfarinë rrit rrezikun e gjakderdhjes për shkak të efekteve të pavarura në hemostazë.

Inhibitorët glikoproteinë IIb/IIIa: klopidoqrel duhet të përdoret me kujdes në pacientët që marrin njëkohësisht inhibitorët glikoproteinë IIb/IIIa (shih seksionin 4.4).

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Acidi acetilsalicilik (ASA): ASA nuk modifikon inhibimin e ndërmjetësuar të klopidoqrelit nga ADP-indukimit të agregimit të trombociteve, por klopidoqrel fuqizon efektin e ASA-i në agregimin e trombociteve me indukim të kolagjenit. Megjithatë, bashkëadministrimi i ASA prej 500 mg herë në ditë për një ditë nuk rritet ndjeshëm kohëzgjatjen e gjakderdhjes së shkaktuar nga përdorimi i klopidoqrelit. Një ndërveprim farmakodinamik mes acidit acetilsalicilik dhe klopidoqrelit është i mundur, duke çuar në rritjen e rrezikut të gjakderdhjes. Prandaj, përdorimi i njëkohshëm duhet të ndërmerret me kujdes (shih seksionin 4.4). Megjithatë, klopidoqrel dhe ASA kanë qenë të administruara së bashku për deri në një vit (shih seksionin 5.1).

Heparin: në një studim klinik të kryer në persona të shëndetshëm, klopidoqreli nuk ka çuar në ndryshimin e dozës së heparinës dhe as në ndryshimin e efektit të heparinës në koagulim të gjakut. Bashkë-administrimi i heparinës nuk kishte asnjë ndikim në ndalimin e bashkimit të trombociteve të shkaktuar nga klopidoqreli. Një ndërveprim farmakodinamik mes klopidoqrelit dhe heparinës është i mundur, duke çuar në rritjen e rrezikut të gjakderdhjes. Prandaj, përdorimi i njëkohshëm duhet të ndërmerret me kujdes (shih seksionin 4.4).

Trombolitikët: siguria e bashkëadministrimit të klopidoqrelit, barnave specifike trombolitike fibrinë apo jo-fibrinë dhe heparinës është vërtetuar në pacientët me infarkt akut të miokardit. Incidenca e gjakderdhjeve klinike të rëndësishme ishte e ngjajshme me atë që vërehet kur barnat trombolitike dhe heparina janë bashkë-administruar me ASA (shih seksionin 4.8).

NSAIDs: në një studim klinik të kryer në vullnetarë të shëndetshëm, administrimi i njëkohshëm i klopidoqrelit dhe naproksenit rrit humbjen okult të gjakut në sistemin gastrointestinal. Megjithatë, për shkak të mungesës së studimeve të ndërveprimit të klopidoqrelit me NSAIDs të tjerë, është e paqartë nëse aktualisht ka një rritje të rrezikut të gjakderdhjes gastrointestinale me të gjitha NSAIDs. Rrjedhimisht, NSAIDs përfshirë inhibitorët Cox 2 dhe klopidoqrelit duhet të bashkë-administrohen me kujdes (shih seksionin 4.4).

SSRI: Duke pasur parasysh se SSRI-të ndikojnë në aktivizimin e trombociteve dhe rritin rrezikun nga gjakderdhja, duhet të merren me kujdes njëkohësisht me klopidoqrelin.

Terapi tjera shoqëruese: Pasi që klopidoqrel metabolizohet në metabolitin e tij aktiv pjesërisht nga CYP2C19, përdorimi i produkteve medicinale që pengojnë veprimtarinë e këtij enzimi rezultojnë në ulje të përqëndrimit të metabolitit aktiv të klopidoqrelit. Rëndësia klinike e këtij bashkëveprimi është e pasigurtë. Si një masë paraprake shoqëruese përdorimi i inhibitorëve CYP2C19 të fortë apo të moderuar duhet të pengohet (shih seksionet 4.4 dhe 5.2).

Inhibitorët e fortë ose të mesëm CYP2C19 janë për shembull këto barna: omeprazol dhe esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin dhe efavirenz.

Inhibitorët e pumpës protonike (PPI):

Omeprazoli 80 mg një herë në ditë i administruar ose në të njëjtën kohë si klopidoqreli ose 12 orë në mes të administrimit të dy barnave ul ekspozimin e metabolitit aktiv nga 45% (doza ngarkuese) dhe 40% (doza mirëmbajtëse). Kjo rënie u shoqërua me një reduktim 39% (dozës ngarkuese) dhe 21% (dozës mirëmbajtëse) të inhibimit të agregimit të trombociteve. Esomeprazoli pritet të jepë një ndërveprim të ngjashëm me klopidoqrelin.

Të dhënat inkonstitente mbi implikimet klinike të këtij bashkëveprimi farmakokinetik (PK)/farmakodinamik (PD) në aspektin e ngjarjeve të mëdha kardiovaskulare janë raportuar nga si nga studimet vëzhguese ashtu edhe nga studimet klinike. Si një masë paraprake, duhet të pengohet bashkëadministrimit i omeprazolit ose esomeprazolit (shih seksionin 4.4).

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Reduktimet më pak të theksuara të ekspozimit të metabolitit është vërejtur me pantoprazol ose lansoprazol.

Përqendrimet në plazmë të metabolitit aktiv janë ulur 20% (doza ngarkuese) dhe 14% (doza mirëmbajtëse) gjatë trajtimit bashkëshoqërues me pantoprazol 80 mg një herë në ditë. Kjo u shoqërua me një reduktim mesatar të agregimit të trombociteve me 15% dhe 11%, respektivisht. Këto rezultate tregojnë se klopidoqrel mund të administrohet me pantoprazol.

Nuk ka prova që produkte të tjera medicinale që zvogëlojnë aciditetin në stomak të tilla si H2 bllokatorët ose antacidet të ndërhyjnë në aktivitetin antitrombocitar të klopidoqrelit.

Produktet e tjera medicinale:

Një numër i studimeve të tjera klinike janë kryer me klopidoqrel dhe produkte medicinale të tjera shoqëruese për të hetuar mundësinë e ndërveprimeve farmakodinamike dhe farmakokinetike. Asnjë ndërveprim klinikisht të rëndësishëm farmakodinamik nuk është vërejtur kur klopidoqrel ishte bashkë-administruar me atenolol, nifedipina, ose të dyja atenolol dhe nifedipinë. Për më tepër, aktiviteti farmakodinamik i klopidoqrelit nuk u ndikua ndjeshëm nga bashkëadministrimi i fenobarbitalit ose estrogenit.

Farmakokinetika e digoksinës ose teofilinës nuk janë ndryshuar nga bashkë-administrimi i klopidoqrelit. Antacidet nuk modifikojë nivelin e absorbimit të klopidoqrelit.

Të dhënat nga studimi CAPRIE tregojnë se fenitoin dhe tolbutamide të cilat janë metabolizuar nga CYP2C9 mund sigurtë të bashkë-administrohen me klopidoqrel.

Barnat të cilat metabolizohen nëpërmjet CYP2C8: është treguar se klopidoqrel rrit eksponimin ndaj repaglinidit të vullnetarët e shëndetshëm. Studimet in vitro kanë treguar se kjo është rritje e pasojave të inhibimit CYP2C8 nga ana e metabolitit glukuronid të klopidoqrelit. Për shkak të rrezikut nga rritja e koncentrimet të plazmës, aplikimi i njëkohshëm i klopidoqrelit dhe medikamenteve të cilat në mënyrë primare metabolizohen nëpërmjet CYP2C8 (psh. repaglinid, paklitaksel) duhet të jetë nën mbikëqyrje (shih seksionin 4.4).

Përveç informacionit specifik të ndërveprim produktit medicinal të përshkruara më lart, studimet e ndërveprimit me klopidoqrel dhe disa produkte medicinale të administruara zakonisht në pacientët me sëmundje aterotrombotike nuk janë kryer. Megjithatë, pacientët që kanë hyrë në hulumtimet klinike me klopidoqrel kanë marrë një shumëllojshmëri të produkteve medicinale shoqëruese përfshirë diuretikët, beta bllokatorët, ACEI, antagonistët e kalciumit, barnat për uljen e kolesterolit, vazodilatatorët koronar, antidiabetikët (përfshirë insulinën), antiepileptikët dhe antagonistët GPIIb/IIIa pa dëshmi të ndërveprimeve klinikisht të rëndësishme të pafavorshme.

4.6 Përdorimi gjatë shtatzanisë dhe ushqyerjes me gjë

Shtatzënia

Nuk ka të dhëna klinike mbi ekspozimin e klopidoqrelit gjatë shtatzënisë që janë në dispozicion, është e preferueshme që klopidoqrel të mos përdoret gjatë shtatzënisë, si një masë parandaluese. Studimet e kafshëve nuk tregojnë efekte të drejtpërdrejta ose indirekte të dëmshme në lidhje me shtatzëninë, zhvillimin embrional/fetusit, lindjes ose zhvillimit paslindjes (shih seksionin 5.3).

Ushqyerja me gjë

Nuk dihet nëse klopidoqrel nuk ekskretohet në qumështin e gjirit të nënës. Studimet e kafshëve kanë treguar sekretim të klopidoqrelit në qumështin e gjirit. Si një masë parandaluese, ushqyerja me gjë nuk duhet të vazhdohet gjatë trajtimit me Zyllt.

Fertiliteti

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Klopidogrel nuk u tregua të ndryshojë fertilitetin në kafshë.

4.7 Efektet në aftësinë për të drejtuar automjete dhe për të përdorur makineri

Klopidogrel nuk ka ndikim të madh në aftësinë për të drejtuar automjete dhe për të përdorur makineri.

4.8 Efektet anësore

Pasqyrë e profilit të sigurisë

Klopidogrel është vlerësuar për siguri në më shumë se 44.000 pacientë të cilët kanë marrë pjesë në studimet klinike, duke përfshirë mbi 12.000 pacientë të trajtuar për 1 vit ose më shumë. Në përgjithësi, klopidogrel 75 mg/ditë ishte e krahasueshme me ASA 325 mg/ditë në CAPRIE, pavarësisht nga mosha, gjinia dhe raca. Reaksionet klinike të relevante negative të vërejtura në studimet CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT dhe ACTIVE-A janë diskutuar më poshtë. Përveç përvojës në studimet klinike, reaksionet anësore janë raportuar spontanisht.

Gjakderdhja është reagimi më i zakonshëm i raportuar si në studimet klinike ashtu dhe në përvojën e post-marketingut, ku është raportuar më së shumti gjatë muajit të parë të trajtimit.

Në studimet CAPRIE, në pacientët e trajtuar me ose klopidogrel ose ASA, incidenca e përgjithshme e çdo gjakderdhje ishte 9,3%. Incidenca e rasteve të rënda ishte e ngjashme për klopidogrel dhe ASA.

Në studimet CURE, nuk kishte gjakderdhje të mëdha me klopidogrel plus ASA brenda 7 ditëve pas operacionit të graftit të bajpasit koronar në pacientët të cilët e ndërprejnë terapinë më shumë se pesë ditë para operacionit. Në pacientët të cilët mbeten në terapi brenda pesë ditësh nga operacioni i graftit bajpas, norma e ngjarjeve ishte 9,6% për klopidogrel plus ASA, dhe 6,3% për placebo plus ASA.

Në studimet CLARITY, ka pasur një rritje të përgjithshme të gjakderdhjes në grupin e klopidogrel plus ASA vs grupit placebo plus ASA. Incidenca e gjakderdhje të madhe ishte e ngjashme midis grupeve. Kjo ishte konsistente në nëngrupe të pacientëve të përcaktuara nga karakteristikat bazike dhe llojit të terapisë fibrinolitike ose heparin.

Në studimet COMMIT, shkalla e përgjithshme e gjakderdhjeve të mëdha noncerebrale apo gjakderdhjeve cerebrale ishte e ulët dhe e ngjashme në të dy grupet.

Në studimet ACTIV-A, shkalla e gjakderdhjeve të mëdha ishte më e madhe në grupin e klopidogrelit + ASA se në grupin placebo + ASA (6,7% kundrejt 4,3%). Gjakderdhjet e mëdha ishte kryesisht me origjinë ekstrakraniale në të dy grupet (5,3% në grup të klopidogrelit + ASA, 3,5% në grupin placebo + ASA), kryesisht nga trakti gastrointestinal (3,5% vs 1,8%). Ka pasur një rritje të madhe të gjakderdhjes intrakraniale në grupin e klopidogrelit + ASA krahasuar me grupin placebo + ASA (1,4% kundrejt 0,8%, respektivisht). Nuk kishte asnjë dallim të rëndësishëm statistikor në normat e gjakderdhjes fatale (1,1% në grupin e klopidogrelit + ASA dhe 0,7% në grupin placebo + ASA) dhe sulmet hemoragjike në tru (0,8% dhe 0,6% respektivisht) në mes grupeve.

Tabela e reagimeve të padëshiruara

- Efektet anësore që ndodhën gjatë studimeve klinike ose ose që janë raportuar spontanisht janë paraqitur në tabelën më poshtë. Frekuenca e tyre është përcaktuar duke përdorur konventat e mëposhtme: shumë të shpeshta ($\geq 1/10$), të zakonshme ($\geq 1/100$ deri në $< 1/10$), jo të zakonshme ($\geq 1/1000$ deri në $< 1/100$), të rralla ($\geq 1/10,000$ deri në $< 1/1000$), shumë të rralla ($< 1/10,000$) nuk dihet (nuk mund të vlerësohet në bazë të të dhënave të disponueshme).

Brenda secilit grupim të shpeshtësisë, efektet anësore janë paraqitur në mënyrë të zvogëlimit të seriozitetit.

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Klasifikimi i sistemit të organeve	Të shpeshta	Jo të zakonshme	Të rralla	Shumë të rralla, nuk dihet*
Çrregullime të gjakut dhe sistemit limfatik		Trombocitopenia, leukopenia, eozinofilia	Neutropenia, përfshirë neutropeninën e rëndë	Purpura trombotike trombocitopenike (PTT) (shih seksionin 4.4), anemia aplastike, pancitopenia, agranulocitoza, trombocitopeni e rëndë, hemofilia e fituar A, granulocitopenia, anemia
Çrregullimet e zemrës				Sindromi i Kounisit (angina vazospastike alergjike/infarkti alergjik i miokardit) në kontekst të reagimit të mbindjeshmërisë për shkak të klopidogetit*
Çrregullime të sistemit imun				Sëmundje e serumit, reaksione anafilaktoide, mbindjeshmëria reaktive e tërthortë ndaj barit në mesin e tienopiridineve (sic janë tiklopidini, prasugreli) (shih seksionin 4.4)*
Çrregullime psiqike				Halucinacione, konfuzion
Çrregullime të sistemit nervor		Gjakderdhje intrakraniale (disa raste janë raportuar fatale), dhimbje koke, paraestezia, marrje mendsh,		Ndryshim në shije, ageusia
Çrregullime të syrit		Gjakderdhje në sy (konjunktivale, okulare, retinale)		
Çrregullime të veshit dhe të qendrës së ekuilibrit			Vertigo	

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Çrregullime vaskulare	Hematoma			Gjakderdhje serioze, gjakderdhje të plagëve operative, vaskulit, hipotension
Çrregullime torakale dhe medijastinale	Epistaksa			Gjakderdhje e traktit respirator (hemoptiza, gjakderdhja pulmonare), bronhospazëm, pneumonit intersticijal, pneumonia eozinofile
Çrregullime gastrointestinale	Gjakderdhje gastrointestinale, diarrea, dhimbje barku, dispepsia	Ulçera gastrike dhe duodenale, gastrit, vjellje, nauze, konstipacion, flatulencë	Gjakderdhje retroperitoneale	Gjakderdhje gastrointestinale retroperitoneale me fatalitet, pankretit, colitis (përfshirë colitin ulçerative apo limfocitik), stomatit
Çrregullime hepatobiliare				Dështim akut hepatic, teste jonormale të funksionit të mëlçisë
Çrregullime të lëkurës dhe indit subkutan	Mavijosje		Skuqje, prurit, gjakderdhje në lëkurë (purpura)	Dermatit buloz (nekroliza toksike epidermale, Stivens-Džonsonov sindromi, eritem multiforme), (AGEP pustuloza akute e gjeneralizuar egzantematoze) angioedema, sindroma e mbindjeshmërisë e shkaktuar nga barnat, skuqje e lëkurës e shkaktuar nga medikamenti me eozinofili dhe simptoma sistematike (DRESS), skuqje, eritematoze ose eksfoliative, urtikari, ekcem, lichen planus
Çrregullimet e sistemit			Ginekomastia	

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

reproduktiv dhe në nivel të gjinjëve				
Çrregullime muskuloskeletale dhe indit lidhor				Gjakderdhje muskulo-skeletale, (hematrozis), artritis, artralgjia, mialgjia
Çrregullime renale dhe urinare		Hematouria		Glomerulonefrit, rritje e kreatininës në gjak
Çrregullime të përgjithshme dhe gjendja e vendit të adminsitimit	Gjakderdhje në vendin e shpimit			Rritje e temperaturës
Hulumtime		Koha e gjakderdhjes e zgjatur, ulje e numrit të neutrofileve, ulje të numrit të trombociteve		

* Informacioni ka të bëjë me klopidoogrelin me frekuencën “e panjohur”.

Raportimi i reagimeve anësore

Raportimi i reagimeve anësore të dyshimta pas autorizimit të barit është i rëndësishëm. Kjo mundëson përcjelljen e vazhdueshme të bilansit të dobisë dhe rrezikut nga bari. Nga punëtorët shëndetësor pritët të lajmërojnë për çdo reagim anësor nëpërmjet sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Mbidozimi mund të çojë në kohë të zgjatur të gjakderdhjes dhe komplikime të mëvonshme të gjakderdhjes. Terapi e përshtatshme duhet të konsiderohet nëse janë vërejtur gjakderdhje. Asnjë antidot për veprimtarinë farmakologjike të klopidoogrelit nuk është gjetur. Nëse është i nevojshëm korrigjimi i menjëhershëm i kohës së zgjatur të gjakderdhjes, transfuzioni i trombociteve mund të ndryshojë efektet e klopidoogrelit.

5. VEÇORITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Veçoritë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: barna antikoagulante, inhibitorët e agregimit të trombociteve, përjashtuar heparinën, ATC Kodi: B01AC-04

Mekanizmi i veprimit

Klopidoogreli është një promedikament, një prej metabolitëve e të cilit është një inhibitor i agregimit të trombociteve. Klopidoogreli duhet të metabolizohet nga enzimat CYP450 për të prodhuar metabolitin aktiv që inhibon agregimin e trombociteve. Metaboliti aktiv i klopidoogrelit në mënyrë selektive inhibon lidhjen e adenosinës difosfat (ADP) të receptorit të saj të trombociteve P2Y₁₂ dhe aktivizimin e mëvonshëm të ndërmjetësuar ADP e kompleksit GPIIb/IIIa glikoproteinë, duke inhibuar agregimin e trombociteve. Për shkak të lidhjes së pakthyeshme, në trombocitet e ekspozuara ndikohet derin në kohën e mbetur të jetës së tyre (rreth 7-10 ditë) dhe vënia e funksionit normal të trombociteve ndodh

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

me një shpejtësi në përputhje me qarkullim e trombociteve. Agregimi i trombociteve i shkaktuar nga agonist tjerë që nuk janë ADP, gjithashtu frenohet nga bllokimi i aktivizimit të trombociteve të lirimit të ADP.

Pasi që metaboliti aktiv është formuar nga CYP450 enzimët, disa prej të cilave janë polmiorfike ose subjekt i frenimit me produkte të tjera medicinale, jo të gjithë pacientët do të kenë inhibimin e duhur të trombociteve.

Efektet farmakodinamike

Doza të përsëritura të 75 mg në ditë prodhojnë inhibim të konsiderueshëm të ADP të agregimit të trombociteve nga dita e parë, kjo rritje progresive arriti në një gjendje të qëndrueshme në mes të ditës 3 dhe 7. Në gjendje të qëndrueshme, niveli mesatar i inhibimit me një dozë prej 75 mg në ditë ishte midis 40% dhe 60%. Agregimi i trombociteve dhe koha e gjakderdhjes gradualisht u kthye në vlerat bazike, përgjithësisht brenda 5 ditëve pas ndërprerjes së trajtimit.

Efikasiteti klinik dhe siguria

Siguria dhe efikasiteti i klopidoqrelit janë vlerësuar në 5 studime dyfish të verbëta që përfshijnë mbi 88.000 pacientë: studimet CAPRIE, një krahasim i klopidoqrelit me ASA, dhe studimet CURE, CLARITY, COMMIT dhe ACTIV-A një krahasim i placebo me klopidoqrel, të dy produkte medicinale janë dhënë në kombinim me ASA dhe terapitë tjera standarde.

Infarkt miokardi fundit (MI), sulmi në tru i kohëve të fundit ose të vërtetuara sëmundjet periferike arteriale

Studimi CAPRIE përfshinë 19.185 pacientë me aterotrombozë që manifestohet me infarkt miokardi të fundit (<35 ditë), sulm ishemi në tru i fundit (mes të 7 ditëve dhe 6 muaj) ose sëmundje periferike arteriale të vërtetuar (PAD). Pacientët ishin të rastësishëm në 75 mg/ditë klopidoqrel ose ASA 325 mg/ditë, dhe u ndoqën për 1-3 vjet. Në nëngrupin me infarkt miokardi, shumica e pacientëve kanë marrë ASA për ditët e para pas infarktut akut të miokardit.

Klopidoqrelit dukshëm ka zvogëluar incidencën e gjendjeve të reja ishemike (përfundim i kombinuar i infarktut të miokardit, sulmit ishemi në tru dhe vdekjes vaskulare), në krahasim me ASA. Në synimin për të kontrolluar analizat, janë vërejtur 939 raste në grupin e klopidoqrelit dhe 1020 raste me ASA (reduktimi i rrezikut relativ (RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2-16,4]; p = 0,045), e cila korrespondon, për çdo 1000 pacientët e trajtuar për 2 vjet, në 10 [CI: 0-20] pacientë shtesë është penguar përjetimi i një ngjarje të re ishemike. Analiza e vdekshmërisë totale, si një endpoint sekondarë nuk tregojnë ndonjë ndryshim të rëndësishëm mes klopidoqrelit (5,8%) dhe ASA (6,0%).

Në një analizë të nëngrupit nga kushtet kualifikuese (infarkt miokardi, goditje ishemike, dhe PAD) përfitimi duket të jetë më i madh (arritje e rëndësishme statistikore në p = 0,003), në pacientët të regjistruar për shkak të PAD (sidomos ata të cilët gjithashtu kishin një histori të infarktut të miokardit) (RRR = 23,7%; CI: 8,9-36,2) dhe më i dobët (jo shumë i ndryshëm nga ASA) në pacientët me sulm në tru (RRR = 7,3%; CI: -5,7 për 18,7 [p = 0,258]). Në pacientët të cilët janë të regjistruar në gjykimin mbi bazën e vetme të një infarkt miokardi të fundit, klopidoqrel ishte numerikisht inferiorë, por jo statistikisht i ndryshëm nga ASA (RRR = 4,0%; CI: -22,5 për 11,7 [p = 0,639]). Përveç kësaj, një analizë e nëngrupit nga mosha sugjeroi se përfitimi i klopidoqrelit në pacientët mbi 75 vjet ishte më pak se ajo e vërejtur në pacientët ≤ 75 vjet.

Pasi që studimi CAPRIE nuk ishte mundësuar për të vlerësuar efikasitetin e nëngrupeve individuale, nuk është e qartë nëse ndryshimet në uljen e rrezikut në bazë të kushteve kualifikuese janë reale, apo një rezultat i rastësisë.

Sindroma akute koronare

Studimi CURE përfshinë 12.562 pacientë me sindromë akute koronare pa ngritje të ST segmentit (angina jostabile ose infarkt miokardi pa Q valë), dhe paraqet brenda 24 orëve nga fillimi i episodit më të fundit dhimbje gjoksi apo simptoma që përputhen me ishemi. Pacientët janë të detyruar që të kenë

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

ndryshime ose në EKG në përputhje me isheminë re ose rritje të enzimave kardiake apo troponin I apo Tpër të paktën dy herë më të madhe se kufiri i sipërm i normales. Pacientët janë të rastësishëm në marrjen e klopidoqrelit (doza ngarkuese 300 mg e ndjekur nga doza mbajtëse 75 mg/ditë, n = 6259) ose placebo (N = 6303), të dy janë dhënë në kombinim me ASA (75-325 mg një herë në ditë) dhe terapive të tjera standarde. Pacientët janë trajtuar për deri në një vit. Në studimin CURE, 823 (6,6%) pacientë kanë marrë terapi shoqërues receptor antagonist GPIIb/IIIa. Heparinat janë administruar në më shumë se 90% të pacientëve dhe shkalla relative e gjakderdhjes mes klopidoqrelit dhe placebo nuk është prekur ndjeshëm nga terapia shoqëruese e heparinës.

Numri i pacientëve që përjetojnë endpoint fillestar [vdekja kardiovaskulare (CV), infarkt miokardi (MI), ose sulmi në tru] ishte 582 (9,3%) në grupin e trajtuar me klopidoqrel dhe 719 (11,4%) në grupin e trajtuar me placebo, 20% reduktimi i rrezikut relativ (95% CI prej 10%-28%, p = 0,00009) për grupin e trajtuar të klopidoqrelit (17% reduktim i rrezikut relativ kur pacientët janë trajtuar në mënyrë konservative, 29% kur ata iu nënshtruan angioplastikës koronare perkutane transluminale (PTCA) me ose pa stent dhe 10% kur ata iu nënshtruan grafitit bajpas koronar arterial (CABG)). Ngjarje të reja kardiovaskulare (endpoint fillestare) janë penguar, me reduktime të rrezikut relativ prej 22% (CI: 8,6, 33,4), (32% CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) dhe 14% (CI: -31,6, 44,2), gjatë 0 1, 1 3, 3 6, 6 9 dhe 9-12 muaj intervale të studimit. Kështu, përtej 3 muajve të trajtimit, përfitimi i vërejtur në grupin e klopidoqrelit + ASA nuk u rrit më tej, ndërsa rreziku i hemorragjisë ka ngelë (shih seksionin 4.4).

Përdorimi i klopidoqrel në studime CURE i shoqëruar me një ulje në nevojë të terapisë trombolitike (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) dhe inhibitorët GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Numri i pacientëve që përjetojnë një endpoint primar të dytë (CV vdekja, MI, sulm në tru ose ishemia refraktore) ishte 1035 (16,5%) në grupin e trajtuar të klopidoqrelit dhe 1187 (18,8%) në grupin e trajtuar me placebo, 14% reduktim të rrezikut relativ (95% CI prej 6%-21%, p = 0,0005) për grupin e trajtuar me klopidoqrel. Ky përfitim është nxitur kryesisht nga ulja statistikisht e rëndësishme e incidencës MI [287 (4,6%) në grupin e trajtuar të klopidoqrelit dhe 363 (5,8%) në grupin e trajtuar me placebo]. Nuk kishte asnjë efekt të vërejtur në normën e rehospitalizimit për anginë të paqëndrueshme.

Rezultatet e arritura në popullsi me karakteristika të ndryshme (p.sh. angina jostabile ose MI pa Q valë, nivelet me rrezik të ulta dhe të lartë, diabet, kanë nevojë për revaskularizimin, moshë, gjinia, etj) ishin në përputhje me rezultatet e analizës primare. Në veçanti, në një analizë post-hoc në 2172 pacientë (17% e popullsisë totale në studimin CURE) të cilët iu nënshtruan vendosjes së stentës (Stent-CURE), të dhënat treguan se klopidoqrel krahasuar me placebo, demonstroi një RRR të konsiderueshme të klopidoqrelit në favorizim 26,2% për endpoint primar të dytë (CV vdekja, MI, sulm në tru) dhe gjithashtu një RRR e rëndësishme e 23,9% për endpoint primar të dytë të ardhshëm (vdekja CV, MI, sulm në tru apo ishemi refraktore). Për më tepër, siguria e profilit të klopidoqrelit në këtë nëngrup të pacientëve nuk kanë ngritur ndonjë shqetësim të veçantë. Kështu, rezultatet nga ky nëngrup janë në përputhje me rezultatet e hulumtimeve të përgjithshme.

Përfitimet e vërejtura me klopidoqrel ishin të pavarur nga terapi të tjera akute dhe afatgjate kardiovaskulare (të tilla si heparin/LMWH, antagonistët GPIIb/IIIa, produktet medicinale për uljen e lipideve, beta blokatorët, dhe ACE inhibitorët). Efikasiteti i klopidoqrelit është vërejtur pavarur dozës së ASA (75 325 mg një herë në ditë).

Në pacientët me Mi akut me ngritje të ST segmentit, dhe efikasitetin e klopidoqrelit janë vlerësuar në 2 studime të randomizuara dyfish të verbëta, placebo-të kontrolluar, CLARITY dhe COMMIT.

Studimi CLARITY përfshinë 3,491 pacientë që janë paraqitur brenda 12 orëve nga fillimi i MI me një lartësi të ST segmentit dhe të planifikuara për terapi trombolitike. Pacientët kanë marrë klopidoqrel (300 mg doza ngarkuese, pasuar nga 75 mg/ditë, n = 1,752) ose placebo (n = 1739), të dyja në

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

kombinim me ASA (150-325 mg si dozë ngarkuese, e ndjekur nga 75-162 mg/ditë), një agjent fibrinolitik dhe, kur është e përshtatshme, heparin. Pacientët u ndoqën për 30 ditë. Endpointi kryesor ishte dukuri e përbërë nga një arterie okluzije e lidhur me infarkt në angiogram para lirim, vdekjes ose MI i përsëritur para angiografisë koronare. Për pacientët të cilët nuk i nënshtrohen angiografisë, endpoint kryesor ishte vdekja ose infarkt miokardi i përsëritur nga dita e 8 të ose me largimin nga spitali. Pacientët e përfshirë ishin gra 19,7% dhe 29,2% pacientët ≥ 65 vjeç. Një total prej 99,7% e pacientëve kanë marrë fibrinolitikë (fibrinë specifike: 68,7%, jo-fibrinë specifike: 31,1%), heparin 89,5% 78,7%, beta bllokatorë, inhibitorët ACE 54,7% dhe 63% statin.

Pesëmbëdhjetë përqind (15,0%) e pacientëve në grup të klopidoqrelit dhe 21,7% në grupin placebo kanë arritur endpoint primarë, që përfaqëson një ulje absolute të 6,7% dhe një 36% reduktimi të shanseve në favor të klopidoqrelit (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), kryesisht të lidhura me një reduktim të okluzionit të arterieve të lidhura me infarkt. Ky përfitim ishte në përputhje në të gjitha nëngrupet të definuara më parë përfshirë moshën pacientëve dhe gjininë, vendndodhjen e infarktit, dhe llojin e fibrinolitikut ose heparinës së përdorur.

Studimi COMMIT 2x2 faktoriale i dizajnuar përfshinë 45.852 pacientë që janë paraqitur brenda 24 orëve nga fillimi i simptomave që tregojnë në MI në mbështetjen e anomalive të ECG (p.sh. ngritje të ST, ST depresioni apo bllokim të degës së majtë). Pacientët kanë marrë klopidoqrel (75 mg/ditë, $n = 22.961$) ose placebo ($n = 22.891$), në kombinim me ASA (162 mg/ditë), për 28 ditë ose deri në largimin nga spitali. Endpoint i dytë primar ishin vdekja me çfarëdo shkak, dhe ndodhja e parë e infarktit të përsëritur, sulmi në tru, ose vdekje. Popullsia ka përfshirë gra 27,8%, 58,4% pacientë ≥ 60 vjeç (26% ≥ 70 vjeç) dhe pacientë 54,5% të cilët kanë marrë fibrinolitikë.

Klopidoqrel ka ulur ndjeshëm rrezikun relativ të vdekjes nga ndonjë shkak me 7% ($p = 0,029$), dhe rrezikun relativ të kombinimit të infarktit të përsëritur, sulmit në tru, ose vdekje nga 9% ($p = 0,002$), që përfaqëson një ulje absolute prej 0,5% dhe 0,9%, respektivisht. Ky përfitim ka qene konsistent në të gjitha grupet: moshë, gjinia dhe me ose pa fibrinolitikë, dhe u vu re menjëherë pas 24 orë.

Fibrilacioni atrial

Studimet ACTIVE W dhe ACTIVE A, hulumtime të ndara në programin ACTIVE, përfshirë pacientët me fibrilacion atrial (AF) të cilët kishin të paktën një faktor rreziku për ngjarjet vaskulare. Bazuar në kriteret e regjistrimit, mjekët regjistruan pacientët në ACTIVE W në qoftë se ata ishin kandidatë për terapinë me antagonistët e vitaminës K (VKA) (të tilla si Varfarin). Në studimin ACTIVE-A përfshihen pacientët të cilët nuk mund të marrin terapi VKA sepse ata nuk ishin në gjendje apo të gatshëm për të marrë këtë trajtim.

Studimi ACTIVE W ka treguar se trajtimi antikoagulant me antagonistët e vitaminës K ishte më efektive se sa me klopidoqrelit dhe ASA.

Një studim ACTIVE-A ($N = 7554$) ishte një studim multicenter, i randomizuar, dyfish të verbër, placebo të kontrolluara që krahason klopidoqrel 75 mg/ditë + ASA ($N = 3772$) me placebo + ASA ($N = 3782$). Doza e rekomanduar për ASA ishte 75 deri në 100 mg/ditë. Pacientët janë trajtuar deri në 5 vjet.

Pacientët e randomizuar në programin AKTIV ishin ato me paraqitjen e dokumentuar AF, dmth as AF të përhershëm ose të paktën 2 episode të AF të përhershme në 6 muajt e fundit, dhe kishte të paktën një nga faktorët e rrezikut në vijim: moshë ≥ 75 vjet ose të moshës 55 për 74 vjet dhe as diabet mellitus që kërkojnë terapi, apo sëmundje e dokumentuar e MI të mëparshme apo sëmundje koronare arterie të dokumentuar; trajtuar për hipertension sistematik; para sulmit në tru, sulm i rastit ishëmik (TIA), ose embolus sistematik të jo SNQ; mosfunksionim i majtë ventrikular me fraksion të majtë të komorës së majtë $< 45\%$, apo sëmundje vaskulare periferike të dokumentuar. CHADS2 rezultati ishte 2,0 (nga 0-6).

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Kriteret kryesore të përjashtimit për pacientët janë sëmundja e ulçerës peptike brenda 6 muajve të mëparshme; hemoragjia para intracerebrale; trombocitopenia sinjifikante (numërimi trombociteve $< 50 \times 10^9/l$); kërkesë për klopidoqrel ose antikoagulantët oral (OAC); ose intolerancë në ndonjë nga dy komponimet.

Shtatëdhjetë e tre për qind (73%) e pacientëve të regjistruar në studimin ACTIVE A nuk ishin në gjendje për të marrë VKA për shkak të vlerësimit të mjekut, pamundësia për të përmbushur INR (raporti ndërkombëtar normalizuar) monitorimin, predispozicion për rënie apo trauma në kokë, ose rrezik të veçantë të gjakderdhjes, për 26% të pacientëve, vendimi i mjekut ishte i bazuar në mosgatishmërinë e pacientit për të marrë VKA.

Pacientët përfshinë gra 41,8%. Moshë mesatare ishte 71 vjeç, 41,6% e pacientëve ishin ≥ 75 vjeç. Një total prej 23,0% e pacientëve kanë marrë antiaritmetikë, 52,1% betablockatorë, inhibitorët ACE, 54,6% dhe 25,4% statin.

Numri i pacientëve të cilët arritën endpointin primar (koha për ndodhjen e parë të sulmit në tru, MI, emboli sistematike jo të SNQ ose vdekja vaskulare) ishte 832 (22,1%) në grupin e trajtuar me klopidoqrel + ASA dhe 924 (24,4%) në grupin + ASA (ulja relative e rrezikut 11,1%; 95% CI prej 2,4% deri në 19,1%; $p = 0,013$), kryesisht për shkak të një reduktimi të madh në rastet e sulmit në tru. Sulmet në tru ndodhin në 296 (7,8%) pacientë që marrin klopidoqrel + ASA dhe 408 (10,8%) pacientët që marrin placebo + ASA (zvogëlimi relativ të rrezikut, 28,4%; 95% CI, 16,8% në 38,3%, $p = 0,00001$).

Popullata pediatrike

Në një studim të eskalimit të dozës prej 86 neonat apo foshnja deri në moshën 24 muaj në rrezik të trombozës (PICOLO), klopidoqrel u vlerësua në doza të njëpasnjëshme të 0,01, 0,1 dhe 0,2 mg/kg në neonat dhe foshnja dhe 0,15 mg/kg vetëm në neonat. Doza e 0,2 mg/kg arrinë një përqindje mesatare të inhibimit prej 49,3% (5 mikrometra ADP agregimin e indukuar të trombociteve), e cila ishte e krahasueshme me atë të të rriturve që marrin klopidoqrel 75 mg/ditë.

Në një studim të randomizuar, dyfish të verbër studimit, grup paralel (CLARINET), 906 pacientë pediatrik (neonatet dhe foshnjat) me sëmundje cianotike kongjenitale të zemrës sistematike për devijim pulmonar arterial ishin randomizuar për të marrë klopidoqrel 0,2 mg/kg ($n = 467$), ose placebo ($n = 439$), së bashku me terapi shoqëruese deri në kohën e kirurgjisë së fazës së dytë. Koha mesatare në mes të devijimit dhe administrimit të parë të studimit të produktit medicinal ishte 20 ditë.

Përafërsisht 88% e pacientëve pranuan ASA shoqërues (prej 1-23 mg/kg/ditë). Nuk kishte asnjë dallim të madh në mes të grupeve në kompozitin të endpointit primar të vdekjes, trombozë devijim apo ndërhyrje kardiake para 120 ditët e moshës pas një ngjarje që konsiderohet e natyrës trombotike (89 [19,1%] për grupin klopidoqrelit dhe 90 [20,5%] për grupin placebo) (shih seksionin 4.2). Gjakderdhja ishte reaksioni anësorë më shpesh që raportohet në të dy grupet e klopidoqrelit dhe të placebo, megjithatë, nuk kishte asnjë dallim të madh në normën e gjakderdhjes midis grupeve. Në sigurinë afatgjatë në përcjelljen e këtij studimi, 26 pacientë me devijim ende në vend në një vit të moshës kanë marrë klopidoqrel deri në moshë në 18 muajëshe. Nuk janë vërejtur shqetësime të reja të sigurisë gjatë përcjelljes së kësaj periudhe afatgjate.

Në studimet CLARINET dhe PICOLO janë kryer duke përdorur një tretësirë të klopidoqrelit. Në një studim biodisponueshmërie relative në të rriturit, tretësira e konstituuar nga klopidoqreli tregoi një shkallë të ngjashme dhe normë pak të lartë të absorbimit të qarkullimit kryesor (joaktiv) të metabolitit në krahasim me tabletën.

5.2 Veçoritë farmakokinetike

Absorbimi

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pas një dozë të vetme dhe të përsëritura orale të 75 mg në ditë, klopidoqrel është absorbuar me shpejtësi. Përqëndrimi maksimal mesatar në plazmë i klopidoqrelit i pandryshuar (rreth 2,2-2,5 ng/ml pas një dozë të vetme 75 mg oral) ka ndodhur rreth 45 minuta pas dozimit. Absorbimi është të paktën 50%, bazuar në sekretimin urinar të metabolitëve të klopidoqrelit.

Distribuími

Klopidoqrel dhe metaboliti kryesorë qarkullues (joaktiv) lidhin në mënyrë reversibile *in vitro* proteinat plazmatike humane (98% dhe 94% respektivisht). Por lidhja nuk është e ngopur *in vitro* nëpër një shtirje të madhe të përqëndrimit.

Biotransformimi

Klopidoqrel metabolizohet gjerësisht nga mëlçia. *In vitro* dhe *in vivo*, klopidoqrel metabolizohet sipas dy rrugëve kryesore metabolike: një ndërmjetësuar nga esteraza dhe duke çuar në hidrolizë në derivatin e saj pasiv acid karboksilik (85% të metaboliteve qarkulluese), dhe një ndërmjetësuar nga shume citokrome P450. Klopidoqrel metabolizohet më parë tek një 2-okso-klopidoqrel metabolit i ndërmjetëm. Metabolizmi pasues i 2-okso-klopidoqrel metabolit i ndërmjetëm rezulton në formimin e metabolitit aktiv, një derivat tiol i klopidoqrelit. Metaboliti aktiv formohet kryesisht me CYP2C19 me kontribute nga disa enzime të tjera CIP, duke përfshirë CYP1A2, CYP2B6 dhe CYP3A4. Tiol metaboliti aktiv i cili ka qenë i izoluar në *vitro*, lidhet me shpejtësi dhe në mënyrë të pakthyeshme për receptorët e trombociteve, duke inhibuar kështu agregimin e trombociteve.

C_{max} i metabolitit aktiv është dy herë më i lartë pas një dozë të vetme të ngarkimit 300 mg të klopidoqrelit si ajo që është pas katër ditë të 75 mg të dozës të mirëmbajtjes. C_{max} ndodh rreth 30-60 minuta pas dozimit.

Eliminimi

Pas një dozë orale e 14c- e klopidoqrelit te njeriu, rreth 50% është ekskretuar në urinë dhe rreth 46% në feçe në intervalin 120 orë pas dozimit. Pas një dozë të vetme orale të 75 mg, klopidoqrel ka një gjysmë jetë biologjike prej rreth 6 orë. Gjysmë jeta e eliminimit e metabolitit kryesor qarkullues (joaktive) ishte 8 orë pas administrimit të vetëm dhe të përsëritur.

Farmakogjenetika

CYP2C19 është e përfshirë në formimin e të dyve metabolitit aktiv dhe 2-okso-klopidoqrel metabolitit të ndërmjetëm. Farmakokinetika e metabolitit aktiv të klopidoqrelit dhe efektet antitrombotare, të matura me *ex vivo* testet e agregimit të trombociteve, ndryshojnë sipas gjenotipit CYP2C19.

CYP2C19 * 1 alele korrespondon me metabolizmin plotësisht funksional, ndërsa CYP2C19 * 2 dhe CYP2C19 * 3 alele janë jofunksionale. CYP2C19 * 2 dhe CYP2C19 * 3 alelet bëjnë 85% alele në Kaukazin me funksion të reduktuar të racës së bardhë dhe 99% të racës Aziatike. Alelet të tjera të shoqëruar në mungesë të metabolizmit ose të reduktuar janë më pak të shpeshta dhe përfshijnë CYP2C19 * 4, * 5, * 6 *, * 7, dhe * 8. Një pacient me status metabolizeri të dobët do të ketë dy humbje të funksionit aleleve siç përcaktohet më sipër. Frekuencat e publikuara për *metabolizer* të dobët të CYP2C19 gjenotipit janë afërsisht 2% për kaukazin, 4% për racën e Zezë dhe 14% për Kinez. Testet janë në dispozicion për të përcaktuar CYP2C19 gjenotipin te pacienti.

Një studim krossover në 40 persona të shëndetshëm, nga 10 secili në katër grupe CYP2C19 metabolizer (ultrarapid, ekstenziv, të ndërmjetëm dhe të dobët), ka vlerësuar përgjegjën farmakokinetike dhe antitrombotare duke përdorur 300 mg ndjekur nga 75 mg/ditë dhe 600 mg pasuar nga 150 mg/ditë, secili për një total prej 5 ditësh (gjendje të qëndrueshme). Nuk janë vërejtur dallime të konsiderueshme në ekspozimin e metabolitit aktiv dhe vlerës së inhibimit të agregimit të trombociteve (IPA) në mes të metabolizerve ultrarapid, ekstenziv dhe të ndërmjetëm. Në metabolizerët e dobët, ekspozimi i metabolitit aktiv është ulur me 63-71% në krahasim me metabolizerët ekstenziv. Pas regjim dozimit 300 mg/75 mg, përgjigja antitrombotare u zvogëluar në metabolizer të dobët me IPA (5 ADP µM)

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

prej 24% (24 orë) dhe 37% (Dita 5), në krahasim me 39% të IPA-s (24 orë) dhe 58% (Dita 5) në metabolizer ekstenziv dhe 37% (24 orë) dhe 60% (Dita 5) në metabolizer të ndërmjetëm. Kur metabolizerët e dobët marrin 600 mg/150 mg regjim, ekspozimi i metabolitit aktiv ishte më i madh se sa me regjim 300 mg/75 mg. Përveç kësaj, IPA ishte 32% (24 orë) dhe 61% (Dita 5), të cilat ishin më të mëdha se në metabolizerit e dobët që marrin 300 mg/75 mg regjim, dhe ishin të ngjashme me grupet e tjera metabolizere CYP2C19 pas marrjes së regjimit 300 mg/75 mg. Një regjim i përshtatshëm i dozimit për këtë popullsi pacientësh nuk është themeluar në rezultatet e hulumtimeve klinike.

Në përputhje me rezultatet e mësipërme, në një meta analizë, duke përfshirë 6 studimet e 335 subjekteve të trajtuara me klopidoqrel në gjendje të qëndrueshme, është treguar se ekspozimi i metabolitit aktiv është ulur me 28% për metabolizerët e ndërmjetme, dhe 72% për metabolizerët e dobët, ndërsa inhibimi i agregimit të trombocitëve (5 µM ADP) është ulur me dallimet në IPA prej 5,9% dhe 21,4%, respektivisht, kur krahasohet me metabolizerët ekstenziv.

Ndikimi i gjenotip CYP2C19 mbi rezultatet klinike në pacientët e trajtuar me klopidoqrel nuk është vlerësuar në hulumtime të kontrolluara, prospektive, të randomizuara. Ka pasur një numër të analizave retrospektive, megjithatë, për të vlerësuar këtë efekt në pacientët e trajtuar me klopidoqrel për të cilin janë rezultate të gjenotipit: CURE (n = 2,721), CHARISMA (n = 2,428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477), dhe ACTIVE-A (N = 601), si edhe një numër i studimeve kohort të publikuara.

Në studimin TRITON-TIMI 38 dhe të 3 studimeve kohort (Collet, Sibbing, Giusti) grupi i kombinuar i pacientëve me status të dy metabolizerve të ndërmjetëm apo të dobët kishte një normë më të lartë të ngjarjeve kardiovaskulare (vdekja, infarkt miokardi, dhe sulm në tru) apo trombozë stent në krahasim me metabolizerët ekstenziv.

Në studimin CHARISMA dhe një studim kohort (Simon), një normë e rritjes së ngjarjeve është vërejtur vetëm në metabolizerët e dobët, kur krahasohet me metabolizerët ekstenziv.

Në studimet CURE, CLARITY, ACTIVE-A dhe një prej studimeve kohort (Trenk), asnjë normë e rritjes së ngjarjeve nuk është vërejtur në bazë të statutit të metabolizerit. Asnjë nga këto analiza nuk ishin adekuate për të zbuluar ndryshimet në rezultatin në metabolizerin e dobët.

Popullsitë e veçanta

Farmakokinetika e metabolitit aktiv të klopidoqrelit nuk është i njohur në këto popullsi të veçanta.

Dëmtim i veshkave

Pas dozave të përsëritura të 75mg të klopidoqrelit në ditë në persona me sëmundje të rëndë renale (klirensi i kreatininës prej 5-15 ml/min), inhibimi i ADP-së indukuar të agregimit të trombocitëve ishte më e ulët (25%) se sa që vërehet në persona të shëndetshëm megjithatë, kohëzgjatja e gjakderdhjes ishte e ngjashme me atë që shihet në persona të shëndetshme marrin 75 mg klopidoqrel në ditë. Përveç kësaj, toleranca klinike ishte e mirë në të gjithë pacientët.

Dëmtime hepatike

Pas dozave të përsëritura të 75mg të klopidoqrelit mg në ditë për 10 ditë në pacientët me dëmtim të rëndë hepatic, inhibimi i ADPsë indukuar të agregimit të trombocitëve ishte e ngjashme me atë të vëzhguar në përsosnat e shëndetshëm. Koha mesatare e zgjatjes së gjakderdhjes ishte gjithashtu e ngjashme në të dy grupet.

Raca

Prevalenca e CYP2C19 aleles që rezultojnë në metabolizmin CYP2C19 të ndërmjetëm dhe të dobët ndryshon sipas racës/etnike (shih farmakogjenetika). Nga literatura, të dhëna të kufizuara në popullsitë

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

aziatike janë në dispozicion për të vlerësuar implikimin klinik të genotipit të këtij CYP të rezultateve klinike të ngjarjeve.

5.3 Të dhënat paraklinike të sigurisë

Gjatë studimeve klinike në minj dhe baboon, efektet më shpesh të vëzhguara ishin ndryshime të mëlçisë. Këto kanë ndodhur në doza që përfaqësojnë të paktën 25 herë të ekspozimit parë në njerëz që marrin dozën klinike të 75 mg/ditë dhe ishin pasojë e një efekt mbi enzimat metabolizere hepatike. Nuk janë vërejtur efekte në enzimat metabolizere hepatike në njerëz që marrin klopidoqrel në doza terapeutike.

Në doza shumë të larta, është raportuar një tolerancë e dobët gastrike (gastrit, erozioni i stomakut dhe/ose të vjella) e klopidoqrelit edhe në minj dhe baboon. Nuk kishte asnjë provë të efektit kancerogjen kur klopidoqrel është administruar për 78 javë në minj dhe 104 javë në minj të mëdhenj kur jepet në doza deri në 77 mg/kg në ditë (që përfaqësojnë të paktën 25 herë të ekspozimit parë në njerëzit që marrin dozën klinike të 75 mg/ditë).

Klopidoqrelit është testuar në një varg të studimeve in vitro dhe in vivo në genotoksitet, dhe nuk tregoi asnjë aktivitet genotoksik.

Klopidoqrel u gjet që të mos ketë asnjë efekt mbi fertilitetin e minjve meshkuj dhe femra dhe nuk ishte teratogjenik në minj apo lepuj. Kur jepet në minj të mëdhenj laktik, klopidoqrel shkakton një vonesë të vogël në zhvillimin e pasardhësve. Studime specifike farmakokinetike të kryera me klopidoqrel kanë treguar se kompleksi amë ose metabolitët e saj janë ekskretuar në qumësht. Rrjedhimisht, një efekt të drejtpërdrejtë (toksiteti të vogël), ose një efekt indirekt nuk mund të përjashtohet.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e eksipientëve

Bërthama e tabletës

Laktoza

Celulozë mikrokristaline

Amidon misri i prexhelatinizuar

Makrogol 6000

Vaj ricini i hidrogjenizuar

Mbështjellësi i tabletës

Hipromelozë (E464)

Titan dioksid (E171)

Oksid hekuri i kuq (E172)

Talk

Propilen glikol

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk ka të dhëna.

6.3 Afati i përdorimit

3 vjet.

1.3.1	Clopidogrel
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

6.4 Përkujdesje të veçanta gjatë ruajtjes

Ky bar nuk kërkon kushte speciale të temperaturës për ruajtje.
Ruajeni në paketim original të mbrojtur nga lagështia.

6.5 Lloji dhe përmbajtja e ambalazhit

Blister paketim OPA/Alu/PVC-Alu folije përmban 28 film tableta të mbështjellura në kuti.

6.6 Përkujdesjet për dispenzimin e materialit i cili duhet të hudhet pas përdorimit të barit

Nuk ka kërkesa të veçanta për asgjësim.

7. MBAJTËSI I AUTORIZIM MARKETINGUT

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

8. NUMRI(AT) I AUTORIZIM MARKETINGUT

9. DATA E AUTORIZIMIT/RIPËRTRIRJES SË PARË

Data e autorizimit të parë: 21/08/2008

Data e ripërtërirjes së fundit:

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

01/2024