

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Jenson 75 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogreljevega hidrogensulfata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena filmsko obložena tableta vsebuje 12 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele do skoraj bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z oznako "E 181" na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

*Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov*

Klopidogrel je indiciran pri:

- Odraslih bolnikov 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.
- Odraslih bolnikov z akutnim koronarnim sindromom:
  - akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca), vključno z bolniki, katerih je bil vstavljen stent po perkutani koronarni intervenciji, v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (ASA – acetylsalicylic acid).
  - akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice v kombinaciji z ASA pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili in so primerni za trombolitično zdravljenje.

*Preprečevanje aterotrombotičnih in tromboemboličnih dogodkov pri atrijski fibrilaciji*

Pri odraslih bolnikih z atrijsko fibrilacijo, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za žilne dogodke, za katere zdravljenje z antagonisti vitamina K (VKA) ni primerno in ki imajo majhno tveganje za krvavitev, je klopidogrel v kombinaciji z ASA indiciran za preprečevanje aterotrombotičnih in tromboemboličnih dogodkov, vključno z možgansko kapjo.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Odrasli in starostniki

Klopidogrel se mora dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg.

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca): zdravljenje moramo začeti z enkratnim udarnim odmerkom 300 mg klopidogetela in nadaljevati s 75 mg enkrat na dan (s 75 mg do 325 mg acetilsalicilne kisline (ASA) dnevno). Ker so bili visoki odmerki ASA povezani s povišanim tveganjem za krvavitve, se priporoča, da odmerek ASA ni večji od 100 mg. Optimalno trajanje zdravljenja še ni bilo formalno potrjeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo uporabo do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih (glejte poglavje 5.1).
- Akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice: klopidogetel je potrebno dajati v enkratnem dnevnem odmerku 75 mg, zdravljenje pa je potrebno začeti s 300 mg polnitvenim odmerkom v kombinaciji z ASA ter z/brez uporabe trombolitikov. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopidogetelom začeti brez polnitvenega odmerka. S kombiniranim zdravljenjem je potrebno začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristnosti zdravljenja s kombinacijo klopidogetela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z atrijsko fibrilacijo morajo klopidogetel dobivati v enem dnevnem odmerku 75 mg. ASA (75–100 mg na dan) je treba uvesti in nadaljevati v kombinaciji s klopidogetelom (glejte poglavje 5.1)

Če bolnik izpusti odmerek:

- če je zamuda manj kot 12 ur po pravem času: bolnik naj odmerek vzame takoj, potem pa naslednji odmerek ob pravem času.
- če je zamuda več kot 12 ur: bolnik naj naslednji odmerek vzame ob pravem času; odmerka ne sme podvojiti.

- Pediatrska populacija  
Klopidogetel se zaradi zadržkov glede učinkovitosti pri otrocih ne sme uporabljati (glejte poglavje 5.1).
- Okvara ledvic  
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z ledvično okvaro so omejene (glejte poglavje 4.4).
- Okvara jeter  
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmernim jetrnim obolenjem, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje. .

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda jerna okvara.
- Aktivna patološka krvavitev, kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

*Krvavitve in hematološke motnje*

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 klopido­grel uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki so na zdravljenju z ASA, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) vključno z zaviralci COX-2 ali s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI). Bolnike morate skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno z okultno krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopido­grela s peroralnimi antikoagulantami 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 klopido­grel ukiniti 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo obvestiti zdravnika in zobozdravnika, da jemljejo klopido­grel, pred vsakim načrtovanjem kirurškega posega in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo. Klopido­grel podaljša čas krvavitve in se mora uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolniki morajo biti obveščeni, da je v času jemenja klopido­grela (samega ali v kombinaciji z ASA), čas, potreben za zaustavitev krvavitve lahko daljši kot ponavadi in da morajo poročati svojemu zdravniku o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (mesto ali trajanje).

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

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) so poročali zelo redko po uporabi klopido­grela, včasih po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, povezana z nevrološkimi spremembami, poslabšanim delovanjem ledvic ali vročino. TTP je stanje, ki ima lahko smrtni izid, zato zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

#### *Pridobljena hemofilija A*

Po uporabi klopido­grela je bila opisana pridobljena hemofilija A. V primeru potrjenega izoliranega podaljšanja aktiviranega parcialnega tromboplastičnega časa (aPTČ) s krvavitvami ali brez njih, je treba pomisliti na pridobljeno hemofilijo. Bolnike s potrjeno diagnozo pridobljene hemofilije morajo obravnavati in zdraviti zdravniki specialisti, zdravljenje s klopido­grelom pa je treba prekiniti.

#### *Nedavna ishemična kap*

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

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

Farmakogenetika: Pri bolnikih, ki so slabi metabolizatorji CYP2C19, med uporabo priporočenih odmerkov klopido­grela nastane manj aktivnega presnovka klopido­grela in ima manjši učinek na delovanje trombocitov. Na voljo so testi za ugotavljanje bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Klopido­grel se v aktivni presnovek deloma presnovi s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka klopido­grela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2).

#### *Navzkrižne reakcije med tienopiridini*

Bolnike je treba oceniti glede na anamnezo preobčutljivosti na tienopiridine (na primer na klopido­grel, tiklopidin in prasugrel), ker so poročali o navzkrižnih alergijah med tienopiridini (glejte poglavje 4.8). Tienopiridini lahko povzročijo blage do hude alergijske reakcije, na primer izpuščaj, angioedem ali hematološke navzkrižne reakcije, naprimer trombocitopenijo in nevtropenijo. Bolniki, ki so kdaj imeli alergijsko in/ali hematološko reakcijo na enega od tienopiridinov, imajo lahko večje tveganje za pojav enake ali druge reakcije na drug tienopiridin. Bolnike z znano alergijo na

tienopiridine je priporočljivo kontrolirati glede znakov preobčutljivosti.

#### *Ledvična okvara*

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

#### *Jetrna okvara*

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

#### *Pomožne snovi*

Zdravilo vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko razdraži želodec in povzroči drisko.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

*Peroralni antikoagulantni:* sočasna uporaba klopidogrela s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4). Uporaba 75 mg klopidogrela na dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina (substrata CYP2C9) ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejeli varfarin. Vendar pa sočasna uporaba klopidogrela in varfarina poveča tveganje krvavitev zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

*Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa:* klopidogrel moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejema zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

*Acetilsalicilna kislina (ASA):* ASA ni spremenila s klopidogrelom dosežene inhibicije z ADP-jem sprožene agregacije trombocitov, vendar klopidogrel ojača učinek ASA na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vendar pa sočasna uporaba 500 mg ASA dvakrat dnevno en dan ni pomembno povečala podaljšanja časa krvavitve, sprožene z jemanjem klopidogrela. Farmakodinamična interakcija med klopidogrelom in acetilsalicilno kislino je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitve. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4). Vendar pa so klopidogrel in ASA uporabljali sočasno do enega leta (glejte poglavje 5.1).

*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 krvavitve. 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 infarkt. Incidenca klinično pomembnih krvavitev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri uporabi trombolitikov in heparina sočasno z ASA (glejte poglavje 4.8).

*Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs; "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs"):* v klinični študiji, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba klopidogrela in naproksena povečala okultno izgubo krvi iz prebavil. Vendar pa je zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi NSAIDs danes nejasno, ali je povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve pri vseh NSAIDs. Zaradi tega moramo NSAIDs, vključno s COX2 inhibitorji, in klopidogrel sočasno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

*Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI; Selective serotonin re-uptake inhibitors):* Selektivni zaviralci privzema serotonina vplivajo na aktivacijo trombocitov in povečajo nevarnost krvavitve, zato je ob sočasnem jemanju selektivnih zaviralcev privzema serotonina in klopidogrela potrebna previdnost.

*Drugo sočasno zdravljenje:* Klopido­grel se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopido­grela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali zmernih zaviralcev CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Med zdravili, ki zavirajo CYP2C19, so omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin in kloramfenikol.

*Zaviralci protonske črpalke:* Če sta bila klopido­grel in omeprazol 80 mg uporabljena istočasno ali v presledku 12 ur, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopido­grela zmanjšala za 45% (začetni odmerek) oz. 40% (vzdrževalni odmerek). Povprečno zavrtje agregacije trombocitov se je zmanjšalo za 39% (začetni odmerek) oz. 21% (vzdrževalni odmerek). Pričakovati je mogoče, da ima podobno medsebojno delovanje s klopido­grelom tudi esomeprazol.

Opazovalne in klinične študije so dale razhajajoče se podatke o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega/farmakodinamskega medsebojnega delovanja, kar zadeva večje kardiovaskularne dogodke. Zaradi previdnosti se je treba izogniti sočasni uporabi omeprazola ali esomeprazola (glejte poglavje 4.4).

Manj izrazita zmanjšana izpostavljenost presnovkov je bila opažena pri pantoprazolu ali lansoprazolu. Pri sočasni uporabi 80 mg pantoprazola enkrat dnevno, so se zmanjšale plazemske koncentracije aktivnega presnovka za 20% (začetni odmerek) in 14% (vzdrževalni odmerek), z zmanjšanjem zavrtja agregacije trombocitov za 15% in 11%. Ti rezultati kažejo, da se klopido­grel lahko uporablja skupaj s pantoprazolom.

Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> (razen cimetidina, ki je CYP2C19 inhibitor) ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopido­grela.

Druga zdravila: Številne druge klinične študije so izvedli s klopido­grelom in drugimi sočasno danimi zdravili, da bi proučili potencial 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, ali estrogena.

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

Podatki študije CAPRIE kažejo, da se lahko fenitoin in tolbutamid, ki se presnavljata s CYP2C9 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 aterosklopotično boleznijo pogosto uporabljajo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preskušanje klopido­grela, prejeli sočasno različna zdravila, vključno z diuretiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI), kalcijevimi antagonisti, učinkovinami za zniževanje holesterola, koronarnimi vazodilatatorji, antidiabetiki (vključno z inzulinom), antiepileptičnimi učinkovinami in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### *Nosečnost*

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 neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

#### *Dojenje*

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 z zdravilom Klopidogrel EGIS ne nadaljuje.

#### *Plodnost*

Študije na živalih niso pokazale, da bi klopidogrel vplival na plodnost. .

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Klopidogrel nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### *Povzetek varnostnega profila*

Varnost klopidogrela so vrednotili pri več kot 44.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 12.000 bolniki, ki so se zdravili 1 leto ali več. 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. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT in ACTIVE-A, so predstavljeni spodaj. Poleg neželenih učinkov v kliničnih študijah so bili neželeni učinki prijavljeni tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogosteje opisan neželeni učinek tako v kliničnih študijah kot med postmarketinško uporabo, med katero so se najpogosteje pojavile prvi mesec zdravljenja.

V CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih bodisi s klopidogrelom ali ASA, celokupna incidenca kakršnihkoli krvavitev 9,3 %. Incidenca hujših primerov je bila podobna za klopidogrel in za ASA.

V CURE število velikih krvavitev s klopidogrelom in plus ASA ni bilo prekoračeno v 7 dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem več kot 5 dni pred kirurškim posegom . Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju do 5 dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogrel plus ASA in 6,3 % za placebo plus ASA.

V študiji CLARITY je v skupini s klopidogrelom plus ASA prišlo do splošnega povečanja krvavitev v primerjavi s skupino s placebom plus ASA . Incidenca večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna . To je veljalo za vse podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodiščnimi značilnostmi in tipom fibrinolitičnega ali heparinskega zdravljenja.

V študiji COMMIT je bil skupni delež večjih necerebralnih krvavitev ali cerebralne krvavitve nizek in podoben v obeh skupinah.

V študiji ACTIVE-A je bil delež hujših krvavitev v skupini s klopidogrelom + ASA večji kot v skupini s placebom + ASA (6,7 % v primerjavi s 4,3 %). Hujše krvavitve so bile v obeh skupinah večinoma ekstrakranialne (5,3 % v skupini s klopidogrelom + ASA, 3,5 % v skupini s placebom + ASA), predvsem v prebavilih (3,5 % v prim. z 1,8 %). V skupini s klopidogrelom + ASA je bilo več intrakranialnih krvavitev (1,4 %) kot v skupini s placebom + ASA (0,8 %). Med skupinama ni bilo statistično značilne razlike v deležih krvavitev s smrtnim izidom (1,1 % klopidogrel + ASA, 0,7 % placebo + ASA) in hemoragičnih možganskih kapi (0,8 % v prim. z 0,6 %)

*Tabelarni seznam neželenih učinkov*

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah ali poročani spontano, so naštet v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena upoštevaje naslednji dogovor: 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 ( $< 1/10.000$ ), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki, neznan*</b>
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, pridobljena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				Serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost med tienopiridini (kot sta tiklopidin in prasugrel) (glejte poglavje 4.4)*
Psihiatrične motnje				Halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		Intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		Motnje okusa
Očesne bolezni		Krvavitve v očesu (konjunktivalna, okularna, retinalna)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vrtoglavica	
Žilne bolezni	Hematom			Resne krvavitve, krvavitve operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija



Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa			Krvavitve iz dihal (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis, eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	Krvavitve v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	Želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	Retroperitonealna krvavitve	Krvavitve v prebavila in retroperitonealna krvavitve s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Akutna jetrna odpoved, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	Modrice	Izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		Bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, z zdravili povzročeni sindrom preobčutljivosti (sindrom DIHS, Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), eritematozni ali eksfoliativen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				Mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgijska, mialgijska
Bolezni sečil		Hematurija		Glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Krvavitve na mestu vboda			Zvišana telesna temperatura

Preiskave		Podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		
-----------	--	--	--	--

\* Podatki se nanašajo na klopidogetrel s pogostnostjo "neznani".

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliki odmerki klopidogetrela lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru krvavitve je potrebno zagotoviti ustrezno zdravljenje. Antidot farmakološkemu delovanju klopidogetrela ni znan. Če se zahteva takojšnje korigiranje podaljšanega časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje nasprotno učinku klopidogetrela.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC04.

#### *Mehanizem delovanja*

Klopidogetrel je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidogetrel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogetrela selektivno zavira vezavo adenzin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y<sub>12</sub> in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z ADP, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani vso njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7–10 dni) in normalno delovanje trombocitov se obnovi s hitrostjo, ki je v skladu s premeno trombocitov. Zavrtja je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade ojačenja trombocitne aktivacije s sproščenim ADP.

Ker aktivni presnovek nastane z delovanjem encimov CYP450, od katerih so nekateri polimorfni ali podvrženi zavrtju z drugimi medicinskimi izdelki, se ustrezno zavrtje trombocitov ne pojavi pri vseh bolnikih.

#### *Farmakodinamični učinki*

Večkratni odmerki po 75 mg na dan so pomembno zavrtli z ADP sproženo agregacijo trombocitov od prvega dne. To se je progresivno povečevalo in doseglo stanje dinamičnega ravnovesja ("steady state") 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, na splošno v 5 dneh po ukinitvi zdravljenja.

### *Klinična učinkovitost in varnost*

Varnost in učinkovitost klopidogetrela so vrednotili v 5 dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 88.000 bolnikov: študija CAPRIE je obsegala primerjavo klopidogetrela in ASA, v študijah CURE, CLARITY, COMMIT in ACTIVE-A pa so primerjali klopidogetrel s placebom; oboje pa so bolniki dobivali v kombinaciji z ASA in drugo standardno terapijo.

### *Nedavni miokardni infarkt (MI), nedavna kap ali ugotovljena periferna arterijska bolezen*

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterotrombozo, ki se je odrazila z nedavnim miokardnim infarktom (<35 dni), ishemično kapjo (med 7 dni in 6 meseci) ali ugotovljeno periferno arterijsko boleznijo (PAD). Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupine, ki so prejemale klopidogetrel 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.

Klopidogetrel je pomembno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (sestavljene opazovani dogodek miokardni infarkt, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. Pri analizi vključenih bolnikov ("intention to treat analysis") so v skupini, ki je prejela klopidogetrel, opazili 939 dogodkov in v skupini, ki je prejela ASA, 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja (RT) 8,7 %, [95 % IZ: 0,2 do 16,4];  $p=0,045$ ), kar ustreza preprečevanju pojava novega ishemičnega dogodka pri dodatnih 10 (IZ: 0 do 20) bolnikih na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala pomembne razlike med klopidogetrelom (5,8 %) in ASA (6,0 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična kap in periferna arterijska bolezen/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) (zmanjšanje RT=23,7 %; IZ: 8,9 do 36,2), in šibkejšo (ni bila pomembno različna od ASA) pri bolnikih s kapjo (zmanjšanje RT=7,3 %; IZ: -5,7 do 18,7 [ $p=0,258$ ]). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v preskušanje samo na podlagi nedavnega miokardnega infarkta, je bil klopidogetrel numerično inferioren, vendar se statistično ni razlikoval od ASA (zmanjšanje RT= -4,0 %; IZ: -22,5 do 11,7 [ $p=0,639$ ]). Razen tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi klopidogetrela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih  $\leq 75$  let.

Ker 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.

### *Akutni koronarni sindrom*

Študija CURE je vključevala 12.562 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina pectoris ali miokardni infarkt brez Q zobca) do 24 ur po zadnji epizodi bolečine v prsih ali simptomih, konsistentnih z ishemijo. Bolniki so morali imeti bodisi spremembe elektrokardiograma (EKG), združljive z novo ishemijo, ali povišane srčne encime ali troponin I ali T na najmanj dvakratno zgornjo mejo normalnega. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela klopidogetrel (polnitveni odmerek 300 mg, nato 75 mg/dan,  $n=6.259$ ) ali skupino, ki je prejela placebo ( $n=6.303$ ), oboje prejet v kombinaciji z ASA (75-325 mg enkrat na dan) in drugimi standardnimi terapijami. Bolniki so bili zdravljeni do enega leta. V študiji CURE je 823 (6,6 %) bolnikov sočasno prejelo terapijo z antagonisti receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov, sočasna uporaba heparinske terapije ni pomembno vplivala na relativni delež krvavitve med klopidogetrelom in placebom.

Delež bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom [srčno-žilna (SŽ) smrt, miokardni infarkt (MI) ali kap] je bil 582 (9,3 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 719 (11,4 %) v skupini, ki je prejela placebo, to je 20 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 10 % - 28 %;  $p=0,00009$ ) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom (17 % zmanjšanje relativnega tveganja, če so bili bolniki

zdravljeni konzervativno, 29 % kadar je bila izvedena perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) z ali brez stenta in 10 %, če je bila izvedena premostitvena operacija koronarnih arterij (CABG). Nove srčnožilne dogodke (primarni opazovani dogodek) so preprečili z zmanjšanjem relativnega tveganja: 22 % (IZ: 8,6, 33,4), 32 % (IZ: 12,8, 46,4), 4 % (IZ: -26,9, 26,7), 6 % (IZ: -33,5, 34,3) in 14 % (IZ: -31,6, 44,2) tekom 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 oziroma 9-12 mesečnimi intervali študije. Tako se pri zdravljenju več kot 3 mesece opažena korist v skupini, ki je prejela klopidogetrel in ASA, ni nadalje povečevala, medtem ko je tveganje za krvavitev ostalo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba klopidogetrela v CURE je bila povezana z zmanjšano potrebo po zdravljenju s trombolitiki (zmanjšanje RT= 43,3 %; IZ: 24,3 %, 57,5 %) in inhibitorji glikoproteinov IIb/IIIa (zmanjšanje RT =18,2 %; IZ: 6,5 %, 28,3 %). Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (srčno-žilna smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini zdravljeni s klopidogetrelom in 1.187 (18,8 %) v skupini s placebom, to je 14-% zmanjšanje relativnega tveganja (95-% IZ od 6 % -21 %,  $p=0,0005$ ) za skupino, zdravljeno s klopidogetrelom. Ta korist je bila v glavnem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja incidence MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 363 (5,8 %) v skupini s placebom]. Učinka na delež ponovnih hospitalizacij zaradi nestabilne angine niso opazili.

Rezultati, pridobljeni pri populacijah z različnimi karakteristikami (npr. nestabilna angina pectoris, MI brez Q zobca, visoka do nizka raven tveganja, diabetes, potreba po revaskularizaciji, spol, starost, itd), so skladni z rezultati primarne analize. Zlasti *post hoc* analiza podatkov 2172 bolnikov (17 % celotne populacije CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), je ob klopidogetrelu v primerjavi s placebom pokazala značilno, 26,2-% zmanjšanje RT za sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap) in tudi značilno, 23,9-% zmanjšanje RT za drug sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap ali neodzivna ishemija). Poleg tega varnostne značilnosti klopidogetrela v tej podskupini bolnikov niso bile skrb zbujajoče. Rezultati te podskupine se torej skladajo s celotnimi rezultati preskušanja.

Koristi, ki so jih opazili s klopidogetrelom, so bile neodvisne od drugih akutnih in dolgotrajnih srčnožilnih terapij (kot je heparin /nizkomolekularni heparin, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, učinkovine za zniževanje lipidov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI)). Učinkovitost klopidogetrela so opazili neodvisno od odmerka ASA (75-325 mg enkrat na dan).

Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice sta bili varnost in učinkovitost klopidogetrela vrednoteni v dveh randomiziranih, s placebom kontroliranih, dvojno slepih študijah, CLARITY in COMMIT.

V študijo CLARITY je bilo vključenih 3.491 bolnikov v 12 urah po nastopu akutnega miokardnega infarkta z elevacijo ST spojnice, ki so bili predvideni za trombolitično terapijo. Bolniki so dobivali klopidogetrel (300 mg polnitveni odmerek, nato pa 75 mg na dan,  $n=1.752$ ) ali placebo ( $n=1.739$ ), oboje v kombinaciji z ASA (150 mg do 325 mg kot polnitveni odmerek, nato 75 mg do 162 mg na dan), fibrinolitičnim sredstvom in po potrebi heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodki so bili navzočnost kompozita (zaradi infarkta zamašene arterije) na angiogramu pred odpustom ali smrt ali ponovni miokardni infarkt pred koronarno angiografijo. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena angiografija, sta bila primarna opazovana dogodka smrt ali ponovni miokardni infarkt do 8. dneva oziroma do odpusta. Populacijo bolnikov je sestavljalo 19,7 % žensk in 29,2 % bolnikov v starosti  $\geq 65$  let. Skupno 99,7 % bolnikov je dobivalo fibrinolitike (fibrinsko specifične: 68,7 %, nefibrinsko specifične: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, 54,7 % zaviralce ACE in 63 % statine.

Primarni opazovani dogodek je bil opažen pri 15,0 % bolnikov v skupini s klopidogetrelom in 21,7 % bolnikov v skupini s placebom, kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 6,7 % in 36 % zmanjšanje verjetnosti v prid klopidogetrela (95% IZ od 24 % do 47 %;  $p<0,001$ ) v glavnem zaradi zmanjšanja zaradi infarkta zamašenih arterij. Ta koristen učinek se je pojavljal v vseh prehodno opredeljenih

podskupinah glede na bolnikovo starost ali spol, mesto infarkta in tip uporabljenega fibrinolitika ali heparina.

V študijo COMMIT z 2x2 faktorsko raziskovalno zasnovo je bilo vključenih 45.852 bolnikov v 24 urah po nastopu simptomov, ki bi lahko kazali na miokardni infarkt, z neustreznimi vrednostmi EKG, ki so to potrjevale (elevacija ST spojnice, depresija ST spojnice ali levokračni blok). Bolniki so 28 dni oziroma do odpusta dobivali klopidogetrel (75 mg na dan, n=22.961) ali placebo (n=22.891) v kombinaciji z ASA (162 mg na dan). Sestavljeni opazovani dogodki so bili smrt zaradi kateregakoli vzroka ali prvi pojav ponovnega infarkta, kapi ali smrt. Populacijo bolnikov je sestavljalo 27,8 % žensk, 58,4 % bolnikov starost  $\geq$  60 let (26 %  $\geq$  70 let) in 54,5 % bolnikov, ki so dobivali fibrinolitike.

Klopidogetrel je pomembno zmanjšal relativno tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 7 % (p=0,029) in relativno tveganje za ponovni infarkt, kap ali smrt za 9 % (p=0,002), kar je predstavljalo absolutno zmanjšanje za 0,5 % oziroma 0,9 %. Ta koristen učinek se je pojavil pri vseh starostih, obeh spolih in ob jemanju fibrinolitikov ali brez njih, opažen pa je bil že po 24 urah.

### *Atrijska fibrilacija*

Študiji ACTIVE-W in ACTIVE-A, ločeni preskušanja v programu ACTIVE, sta vključili bolnike z atrijsko fibrilacijo (AF), ki so imeli vsaj en dejavnik tveganja za žilne dogodke. Na podlagi meril za vključitev so zdravniki bolnike vključili v ACTIVE-W, če so bili kandidati za zdravljenje z antagonistom vitamina K (VKA), npr. varfarinom. Študija ACTIVE-A pa je vključila bolnike, ki niso mogli prejemati zdravljenja z VKA, ker zanj niso bili primerni ali ga niso želeli.

Študija ACTIVE-W je pokazala, da je bilo antikoagulacijsko zdravljenje z antagonistom vitamina K učinkovitejše kot zdravljenje s klopidogetrelom in ASA.

Študija ACTIVE-A (n = 7.554) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, ki je primerjala klopidogetrel 75 mg/dan + ASA (n = 3.772) in placebo + ASA (n = 3.782). Priporočeni odmerek ASA je bil od 75 do 100 mg na dan. Bolnike so zdravili do 5 let.

V program ACTIVE so bili randomizirani bolniki, ki so imeli dokumentirano AF, tj. bodisi permanentno AF ali vsaj 2 epizodi internitentne AF v zadnjih 6 mesecih ter vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: starost  $\geq$  75 let ali starost od 55 do 74 let in bodisi sladkorno bolezen, ki je zahtevala zdravljenje z zdravili, ali dokumentiran predhodni MI ali dokumentirano bolezen koronarnih arterij; zdravljenje zaradi sistemske hipertenzije; predhodno možgansko kap, tranzitorno ishemično atako (TIA) ali sistemski embolus (ne v osrednjem živčevju); disfunkcijo levega prekata z iztisnim deležem levega prekata (LVEF)  $<$  45% ; ali dokumentirano bolezen perifernih žil. Povprečna ocena CHADS<sub>2</sub> je bila 2,0 (razpon: od 0 do 6).

Glavna merila za ne vključitev bolnikov so bila potrjena peptična ulkusna bolezen v preteklih 6 mesecih, predhodna intercerebralna krvavitev, pomembna trombocitopenija (število trombocitov  $<$  50 x 10<sup>9</sup>/l), potreba po klopidogetrelu ali peroralnih antikoagulantih ali intoleranca za katero od obeh snovi.

Triinsedemdeset odstotkov (73%) bolnikov, vključenih v študijo ACTIVE-A, je bilo po zdravnikovi oceni neprimernih za prejetje VKA zaradi nezmožnosti upoštevanja kontrol INR (internacionalnega normaliziranega razmerja), nagnjenosti k padcem ali poškodbe glave, ali specifičnega tveganja krvavitve; pri 26% bolnikov je zdravnikova odločitev temeljila na tem, da bolnik ni želel jemati VKA.

V populaciji bolnikov je bilo 41,8 % žensk. Povprečna starost je bila 71 let, 41,6 % bolnikov je bilo starih  $\geq$  75 let. V celoti je 23,0 % bolnikov prejemalo antiaritmike, 52,1 % blokatorje beta, 54,6 % zaviralce ACE in 25,4 % statine.

Primarni opazovani dogodek (čas do prvega pojava možganske kapi, MI, sistemske embolije (ne v osrednjem živčevju) ali žilna smrt) je dosegalo v skupini s klopidogetrelom + ASA 832 (22,1 %) bolnikov in v skupini s placebo + ASA 924 (24,4%) bolnikov (relativno zmanjšanje tveganja 11,1 %, 95 % IZ: od 2,4 % do 19,1 %,  $p = 0,013$ ), predvsem kot posledica velikega zmanjšanja incidence možganske kapi. Možganska kap se je pojavila pri 296 (7,8 %) bolnikih, ki so prejeli klopidogetrel + ASA, in pri 408 (10,8 %) bolnikih, ki so prejeli placebo + ASA (relativno zmanjšanje tveganja 28,4 %, 95 % IZ: od 16,8 % do 38,3 %,  $p=0,00001$ ).

#### *Pediatrična populacija*

V študiji zviševanja odmerka pri 86 novorojenčkih ali dojenčkih, starih do 24 mesecev, s tveganjem za trombozo (študija PICOLO), so vrednotili klopidogetrel pri zaporednih odmerkih 0,01, 0,1 in 0,2 mg/kg pri novorojenčkih in dojenčkih ter 0,15 mg samo pri novorojenčkih. Pri odmerku 0,2 mg/kg je bil povprečni odstotek zavrtja 49,3 % (z 5  $\mu$ M-ADP sprožena agregacija trombocitov), kar je bilo primerljivo z odraslimi, ki so jemali 75 mg/dan.

V randomizirani, dvojno slepi študiji pri vzporednih skupinah (CLARINET) je bilo randomiziranih 906 pediatričnih bolnikov (novorojenčkov in dojenčkov) s cianotično prirojeno srčno napako, ublaženo s sistemsko-pulmonarnim arterijskim šantom, ki so prejeli klopidogetrel 0,2 mg ( $n = 467$ ) ali placebo ( $n = 439$ ) ter sočasno osnovno terapijo do trenutka druge faze operacije. Povprečni čas med blažitvijo s šantom in prvo uporabo preučevanega zdravila je bil 20 dni. Približno 88 % bolnikov je sočasno dobilo ASA (v razponu od 1 do 23 mg/kg/dan). Med skupinama do 120 dni starosti ni bilo razlik glede sestavljenega primarnega opazovanega dogodka smrti, tromboze zaradi šanta ali posega, povezanega s srcem, po dogodku trombotične narave (89 [19,1 %] za skupino s klopidogetrelom in 90 [20,5 %] za skupino s placebo) (glejte poglavje 4.2). Najpogostejši neželeni dogodek v skupini s klopidogetrelom in skupini s placebo je bila krvavitev, vendar med skupinama ni bilo značilne razlike glede stopnje krvavitve. Pri dolgoročnem spremljanju varnosti je 26 bolnikov, ki so imeli šant še pri enem letu starosti, prejelo klopidogetrel do starosti 18 mesecev. Pri tem niso opazili nobenih novih varnostnih zadržkov.

Preskušnji CLARINET in PICOLO sta bili opravljeni s konstituirano raztopino klopidogetrela. Pri študiji relativne biološke razpoložljivosti pri odraslih je s konstituirano raztopino klopidogetrela prišlo do podobnega obsega in nekoliko hitrejše absorpcije glavnega (neaktivnega) presnovka v obtoku v primerjavi z odobreno tableto.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### *Absorpcija*

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidogetrel hitro absorbira. Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopidogetrela v plazmi (približno 2,2–2,5 ng/ml po enem 75-mg peroralnem odmerku) se je pojavila približno 45 minut po odmerjanju. Absorpcija je najmanj 50 %, na podlagi metabolitov klopidogetrela, izločenih z urinom.

#### *Distribucija*

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

#### *Biotransformacija*

Klopidogetrel se v jetrih izdatno presnovi. Klopidogetrel se *in vitro* in *in vivo* presnovi po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami in povzroči hidrolizo v neaktiven karboksilnokislinski derivat (85 % presnovkov v obtoku), druga pa z več encimi citokroma P450. Klopidogetrel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogetrel, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka 2-oksoklopidogetrela povzroči nastanek aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopidogetrela. *In vitro* poteka ta presnovna pot s CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. *In vitro* izolirani aktivni tiolski

presnovka se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

$C_{max}$  aktivnega presnovka je po enem 300-mg polnilnem odmerku klopidogrela dvakrat večja kot po štirih dneh uporabe vzdrževalnega odmerka 75 mg.  $C_{max}$  je dosežena približno 30 do 60 minut po uporabi zdravila.

#### *Eliminacija*

Po peroralnem odmerku s  $^{14}C$ -označenega klopidogrela pri človeku, se ga je približno 50 % izločilo z urinom in približno 46 % z blatom v 120 urnem intervalu po odmerjanju. Po enem peroralnem odmerku 75 mg je razpolovni čas klopidogrela približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega (neaktivnega) krožečega metabolita je bil 8 ur po enkratnem in večkratnem dajanju.

#### *Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje*

CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogrela in njegovo antitrombocitno delovanje, merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19.

Alel CYP2C19\*1 ustreza polno funkcionalni presnovi, medtem ko alela CYP2C19\*2 in CYP2C19\*3 nista funkcionalna. Na račun alelov CYP2C19\*2 in CYP2C19\*3 gre večina alelov z zmanjšanim delovanjem pri Kavkazijcih (85%) in pri Azijcih 99%, ki so slabi metabolizatorji. Med drugimi aleli, povezanimi z odsotno ali zmanjšano presnovo, so redkejši in vključujejo CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 in \*8. Bolnik, ki je slab metabolizator, in ima dva hipofunkcijska alela, kot je pojasnjeno zgoraj, Objavljene pogostosti genotipa slabega metabolizatorja s CYP2C19 so približno 2% pri Kavkazijcih, 4% pri črncih in 14% pri Kitajcih. Na voljo so testi za določitev bolnikovega CYP2C19 genotipa

Opravljen je bil navzkrižna študija 40 zdravih preiskovalcev, po 10 v vsaki od štirih metabolizatorskih skupin s CYP2C19 (ultrahitri, dobri, srednji, slabi). Študija je ocenila farmakokinetiko in antiagregacijski odziv po uporabi odmerka 300 mg in potem 75 mg/dan ter 600 mg in potem 150 mg./dan, vsako od obeh shem skupaj 5 dni (stanje dimaničnega ravnovesja). Med ultrahitrimi, srednjimi in dobrimi metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti aktivnemu presnovku in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku za 63 do 71% manjša kot pri dobrih metabolizatorjih. Po odobreni shemi 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih zmanjšal: povprečno IPA (5  $\mu$  M ADP) je bilo 24% (24 ur) in 37% (5. dan) v primerjavi z 39% (24ur) in 58% (5. dni) pri dobrih metabolizatorjih ter 37% (24 ur) in 60% (5. dan) pri srednjih metabolizatorjih. Ko so slabi metabolizatorji prejeli shemo 600 mg/ 150 mg, je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku večja kot s shemo 300 mg/75 mg. Poleg tega je bilo IPA 32% (24 ur) in 61% (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerni shema za to populacijo bolnikov v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

V skladu z zgornjimi rezultati so izsledki metaanalize, ki je zajela 6 študij, 335 bolnikov, zdravljenih s klopidogrelom in v stanju dinamičnega ravnovesja. Pokazala je, da se je v primerjavi z dobrimi metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku opri srednjih metabolizatorjih za 28% zmanjšala pri slabih metabolizatorjih se je zmanjšala za 72%, zavrtje agregacije trombocitov (5  $\mu$  M ADP) pa se je zmanjšalo tako, da je bila razlika IPA v primerjavi z dobrimi metabolizatorji pri prvih 5,9 % in pri drugih 21,4 %.

Vpliv CYP2C19-genotipa na klinične izide pri bolnikih, zdravljenih s klopidogrelom, ni bil ocenjen v prospektivnih, randomiziranih kontroliranih preskušanjih. Opravljene pa so bile številne retrospektivne analize za oceno tega učinka pri bolnikih, zdravljenih s klopidogrelom, za katere so na voljo rezultati genotipizacije: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON/TIMI 38(n=1477), in ACTIVE-A (n=601), poleg tega pa številne objavljene kohortne študije.

V TRITOM-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (Collet, Sibbing, Giusti) je imela kombinirana skupina bolnikov, ki so bili ali srednji ali slabi metabolizatorji, večji delež kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali trombozo na žilni opornici kot dobri metabolizatorji.

V študiji CHARSIMA in eni kohortni študiji (Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri slabih metabolizatorjih v primerjavi z dobrimi.

V študijah CURE, CLARITY, ACTIVE-A in ebi od kohortnih študij (Trenk) niso odkrili večjega deleža dogodkov glede na metabolizatorsko stanje.

Nobena od teh analiz ni imela zadostne velikosti za odkritje razlik v izidu pri slabih metabolizatorjih.

### Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogrela v teh posebnih skupinah bolnikov ni znana.

#### *Okvara ledvic*

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogrela na dan, je bila pri osebah s hudo ledvično boleznijo (očistek kreatinina 5 do 15 ml/min) inhibicija z ADP sprožene agregacije trombocitov manjša (25 %) od tiste, opažene pri zdravih osebah. Vendar je bilo podaljšanje časa krvavitve podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah, ki so prejemale 75 mg klopidogrela na dan. Dodatno je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

#### *Okvara jeter*

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogrela na dan 10 dni pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bilo zavrtje z ADP izzvane agregacije trombocitov podobno kot pri zdravih preiskovancih. Tudi povprečno podaljšanje časa krvavitve je bilo v obeh skupinah podobno.

#### *Rasa*

Prevalenca alelov CYP2C19, ki povzročijo srednjo ali slabo presnovo s CYP2C19, se razlikuje glede na raso/etnično pripadnost (glejte Farmakogenetika). V literaturi je za azijske populacije na voljo malo podatkov za oceno kliničnih posledic genotipizacije tega CYP na dogodke kliničnega izida.

### **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 presnovne encime niso opazili pri ljudeh ob prejemanju terapevtskih odmerkov.

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-krat višjo 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 razvoja 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 (neprijeten okus).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro:*

silicirana mikrokristalna celuloza:

- mikrokristalna celuloza
- brezvodni koloidni silicijev dioksid

delno substituirana hidroksipropilceluloza

hidrogenirano ricinusovo olje

*Obloga:*

Opadry Y-1-7000 bel:

- hipromeloza (E464)
- titanov dioksid (E 171)
- makrogol 400

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti OPA/AL/PVdC//Al v škatli, ki vsebuje 28, 84 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road, London N3 3LF  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

H/09/00847/001 (28 tablet)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve pridobitve dovoljenja: 06.11.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17.07.2014