

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Arrow 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi: ena filmsko obložena tableta vsebuje 78,13 mg brezvodne laktoze in 0,29 mg lecitina (vsebuje sojino olje) (E322).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložena tableta je rožnate barve, okrogla, s premerom 9 mm, bikonveksna, z vtisnjeno oznako "I" 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.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Odrasli in starejši
Klopidogrel se mora dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg.

Če je odmerek izpuščen:

- v manj kot 12 urah po predvidenem času: bolnik naj odmerek vzame takoj in naslednji odmerek ob predvidenem času.
 - v več kot 12 urah: bolnik naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času in naj odmerka ne podvaja.
- Pediatrična populacija
Klopidogrel se ne sme uporabljati pri otrocih zaradi pomislekov glede učinkovitosti.
 - Okvara ledvic
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic 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.

Lahko se vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

Zaradi tveganja za krvavitve in hematološke neželene učinke 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 (NSAID) vključno z zaviralci COX-2. Bolnike morate skrbno spremljati zaradi kakršnihkoli znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogetrela 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 klopidogetrel ukiniti 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo pred vsakim načrtovanjem kirurškega posega in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo obvestiti zdravnika in zobozdravnika, da jemljejo klopidogetrel. Klopidogetrel 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 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).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

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 stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

Nedavna ishemična kap

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

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo s CYP2C19, se pri običajnem odmerku manj klopidozrela metabolizira v aktivni metabolit, s čimer se njegov učinek na funkcijo trombocitov zmanjša. Na voljo so preiskave za identifikacijo bolnikovega CYP2C19 genotipa.

Ker se klopidozrel delno presnavlja v aktivni presnovek s CYP2C19, se pričakuje, da bo uporaba zdravil, ki zavirajo aktivnost tega encima, zmanjšala količino aktivnega presnovka klopidozrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti se sočasna uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP2C19 ne priporoča (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2).

Ledvična okvara

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

Jetrna okvara

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

Pomožne snovi

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Lecitin

Če je bolnik alergičen na arašide ali sojo, ne sme uporabljati tega zdravila.

Vsebnik tablet vsebuje sušilno sredstvo, ki se ga ne sme pogoltniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulanti: sočasna uporaba klopidozrela s peroralnimi antikoagulanti ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4). Čeprav uporaba 75 mg klopidozrela dnevno ne spremeni farmakokinetike S-varfarina ali Mednarodnega standardiziranega razmerja (International Normalised Ratio - INR) bolnikov, ki so se dolgotrajno zdravili z varfarinom, sočasna uporaba klopidozrela in varfarina poveča tveganje za krvavitve zaradi neodvisnega vpliva na hemostazo.

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

Acetilsalicilna kislina (ASA): ASA ni spremenila s klopidozrelom dosežene inhibicije z ADP-jem sprožene agregacije trombocitov, vendar klopidozrel okrepi 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 klopidozrela. Farmakodinamična interakcija med klopidozrelom in acetilsalicilno kislino je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitve. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4). Kljub temu pa so klopidozrel in ASA uporabljali sočasno do enega leta (glejte poglavje 5.1).

Heparin: v klinični študiji, izvedeni pri zdravih osebah, klopidozrel ni zahteval spremembe odmerka heparina ali spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega učinka na zaviranje agregacije trombocitov, sprožene s klopidozrelom. Farmakodinamična interakcija med klopidozrelom 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 klopidozrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarkt.

Pojavnost klinično pomembnih krvavitev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri uporabi trombolitičnih učinkovin in heparina sočasno z ASA (glejte poglavje 4.8).

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 NSAID, vključno z zaviralci COX2, in klopidogrel sočasno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Druga sočasna terapija:

Ker se klopidogrel delno presnavlja v aktivni presnovek s CYP2C19, se pričakuje, da bo uporaba zdravil, ki zavirajo aktivnost tega encima, zmanjšala količino aktivnega presnovka klopidogrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti se sočasna uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP2C19 ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

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

Zaviralci protonске črpalke (PPI):

Omeprazol 80 mg enkrat dnevno, apliciran sočasno ali v razmaku 12 ur glede na aplikacijo klopidogrela, zmanjša izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela za 45 % (polnilni odmerek) in 40% (vzdrževalni odmerek). Zmanjšanje je bilo povezano z 39 % (polnilni odmerek) in 21 % (vzdrževalni odmerek) zmanjšanjem zavrtja agregacije trombocitov. 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 izraženo zmanjšanje izpostavljenosti presnovku so opazili s pantoprazolom in lansoprazolom. Koncentracija aktivnega presnovka v plazmi se je ob sočasni uporabi 80 mg pantoprazola enkrat dnevno zmanjšala za 20 % (polnilni odmerek) in 14 % (vzdrževalni odmerek). To je bilo povezano s 15 % oziroma 11 % zmanjšanjem povprečnega zavrtja agregacije trombocitov. Rezultati nakazujejo, da se klopidogrel lahko uporablja s pantoprazolom.

Ni dokazov, da bi druga zdravila, ki zmanjšujejo želodčno kislino, kot so H₂ zaviralci (razen cimetidina, ki je CYP2C19 inhibitor) ali antacidi, vplivali na antiagregacijsko sposobnost 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 presnavljajo s CYP2C9, sočasno s klopidogrelom varno uporabljata.

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z zdravili študij o interakcijah klopidogetela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterosklotično boleznijo pogosto uporabljajo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preskušanje klopidogetela, sočasno prejeli različna zdravila, vključno z diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI), zaviralci kalcijevih kanalčkov, 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 klopidogetelu med nosečnostjo ni, je kot previdnostni ukrep zaželeno, da se klopidogetela 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).

Dojenje

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

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo vpliva klopidogetela na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Varnost klopidogetela 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 klopidogetel 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 učinek tako v kliničnih študijah kot med postmarketinško uporabo, med katero so najpogosteje poročali o tem učinku prvi mesec zdravljenja.

V študiji CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih bodisi s klopidogetelom bodisi z ASA, celokupna pojavnost kakršnihkoli krvavitev 9,3 %. Pojavnost hujših primerov je bila za klopidogetel in ASA podobna.

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

V študiji CLARITY je v skupini s klopidogetelom in ASA prišlo do splošnega povečanja krvavitev v primerjavi s skupino s placebom in ASA. Pojavnost večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna. To je veljalo tudi za podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodiščnimi značilnostmi in tipom fibrinolitične ali heparinske terapije.

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

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

Neželeni učinki, ki so se pojavili bodisi v kliničnih študijah bodisi bili poročani spontano, so predstavljeni 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 ($< 1/10.000$).

Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
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 krvavitev (poročali so o primerih s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		motnje okušanja
Očesne bolezni		krvavitve v očesu (konjunktivalna, okularna, retinalna)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vertoglavica	
Žilne bolezni	hematom			resne krvavitve,

				krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa			krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitev), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	krvavitev v prebavila, driska, bolečina v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, 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 jetrnega delovanja
Bolezni kože in podkožja	podplutbe	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, eritematozni izpuščaj, koprivnica, ekcem, lihen planus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletna krvavitev (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgija
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, povišanje vrednosti 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 klopidozela lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru krvavitve je potrebno zagotoviti ustrezno zdravljenje. Antidot farmakološkemu delovanju klopidozela ni znan. Če se zahteva takojšnje korigiranje podaljšane časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje nasprotno učinku klopidozela.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Klopidozel je predzdravilo, katerega eden od presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Klopidozel se mora presnoviti z encimi CYP450, da bi nastal aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidozela selektivno zavira vezavo adenzin difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ in tako preko z ADP posredovane aktivacije kompleksa glikoproteina GPIIb/IIIa zavira 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 spremembo trombocitov. Zavrtja je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade trombocitne aktivacije, ki jo je povzročil sproščeni ADP.

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

Ponavljajoči se odmerki po 75 mg dnevno pomembno zavirajo z ADP sproženo agregacijo trombocitov od prvega dne. To se progresivno povečuje in doseže stanje dinamičnega ravnovesja med 3. in 7. dnevom. 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 prekinitvi zdravljenja.

Varnost in učinkovitost klopidozela so vrednotili v 4-5 dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 88.000 bolnikov: študija CAPRIE je obsegala primerjavo klopidozela in ASA, v študijah CURE, CLARITY, COMMIT in ACTIVE-A pa so primerjali klopidozel s placebom; obe zdravili 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 aterosklerozo, ki se je kazala 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 klopidozel 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.

Klopidozel je pomembno zmanjšal pojavnost novih ishemičnih dogodkov (sestavljeno opazovani dogodek miokardni infarkt, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. V analizi, ki so jo opravili po načelu začetnega namena zdravljenja, so v skupini, ki je prejela klopidozel, 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 pojave 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 klopidozelom (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 klopidogetrel numerično inferioren, 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 klopidogetrela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih ≤ 75 let.

Ker CAPRIE preskušanja nimajo 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 dnevno se klopidogetrel hitro absorbira. Najvišje plazemske koncentracije nespremenjenega klopidogetrela (približno 2,2 – 2,5 mg/ml po enkratnem 75 mg peroralnem odmerku) se pojavijo približno 45 minut po uporabi zdravila. Absorpcija je najmanj 50 %, ugotovljena na podlagi presnovkov klopidogetrela, izločenih z urinom.

Porazdelitev

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

Presnova

Klopidogetrel se obsežno presnavlja v jetrih. *In vitro* in *in vivo* se klopidogetrel presnavlja po dveh glavnih presnovnih poteh: ena je regulirana z esterazami, ki vodi v hidrolizo do neaktivnega derivata karboksilne kisline (85 % krožečih presnovkov), in druga je regulirana z več citokromi P450. Klopidogetrel se najprej presnovi v 2-okso-klopidogetrel, ki je vmesni presnovek. Nadaljnja presnova 2-okso-klopidogetrela vodi v nastanek aktivnega presnovka, ki je derivat tiola klopidogetrela. *In vitro* je ta presnovna pot regulirana s CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. Učinkoviti tiolov presnovek, ki so ga izolirali *in vitro*, se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje ter tako zavira agregacijo trombocitov.

C_{max} aktivnega presnovka je po enkratnem 300 mg polnilnem odmerku dvakrat višja, kot po štirih dneh 75 mg vzdrževalnega odmerka. C_{max} se pojavi približno 30 do 60 minut po uporabi zdravila.

Izločanje

Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega klopidogetrela 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, ima klopidogetrel razpolovni čas približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega krožečega presnovka je bil 8 ur po enkratnem in ponavljajočem se dajanju.

Farmakogenetika

CYP2C19 sodeluje pri nastanku obeh aktivnih presnovkov in pri nastanku vmesnega presnovka 2-okso-klopidogetrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogetrela in antitrombotični učinki, merjeni z *ex vivo* testi za agregacijo trombocitov, se razlikujejo glede na CYP2C19 genotip.

CYP2C19*1 alel ustreza polno funkcionalnemu presnavljanju, medtem ko sta CYP2C19*2 in CYP2C19*3 alela nefunkcionalna. CYP2C19*2 in CYP2C19*3 alela predstavljata večino zmanjšane funkcije alelov pri belih (85%) in azijskih (99 %) osebah z zmanjšanim presnavljanjem. Drugi aleli, ki so povezani z odsotnostjo ali zmanjšanim presnavljanjem, so manj pogosti in vključujejo CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8. Objavljanje pogostnosti za osebe z genotipom zmanjšanega

presnavljanja CYP2C19 je približno 2% za belce, 4 % za črnce in 14% za Kitajce. Na voljo so testiranja, ki določajo bolnikov CYP2C19 genotip.

V navzkrižni raziskavi, ki je vključevala 40 zdravih oseb, po 10 iz štirih skupin presnavljanja s CYP2C19 (zelo hitro, dobro, srednje in slabo), so ovrednotili farmakokinetiko in odziv trombocitov na 300 mg in v nadaljevanju 75 mg dnevno ter 600 mg in v nadaljevanju 150 mg dnevno. Vsaka terapija je skupno trajala 5 dni (stanje ravnotežja). Med osebami z zelo hitrim, dobrim in srednjim presnavljanjem ni bilo znatne razlike v izpostavljenosti aktivnega presnovka in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri osebah s slabim presnavljanjem, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku zmanjšala za 63-71% glede na osebe z dobrim presnavljanjem. Po odmerjanju 300 mg/75 mg se je odziv trombocitov pri osebah, ki slabo presnavljajo, znižal s povprečnega IPA (5 μ MADP) 24% (24 ur) in 37% (5. dan) glede na IPA 39% (24 ur) in 58% (5. dan) pri osebah z dobrim presnavljanjem in glede na 37% (24 ur) in 60% (5. dan) pri osebah s srednjim presnavljanjem. Po prejetju 600 mg/150 mg odmerka, so osebe s slabim presnavljanjem imele večjo izpostavljenost aktivnega presnovka, kot po odmerku 300 mg/75 mg. Hkrati je bil IPA 32 % (24 ur) in 61% (5. dan), kar je več kot pri odmerku 300 mg/75 mg in je bilo primerljivo ostalim CYP2C19 skupinam po odmerku 300 mg/75 mg. Primeren režim odmerjanja v tej populacijski skupini ni bil potrjen z rezultati kliničnih raziskav.

V skladu z gornjimi rezultati je meta analiza, ki je vsebovala 6 raziskav s 335 bolniki, zdravljenimi s klopidogetrom v stanju ravnotežja, pokazala, da se je izpostavljenost aktivnega presnovka zmanjšala za 28% za osebe s srednjim presnavljanjem in 72 % za osebe s slabim presnavljanjem, inhibicija trombocitov (5 μ MADP) pa se je zmanjšala za razliko v IPA 5,9% in 21,4% glede na osebe z dobrim presnavljanjem.

Vpliv CYP2C19 genotipa na rezultate kliničnih testiranj bolnikov, zdravljenih s klopidogetrom ni bil potrjen s predvidenim, randomiziranim kliničnim testiranjem. Številne retrospektivne analize potrjujejo ta vpliv na bolnike, zdravljene s klopidogetrom, za katere so rezultati genotipov: CURE (n=2721), Charisma (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) in ACTIVE-A (n=601), kot tudi številne kohortne študije.

V TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (Collet, Sibbing, Giusti) je imela kombinirana skupina bolnikov s srednjim ali slabim presnavljanjem večji delež srčnožilnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, in kap) ali trombozo v stentu v primerjavi z osebami z dobrim presnavljanjem.

V CHARISMA in kohortni študiji (Simon) je bila povečana stopnja dogodkov opažena le pri osebah s slabim presnavljanjem glede na osebe z dobrim presnavljanjem.

V CURE, CLARITY, ACTIVE-A in kohortni študiji (Trenk) ni bilo opažene zvečane stopnje dogodkov glede na status presnavljanja.

Nobena od naštetih raziskav ni bila dovolj velika, da bi zaznala razlike v rezultatih oseb s slabim presnavljanjem.

Posebne skupine

Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogetra v teh posebnih skupinah ni znana.

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetra dnevno je bila inhibicija z ADP sprožene agregacije trombocitov pri osebah s hudo okvaro ledvic 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 klopidogetra na dan. Razen tega je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po ponavljajočih se odmerkih 75 mg klopidozola dnevno 10 dni, je bila inhibicija z ADP sprožene agregacije trombocitov pri bolnikih s hudo okvaro jeter podobna tisti, opaženi pri zdravih osebah. Srednji čas podaljšanja krvavitve je bil tudi podoben v obeh skupinah.

Rasa

Prisotnost CYP2C19 alelov, ki rezultirajo v vmesnem in slabem CYP2C19 presnavljanju, se razlikuje med rasami/etničnimi skupinami (glejte Farmakogenetiko). Na voljo so omejeni podatki iz literature za azijsko populacijo, 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 jetrne presnovne encime niso opazili pri ljudeh ob prejemanju terapevtskih odmerkov klopidozola.

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 klopidozola mišim 78 tednov in podganam 104 tedne v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri človeku ob prejemanju kliničnega odmerka 75 mg/dan).

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

Ugotovili so, da klopidozol nima vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in ni teratogen niti za podgane ali kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopidozol povzročil blago zakasnitev v razvoju mladičkov. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidozolem 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:

brezvodna laktoza
mikrokristalna celuloza
krospovidon tipa A
glicerildibehenat
smukec

Obloga:

polivinilalkohol
smukec
makrogol 3350
lecitin (sojino olje) (E322)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pakiranja s PVC/PE/PVDC-aluminijevi pretisnimi omoti: 1 leto.

Pakiranja z aluminij/aluminij pretisnimi omoti in z vsebniki s tabletami: 3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pakiranja s PVC/PE/PVDC-aluminijevi pretisnimi omoti: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pakiranja z aluminij/aluminij pretisnimi omoti in z vsebniki s tabletami: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranja s PVC/PE/PVDC-aluminij pretisnimi omoti ali aluminij/aluminij pretisnimi omoti. Vsebniki s tabletami (HDPE) z zaporko (LDPE) in obročkom in sušilnim sredstvom (silikagel).

Velikosti pakiranj:

Pretisni omoti: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 in 90 tablet.

Vsebnik s tabletami: 100 tablet.

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

Arrow Aps
Sankt Peders Stræde 2,1.,
4000 Roskilde,
Danska

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

5363-I-1085/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

13.01.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.10.2011