

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Clopigamma 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogeta.

Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 5,0 mg hidrogeniranega ricinusovega olja, 177,36 mg laktoze in 1,2 mg butilhidroksianizola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Clopigamma 75 mg filmsko obložene tablete so rdečkaste barve, okrogle filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Klopidogetel je indiciran pri odraslih za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri:

- bolnikih z miokardnim infarktom (od nekaj dni do manj kot 35 dni), ishemično kapjo (od 7 dni do manj kot 6 mesecev) ali dokazano periferno arterijsko boleznijo.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

- Odrasli in starostniki

Klopidogetel je treba dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg, s hrano ali brez nje.

- Farmakogenetika
Slabo presnavljanje s pomočjo encima CYP2C19 je povezano z zmanjšano odzivnostjo na klopidogetel. Optimalni način odmerjanja za slabe metabolizatorje je treba še določiti (glejte poglavje 5.2).
- Pediatrični bolniki
Varnost in učinkovitost klopidogetela pri otrocih in mladostnikih še nista ugotovljeni.

- Okvara ledvic
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4).
- Okvara jeter
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmernim obolenjem jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Huda jetrna okvara.
- Aktivna patološka krvavitev, kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi tveganja krvavitve in hematoloških neželenih učinkov moramo takoj pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali drugih ustreznih preiskav, kadarkoli se v času zdravljenja pojavijo klinični simptomi, ki nakazujejo krvavitev (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih antitrombotikih, moramo klopidogetrel uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki se zdravijo z ASA, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili vključno z zaviralci COX-2. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogetrela s peroralnimi antikoagulantmi se ne priporoča, ker lahko poveča jakost krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Če ima bolnik predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek začasno ni zaželen, moramo klopidogetrel ukiniti 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo obvestiti zdravnika in zobozdravnika, da jemljejo klopidogetrel, preden določijo termin kakršnegakoli kirurškega posega in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo. Klopidogetrel podaljša čas krvavitve in ga je treba uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjeni h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolnikom je treba povedati, da je lahko čas, potreben za zaustavitev krvavitve, daljši kot ponavadi, ko jemljejo klopidogetrel, in da morajo poročati svojemu zdravniku o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (mesto ali trajanje).

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) so poročali zelo redko po uporabi klopidogetrela, včasih po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, povezana bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjo v delovanju ledvic ali povišano telesno temperaturo. TTP je potencialno smrtno nevarno stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

Zaradi pomanjkanja podatkov klopidogetrela ne moremo priporočiti prvih 7 dni po akutni ishemični kapi.

Farmakogenetika:

Podatki iz literature kažejo, da imajo bolniki z genetsko zmanjšano funkcijo CYP2C19 nižjo sistemsko izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogetrela in zmanjšano antitrombotično

odzivnost, na splošno pa je pri njih zabeležen večji delež srčno-žilnih dogodkov po srčnem infarktu kot pri bolnikih z normalno funkcijo CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

Ker se klopidogrel presnavlja v aktivni presnovek delno z CYP2C19, bi pričakovali, da bo uporaba zdravil, ki zavirajo aktivnost tega encima, vplivala na zmanjšanje ravni aktivnega metabolita klopidogrela in zmanjšano klinično učinkovitost. Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo CYP2C19, se odsvetuje (glejte poglavje 4.5 za seznam zaviralcev CYP2C19, glejte tudi poglavje 5.2).

Čeprav so jasne razlike v zaviranju CYP2C19 znotraj skupine zaviralcev protonske črpalke, klinične študije kažejo na medsebojno delovanje med klopidogrelom in mogoče vsemi zdravili te skupine. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke, razen če ta ni nujno potrebna. Ni dokazano, da bi druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, kot so zaviralci receptorjev H₂ ali antacidi, vplivala na antitrombotično delovanje klopidogrela.

Terapevtske izkušnje s klopidogrelom so omejene pri bolnikih z ledvično okvaro. Zato moramo pri teh bolnikih klopidogrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Izkušnje so pri bolnikih z zmernim obolenjem jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, omejene. Zato moramo pri tej skupini bolnikov klopidogrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko razdraži želodec in povzroči drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant: sočasna uporaba klopidogrela s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitvev (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa: klopidogrel moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo lahko tveganje za povečano krvavitvev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj, kadar sočasno prejemajo zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Heparin: v klinični študiji, izvedeni pri zdravih osebah, klopidogrel ni zahteval spremembe odmerka heparina ali spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega učinka na inhibicijo agregacije trombocitov, sprožene s klopidogrelom. Farmakodinamična interakcija med klopidogrelom in heparinom je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitvev. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4).

Trombolitiki: varnost sočasne uporabe klopidogrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Pojavnost klinično pomembnih krvavitvev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri uporabi trombolitikov in heparina sočasno z ASA.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID): v klinični študiji, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba klopidogrela in naproksena povečala prikrito izgubo krvi iz prebavil. Vendar

pa je zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi NSAID danes nejasno, ali je povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve pri vseh NSAID. Zaradi tega moramo biti ob sočasni uporabi NSAID, vključno s COX2 inhibitorji, in klopidogrela še posebno previdni (glejte poglavje 4.4).

Drugo sočasno zdravljenje:

Ker se klopidogrel presnavlja v aktivni metabolit delno z CYP2C19, bi pričakovali, da bo uporaba zdravil, ki zavirajo aktivnost tega encima, vplivala na zmanjšanje ravni aktivnega metabolita klopidogrela in zmanjšano klinično učinkovitost. Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo CYP2C19, se odsvetuje (glejte poglavji 4.4. in 5.2).

Zdravila, ki zavirajo CYP2C19, vključujejo omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin in kloramfenikol.

Zaviralci protonske črpalke:

Čeprav so jasne razlike v zaviranju CYP2C19 znotraj skupine zaviralcev protonske črpalke, klinične študije kažejo, na medsebojno delovanje med klopidogrelom in mogoče vsemi zdravili te skupine. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke, razen če ta ni nujno potrebna. Ni dokazano, da bi druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, kot so zaviralci receptorjev H₂ ali antacidi, vplivala na antitrombotično delovanje klopidogrela.

Številne druge klinične študije so izvedli s klopidogrelom in drugimi sočasno danimi zdravili, da bi proučili možnost za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije.

Pri sočasni uporabi klopidogrela z atenololom, nifedipinom, ali z obema - atenololom in nifedipinom - niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Poleg tega na farmakodinamično aktivnost klopidogrela ni pomembno vplivala sočasna uporaba fenobarbitala, cimetidina ali estrogena.

Farmakokinetiki digoksina ali teofilina nista bili spremenjeni ob sočasni uporabi klopidogrela. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogrela.

Podatki iz študij s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da lahko presnovek klopidogrela v obliki karboksilne kisline zavira aktivnost citokroma P₄₅₀ 2C9. To lahko potencialno vodi do povečanja plazemskih ravni zdravil, kot so fenitoin in tolbutamid ter NSAID, ki se presnavljajo s citokromom P₄₅₀ 2C9. Podatki študije CAPRIE kažejo, da se lahko fenitoin in tolbutamid sočasno s klopidogrelom varno uporabljata.

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah klopidogrela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterotrombotično boleznijo pogosto uporabljajo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preskušanje klopidogrela, sočasno prejemali različna zdravila, vključno z diuretiki, zaviralci beta, ACEI, kalcijevimi antagonistami, učinkovinami za zniževanje holesterola, koronarnimi vazodilatatorji, antidiabetiki (vključno z insulinom), antiepileptičnimi učinkovinami in antagonistami GPIIb/IIIa, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ker kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidogrelu med nosečnostjo ni, je kot previdnostni ukrep zaželeno, da se klopidogrela v nosečnosti ne uporablja.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ni znano, ali se klopidogrel pri človeku izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogrel izloča v materino mleko. Iz varnostnih razlogov naj se z dojenjem med zdravljenjem s klopidogrelom ne nadaljuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Klopidogrel nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Varnost klopidogrela so vrednotili pri več kot 42.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 9.000 bolniki, ki so se zdravili 1 leto ali več. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah, so predstavljeni spodaj. V celoti je bil klopidogrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE, primerljiv z ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg neželenih učinkov v kliničnih študijah so o neželenih učinkih poročali tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogosteje opisan učinek tako v kliničnih študijah kot med postmarketinško uporabo, o katerih so najpogosteje poročali prvi mesec zdravljenja.

V CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih bodisi s klopidogrelom ali ASA, celokupna pojavnost kakršnihkoli krvavitev 9,3 %. Pojavnost hujših primerov je bila 1,4 % za klopidogrel in 1,6 % za ASA.

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah ali poročani spontano, so naštetih v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena z upoštevanjem naslednjega dogovora: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$), neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije
Psihiatrične motnje				halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitve (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		motnje okušanja
Očesne bolezni		krvavitve v očesu (konjunktivalna, okularna, retinalna)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica	
Žilne bolezni	hematom			resne krvavitve, krvavitve operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa			krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis

Organski sistem	Pogosti (≥1/100 do < 1/10)	Občasni (≥1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Zelo redki (<1/10.000), neznana
Bolezni prebavil	krvavitev v prebavila, driska, bolečina v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzeja, zaprtost, flatulenca	retroperitonealna krvavitev	krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	modrice	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, eritematozni izpuščaj, koprivnica, ekcem, lihen planus
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgija, mialgija
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	krvavitve na mestu vboda			povišana telesna temperatura
Preiskave		podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki klopidogrela lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru krvavitve je potrebno zagotoviti ustrezno terapijo.

Antidot farmakološkemu delovanju klopidogrela ni znan. Če se zahteva takojšnje korigiranje podaljšane časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje obratno na učinek klopidogrela.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmadinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC04

Klopidogrel je predzdravilo, eden od njegovih metabolitov pa je zaviralec agregacije (zlepljanja) trombocitov. Klopidogrel se mora presnoviti z encimi CYP450, da nastane aktivni metabolit, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni metabolit klopidogrela selektivno zavira vezavo adenosin difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ ter posledično prek ADP posredovano aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GPIIb/IIIa ter tako zavira agregacijo trombocitov. Zaradi nepovratne vezave so izpostavljeni trombociti prizadeti do konca svojega obstoja (približno 7 – 10 dni), ponovno vzpostavljanje normalne aktivnosti trombocitov pa sovpada z obnavljanjem trombocitov. Agregacijo trombocitov, ki jo povzročijo drugi agonisti (razen ADP), zavira tudi blokada povečane aktivnosti trombocitov prek sproščenega ADP.

Ker se aktivni metabolit tvori z encimi CYP450, od katerih so nekateri polimorfni ali pa jih inhibirajo druga zdravila, ni pri vseh bolnikih doseženo ustrezno zaviranje trombocitne aktivnosti.

Ponavljajoči se odmerki po 75 mg na dan so pomembno zavrlji z ADP sproženo agregacijo trombocitov od prvega dne kar se je progresivno povečevalo in doseglo stanje dinamičnega ravnovesja med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečno opažena raven zaviranja z odmerkom 75 mg na dan med 40 % in 60 %. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, v splošnem pa v 5 dneh po ukinitvi zdravljenja.

Varnost in učinkovitost klopidogrela so vrednotili v 4 dvojno slepih študijah, v katere je bilo do zdaj vključenih več kot 80.000 bolnikov: v študiji CAPRIE, primerjava klopidogrela in ASA, in v treh drugih študijah.

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterotrombozo, ki se je odrazila z nedavnim miokardnim infarktom (<35 dni), nedavno ishemično kapjo (med 7 dnevi in 6 meseci) ali ugotovljeno periferno arterijsko boleznijo (PAD). Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupine, ki so prejemale klopidogrel 75 mg/dan ali ASA 325 mg/dan, spremljali so jih od 1 do 3 let. V podskupini z miokardnim infarktom je večina bolnikov prejela ASA prvih nekaj dni po akutnem miokardnem infarktu.

Klopidogrel je pomembno zmanjšal pojavnost novih ishemičnih dogodkov (sestavljene opazovani dogodek miokardni infarkt, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. Pri analizi, ki so jo

opravili po načelu začetnega namena zdravljenja, so v skupini, ki je prejela klopidogetel, opazili 939 dogodkov in v skupini, ki je prejela ASA, 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja (RRR) 8,7 %, [95 % CI: 0,2 do 16,4]; $p=0,045$), kar ustreza preprečevanju pojava novega ishemičnega dogodka na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, dodatnim 10 [CI: 0 do 20] bolnikom. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala pomembne razlike med klopidogetelom (5,8 %) in ASA (6,0 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična kap in PAD) je videti najmočnejšo korist (doseganje statistične značilnosti pri $p=0,003$) pri bolnikih, vključenih zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so doživeli tudi miokardni infarkt) (RRR=23,7 %; CI: 8,9 do 36,2), in šibkejšo (ni bila pomembno različna od ASA) pri bolnikih s kapjo (RRR=7,3 %; CI: -5,7 do 18,7 [$p=0,258$]). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v preskušanje samo na podlagi nedavnega miokardnega infarkta, je bil klopidogetel numerično slabši, vendar se statistično ni razlikoval od ASA (RRR= -4,0 %; CI: -22,5 do 11,7 [$p=0,639$]). Razen tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi klopidogetela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih ≤ 75 let.

Ker študija CAPRIE nima moči za oceno učinkovitosti v posameznih podskupinah, ni jasno, ali so razlike pri zmanjšanju relativnega tveganja glede na vključitvene pogoje resnične ali slučajne.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnih in ponavljajočih se peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidogetel hitro absorbira. Povprečna vrednost plazemske koncentracije nespremenjenega klopidogetela (približno 2,2-2,5 ng/ml po enkratnem peroralnem odmerku 75 mg) je dosežena približno 45 minut po odmerjanju. Absorpcija je najmanj 50 %, ugotovljena na podlagi metabolitov klopidogetela, izločenih z urinom.

Distribucija

Klopidogetel in glavni (neaktivni) krožeči metabolit se *in vitro* reverzibilno vežeta na humane plazemske proteine (98 % in 94 %). Pri vezavi *in vitro* ni nasičenja v širokem koncentracijskem razponu.

Presnova

Klopidogetel se obsežno presnavlja v jetrih. Presnova klopidogetela *in vitro* in *in vivo* poteka po dveh glavnih poteh: eno uravnavajo esteraze in vodi do hidrolize, katere rezultat je nastanek neaktivnega derivata karboksilne kisline (85 % krožečih metabolitov), drugo pa uravnavajo multiple oblike citokromov P450. Klopidogetel se najprej presnovi v intermediat 2-okso-klopidogetel. Rezultat nadaljnje presnove intermediata 2-okso-klopidogetela je nastanek aktivnega metabolita, tiolovega derivata klopidogetela. *In vitro* to presnovno pot uravnavajo encimi CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. Aktivni tiolov metabolit, ki so ga izolirali *in vitro*, se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje ter tako zavira agregacijo trombocitov.

Eliminacija

Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega klopidogetela pri človeku, se ga je približno 50 % izločilo z urinom in približno 46 % z blatom v 120 urnem intervalu po odmerjanju. Po enkratnem peroralnem odmerku 75 mg je razpolovni čas klopidogetela približno 6 ur. Razpolovni čas

izločanja glavnega krožečega (neaktivnega) metabolita je bil 8 ur po enkratnem in ponavljajočem se dajanju.

Farmakogenetika

Mnogi polimorfni encimi CYP450 aktivirajo klopidogetel. CYP2C19 sodeluje pri nastanku tako aktivnega presnovka kot tudi intermediata 2-okso-klopidogetela. Farmakokinetika in antitrombocitni učinki aktivnega presnovka klopidogetela se v meritvah agregacije trombocitov *ex vivo* razlikujejo glede na genotip CYP2C19. Alel CYP2C19*1 ustreza popolnoma funkcionalni presnovi, medtem ko alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 ustrejata zmanjšani presnovi. Alel CYP2C19*2 in CYP2C19*3 predstavljata 85% alelov z zmanjšano funkcijo pri belcih in 99% pri Azijcih. Drugi aleli, povezani z zmanjšano presnovo, vključujejo CYP2C19*4, *5, *6, *7, in *8, vendar so pri splošni populaciji manj pogosti. V spodnji tabeli so navedeni objavljeni podatki o pogostnosti splošnih fenotipov in genotipov CYP2C19.

Pogostnost fenotipov in genotipov CYP2C19

	Pogostnost (%)		
	belci (n=1356)	temnopolti (n=966)	Kitajci (n=573)
obsežna presnova: CYP2C19*1/*1	74	66	38
zmerna presnova: CYP2C19*1/*2 ali *1/*3	26	29	50
slaba presnova: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ali *3/*3	2	4	14

Do sedaj so vpliv genotipa CYP2C19 na farmakokinetiko aktivnega metabolita klopidogetela ocenjevali pri 227 osebah v 7 objavljenih študijah. Pri osebah z zmerno in slabo presnovo je zmanjšana presnova prek CYP2C19 po polnitvenih odmerkih 300 ali 600 mg in vzdrževalnih odmerkih po 75 mg znižala vrednosti C_{max} in AUC aktivnega metabolita za 30-50 %. Nižja izpostavljenost aktivnemu metabolitu ima za posledico manjše zaviranje trombocitov ali večjo reaktivnost preostalih trombocitov. Do sedaj so o zmanjšani antitrombocitni odzivnosti na klopidogetel poročali v 21 objavljenih raziskavah, ki so vključevale 4.520 oseb z zmerno in slabo presnovo. Relativna razlika v antitrombocitni odzivnosti med skupinami genotipov v študijah variira glede na uporabljeno metodo za ocenjevanje odziva, vendar je značilno večja od 30 %.

Povezavo med genotipom CYP2C19 in rezultatom zdravljenja s klopidogetelom so ocenjevali s *post hoc* analizo dveh kliničnih študij ter v 5 kohortnih raziskavah (skupno n=6.489). V dveh od teh raziskav (n=765) se deleži srčno-žilnih dogodkov glede na genotip niso bistveno razlikovali. V 4 ostalih raziskavah so imeli bolniki s prizadeto presnovo (kombinacijo zmerne in slabe) v primerjavi s tistimi z obširno presnovo višji odstotek srčno-žilnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt in kap) ali trombozo vsadka. V peti kohortni raziskavi (n=2.208) so povečan odstotek dogodkov opazili samo pri osebah s slabo presnovo.

Farmakogenetsko testiranje lahko odkrije genotipe, povezane z razlikami v aktivnosti CYP2C19.

Lahko obstajajo genetske različice drugih encimov CYP 450, ki imajo vpliv na sposobnost tvorbe aktivnega metabolita klopidogrela.

Posebne populacije

Farmakokinetika aktivnega metabolita klopidogrela ni znan pri posebnih populacijah.

Okvara ledvic

Po ponavljajočih se odmerkih 75 mg klopidogrela na dan, je bila inhibicija z ADP sprožene agregacije trombocitov pri osebah s hudim obolenjem ledvic (očistek kreatinina 5 do 15 ml/min) manjša (25 %) od tiste, opažene pri zdravih osebah. Podaljšanje časa krvavitve je bilo podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah, ki so prejemale 75 mg klopidogrela na dan. Razen tega je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po ponavljajočih se dnevnih odmerkih 75 mg klopidogrela na dan 10 dni, je bila inhibicija z ADP sprožene agregacije trombocitov pri osebah s hudo okvaro jeter podobna tisti, ki so jo opazili pri zdravih osebah. Srednji čas podaljšanja krvavitve je bil podoben pri obeh skupinah.

Rasa

Razširjenost alela CYP2C19, ki se kaže v zmerni in slabi presnovi s CYP2C19, se razlikuje glede na raso/etnično pripadnost (glejte Farmakogenetiko). V literaturi je na razpolago omejeno število podatkov pri azijski populaciji, da bi lahko ocenili klinični pomen genotipiziranja tega CYP za klinični izid dogodkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah na podganah in pavijanih so bile jetrne spremembe najpogosteje opaženi učinek. Pojavile so se pri odmerkih, ki predstavljajo najmanj 25-kratno izpostavljenost kot pri človeku ob prejemanju kliničnega odmerka 75 mg/dan in so bile posledica učinka na jetrne presnovne encime. Nobenega učinka na jeterne presnovne encime niso opazili pri ljudeh ob prejemanju terapevtskih odmerkov klopidogrela

Pri zelo visokih odmerkih so pri podganah in pavijanih poročali tudi o slabem želodčnem prenašanju (gastritis, želodčne erozije in/ali bruhanje).

Ni bilo dokazov o kancerogenem učinku pri dajanju klopidogrela mišim 78 tednov in podganam 104 tedne v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-kratno izpostavljenost kot pri človeku ob prejemanju kliničnega odmerka 75 mg/dan).

Klopidogrel so preizkušali v številnih *in vitro* ter *in vivo* študijah genotoksičnosti in ni pokazal nobenega genotoksičnega učinka.

Ugotovili so, da klopidogrel nima vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in ni teratogen niti za podgane ali kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopidogrel povzročil blago zakasnitev v razvoju mladičkov. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidogrelom, so pokazale, da se izhodna spojina ali njeni metaboliti izločajo v mleko.

Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (neprijetnost).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

manitol
brezvodna laktoza
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
butilhidroksianizol
delno predgelirani škrob 1500 (iz koruznega škroba)
hipromeloza
askorbinska kislina
hidrogenirano ricinusovo olje

Filmska obloga:

hidroksiopropilceluloza
hipromeloza
makrogol 8000
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonske škatle, ki vsebujejo 14, 28, 50, 84 ali 100 tablet v aluminijastih pretisnih omotih ali v aluminijastih/PVC-PE-PVDC pretisnih omotih.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-2677/10 (28 tablet)
5363-I-2678/10 (84 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19.03.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.07.2010