

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CLOPEZ 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 96,495 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rdeče- rožnate, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno črko "C" 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 pectoris ali miokardni infarkt brez Q zobca), vključno z bolniki, katerim 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 trombemboličnih dogodkov pri atrijski fibrilaciji

Pri odraslih bolnikih z atrijsko fibrilacijo, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za žilne dogodke in ki niso primerni za zdravljenje z antagonisti vitamina K (VKA) ter imajo majhno tveganje za krvavitev, je klopidogrel v kombinaciji z ASA indiciran za preprečevanje aterotrombotičnih in trombemboličnih 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 pectoris ali miokardni infarkt brez Q zobca): zdravljenje moramo začeti z enkratnim začetnim odmerkom 300 mg klopidogrela in nadaljevati s 75 mg enkrat na dan (s 75 mg do 325 mg acetilsalicilne kisline (ASA) na dan). 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: klopidogrel je potrebno dajati v enkratnem dnevnom odmerku 75 mg, zdravljenje pa je potrebno začeti s 300 mg udarnim odmerkom v kombinaciji z ASA ter z/brez uporabe trombolitikov. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopidogrelom začeti brez udarnega odmerka. S kombiniranim zdravljenjem je potrebno začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristnosti zdravljenja s kombinacijo klopidogrela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z atrijsko fibrilacijo morajo klopidogrel dobivati v enem dnevnom odmerku 75 mg. ASA (75-100 mg na dan) je treba uvesti in nadaljevati v kombinaciji s klopidogrelom (glejte poglavje 5.1).

Če bolnik izpusti odmerek:

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

Pediatrična populacija

Klopidogrel naj se pri otrocih ne uporablja iz razlogov, ki zadevajo učinkovitost (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic

Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, 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 na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

- 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 krvavitve in hematoloških neželenih učinkov moramo med zdravljenjem v primeru kliničnih simptomov krvavitve takoj pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali drugih ustreznih preiskav (glejte poglavje 4.8). Kot druge antitrombotike, moramo tudi 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 (NSAIDs) vključno z zaviralci COX-2, ali s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) ali z drugimi zdravili, ki so povezana s tveganjem za krvavitve, kot je pentoksifilin (glejte poglavje 4.5). Bolnike moramo skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno z okultno 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, pred vsakim načrtovanjem kirurškega posega in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo. 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 po navadi, ko jemljejo klopidogetrel (sam ali v kombinaciji z ASA) in da morajo poročati svojemu zdravniku o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (mesto ali trajanje).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

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

Pridobljena hemofilija

Po uporabi klopidogetrela je bila opisana pridobljena hemofilija. V primeru potrjenega izoliranega podaljšanja aktiviranega parcialnega tromboplastinskega 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 klopidogetrelom pa je treba prekiniti.

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 CYP2C19, pri uporabi priporočenih odmerkov klopidogetrela nastane manj aktivnega presnovka klopidogetrela in ima manjši učinek na delovanje trombocitov. Na voljo so testi za ugotavljanje bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Klopidogetrel se v aktivni presnovek deloma presnovi s CYP2C19, zato je mogoče pričakovati, da uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša raven aktivnega presnovka klopidogetrela. 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).

Substrati CYP2C8

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno jemljejo klopidogrel in zdravila, ki so substrati CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

Navzkrižne reakcije med tienopiridini

Pri bolnikih je treba preveriti 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 spremljati glede znakov preobčutljivosti.

Ledvična okvara

Terapevtske izkušnje s klopidogrelom so omejene pri bolnikih z okvaro ledvic. 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 Clopez vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, povezana s tveganjem za krvavitve: Obstaja večje tveganje za krvavitve zaradi možnega aditivnega učinka. V primeru sočasne uporabe zdravil, ki so povezana s tveganjem za krvavitve, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulant: sočasna uporaba klopidogrela s peroralnimi antikoagulanti ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4). Čeprav uporaba 75 mg klopidogrela na dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z varfarinom, 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 prejemajo zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina (ASA): ASA ni vplivala na s klopidogrelom doseženo zaviranje 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 na dan en dan ni pomembno podaljšala 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 zaviranje 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 infarktom. 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 zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi NSAIDs trenutno ni jasno, ali je tveganje za gastrointestinalne krvavitve povečano pri vseh NSAIDs. Zaradi tega moramo NSAIDs, vključno s COX2 zaviralci, in klopidogrel sočasno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI; Selective serotonin reuptake 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 uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša raven aktivnega presnovka klopidogrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Med zdravili, ki so močni ali zmerni zaviralci CYP2C19, spadajo, na primer: omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin, efavirenz.

Zaviralci protonske črpalke (PPI):

Če sta bila klopidogrel in omeprazol v odmerku 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 nekonsistentne 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 presnovkom je bila opažena pri pantoprazolu ali lansoprazolu. Pri sočasni uporabi pantoprazola v odmerku 80 mg enkrat na dan, so se zmanjšale plazemske koncentracije aktivnega presnovka za 20 % (začetni odmerek) in 14 % (vzdrževalni odmerek), z zmanjšanjem zaviranja 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 H₂ ali antacidi, ovirajo antitrombocitno 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 skupaj niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Poleg tega na farmakodinamično aktivnost klopidogrela ni pomembno vplivala sočasna uporaba fenobarbitala ali estrogena.

Sočasna uporaba klopidozola ni spremenila farmakokinetike digoksina ali teofilina. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidozola.

Podatki študije CAPRIE kažejo, da se lahko fenitoin in tolbutamid, ki se presnavljata s CYP2C9, varno uporabljata sočasno s klopidozolem.

Zdravila, ki so substrati CYP2C8: Klopidozol je pri zdravih prostovoljcih povečal izpostavljenost repaglinidu. Študije *in vitro* so pokazale povečano izpostavljenost repaglinidu zaradi zavrtja CYP2C8, ki ga povzroči glukuronidni presnovek klopidozola. Zaradi tveganja za povečanje plazemske koncentracije je potrebna previdnost med sočasno uporabo klopidozola z zdravili, ki se primarno odstranjujejo predvsem s presnovo s CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) (glejte poglavje 4.4).

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah klopidozola z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterosklozično boleznijo pogosto uporabljajo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preskušanje klopidozola, prejeli sočasno različna zdravila, vključno z diuretiki, antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI), kalcijevimi antagonistmi, učinkovinami za zniževanje holesterola, koronarnimi vazodilatatorji, antidiabetiki (vključno z insulinom), antiepileptiki in antagonistmi glikoproteina IIb/IIIa, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ker kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidozolu med nosečnostjo ni, je zaradi previdnosti bolje, da se klopidozola 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 klopidozol pri človeku izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se klopidozol izloča v materino mleko. Zaradi previdnosti naj ženska med zdravljenjem z zdravilom Clopez ne doji.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Klopidozol nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost klopidozola so ocenili pri več kot 44.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 12.000 bolniki, pri katerih je zdravljenje trajalo 1 leto ali več. V študiji CAPRIE je bil klopidozol v odmerku 75 mg/dan v celoti 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 uporabo po začetku trženja, med katero so se najpogosteje pojavile prvi mesec zdravljenja.

V študiji CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih bodisi s klopidogrelom bodisi ASA, celokupna incidenca kakršnih koli krvavitev 9,3 %. Incidenca hujših primerov je bila pri klopidogrelu podobna kot pri ASA.

V študiji CURE število večjih krvavitev s klopidogrelom in 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 in ASA in 6,3 % za placebo in ASA.

V študiji CLARITY se je število krvavitev povečalo v skupini s klopidogrelom in ASA 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 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 večjih krvavitev v skupini s klopidogrelom + ASA večji kot v skupini s placebom + ASA (6,7 % v primerjavi s 4,3 %). Večje 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 hemoragično možgansko kapjo (0,8 % v prim. z 0,6 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

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

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznani*
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

Srčne bolezni				Kounis sindrom (vazospastična alergijska angina / alergijski miokardni infarkt) v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi klopidogrela*
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, agevzija
Očesne bolezni		krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
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, eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	krvavitev v prebavila, driska, bolečine 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 akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
Bolezni kože in podkožja	modrice	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, multiformni eritem), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), angioedem, z zdravili povzročen sindrom preobčutljivosti (sindrom DIHS; Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemski simptomi, kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS; Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), eritematozen ali eksfoliativen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija	
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgijska, mialgija
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:

Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.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.

Antidota farmakološkemu delovanju klopidogetrela ni. Če je potrebna takojšnja korekcija podaljšanega časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje nasprotno na učinek 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 adenozin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ 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 spremembo 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 zdravili, se ustrezno zavrtje trombocitov ne pojavi pri vseh bolnikih.

Farmakodinamični učinki

Ponavljajoči se odmerki 75 mg na dan tvorijo pomembno zaviranje z ADP sprožene agregacije trombocitov od prvega dne. To se progresivno povečuje in doseže stanje dinamičnega ravnovesja ("steady state") med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bil povprečen nivo 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 prenehanju 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: v študiji CAPRIE so primerjali klopidogetrel in ASA, v študijah CURE, CLARITY, COMMIT in ACTIVE-A pa so primerjali klopidogetrel s placebom, ki so ju 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 ateroskleroza, ki se je pokazala kot nedaven miokardni infarkt (<35 dni), nedavna ishemična kap (med 7 dni in 6 meseci) ali razvita periferna arterijska bolezen (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 v primerjavi z ASA pomembno zmanjšal pojavnost novih ishemičnih dogodkov (kombinirane končne točke miokardnega infarkta, ishemične kapi in žilne smrti). 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 na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, dodatnim 10 [IZ: 0 do 20] bolnikom. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarne končne točke ni pokazala pomembne razlike med klopidogetrelom (5,8 %) in ASA (6,0 %).

Analiza podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična kap in periferna arterijska bolezen/PAD/) je pokazala največjo 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 manjšo (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 ≤ 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 dejanske 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 (začetni odmerek 300 mg na dan, nato 75 mg na dan, $n=6.259$) ali skupino, ki je prejela placebo ($n=6.303$), oboje prejeta 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 antagonistami receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov, sočasna uporaba heparinske terapije ni pomembno vplivala na relativni delež krvavitev med klopidogetrelom in placebom.

Delež bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom [srčnožilna (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 študiji CURE je bila povezana z zmanjšano potrebo po zdravljenju s trombolitiki (zmanjšanje RT= 43,3 %; IZ: 24,3 %, 57,5 %) in zaviralci glikoproteinov IIb/IIIa (zmanjšanje RT =18,2 %; IZ: 6,5 %, 28,3 %).

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (srčnožilna 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 se je v glavnem pokazala 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 pektoris niso opazili.

Rezultati, pridobljeni pri populacijah z različnimi karakteristikami (npr. nestabilna angina pektoris, MI brez Q zobca, visoka do nizka raven tveganja, diabetes, potreba po revaskularizaciji, spol, starost, itd), so skladni z rezultati primarne analize. Zlasti v *post hoc* analizi podatkov 2.172 bolnikov (17 % celotne populacije CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), so podatki primerjave klopidogetrela v primerjavi s placebom pokazali značilno, 26,2 % zmanjšanje RT za sestavljen primarni opazovani dogodek (srčnožilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap) in tudi značilno, 23,9 % zmanjšanje RT za drug sestavljen primarni opazovani dogodek (srčnožilna 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 pri uporabi klopidogetrela, so bile neodvisne od drugih akutnih in dolgotrajnih srčnožilnih terapij (kot je heparin/nizkomolekularni heparin, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, učinkovine za zniževanje lipidov, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-I)). 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 udarni 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 začetni 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 zamašene arterije (povezane z infarktom) 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 ≥ 65 let. Skupno 99,7 % bolnikov je dobivalo fibrinolitične (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 klopidozrela (95% IZ od 24 % do 47 %; $p < 0,001$) v glavnem zaradi zmanjšanja zaradi infarkta zamašenih arterij. Ta koristni 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 zasnovjo 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 klopidozrel (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 ≥ 60 let (26 % ≥ 70 let) in 54,5 % bolnikov, ki so dobivali fibrinolitike.

Klopidozrel 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 koristni učinek se je pojavil pri vseh starostih, obeh spolih in ob jemanju fibrinolitikov ali brez njega, opažen pa je bil že po 24 urah.

Atrijska fibrilacija

Študiji ACTIVE-W in ACTIVE-A, ločeni preskušnji 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. z varfarinom. Študija ACTIVE-A pa je vključila bolnike, ki niso mogli prejemati zdravljenja z VKA, ker zanj niso bili primerni ali pa ga niso želeli prejemati.

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

Študija ACTIVE-A ($n = 7.554$) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, ki je primerjala jemanje klopidozrela v odmerku 75 mg na 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 intermitentne AF v zadnjih 6 mesecih ter vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: starost ≥ 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 CHADS₂ 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 intracerebralna krvavitev, pomembna trombocitopenija (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$), potreba po klopidozrelu 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 prejemanje VKA zaradi nezmožnosti upoštevanja spremljanja INR (internacionalnega normaliziranega razmerja), nagnjenosti k padcem ali poškodbi 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 ≥ 75 let. V celoti je 23,0 % bolnikov prejelo 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 žilne smrti) je dosegel v skupini s klopidogetrelom + ASA 832 (22,1 %) bolnikov in v skupini s placebom + 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 možganskih 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 povečevanja odmerka, pri 86 novorojenčkih ali dojenčkih, starih do 24 mesecev, s tveganjem za trombozo (PICOLO), so klopidogetrel vrednotili v zaporednih odmerkih 0,01, 0,1 in 0,2 mg/kg pri novorojenčkih in dojenčkih ter 0,15 mg/kg samo pri novorojenčkih. Odmerek 0,2 mg/kg je dosegel povprečno 49,3 % zavrtje (agregacija trombocitov povzročena s 5 μ M ADP), kar je bilo primerljivo z odraslimi, ki so jemali klopidogetrel v odmerku 75 mg na dan.

V randomizirani dvojno slepi študiji pri vzporednih skupinah (CLARINET) je bilo naključno izbranih 906 pediatričnih bolnikov (novorojenčkov in dojenčkov) s cianotično prirojeno srčno napako, paliativno oskrbljeno s sistemsko-pljučnim arterijskim spojem (šantom), ki so prejeli klopidogetrel 0,2 mg/kg ($n = 467$) ali placebo ($n = 439$) obenem s sočasnim osnovnim zdravljenjem do tedaj, ko je bila opravljena operacija druge stopnje. Povprečni čas med paliativno oskrbo s spojem in prvo uporabo raziskovanega zdravila je bil 20 dni. Približno 88 % bolnikov je sočasno prejelo ASA (v razponu od 1 do 23 mg/kg/dan). Med skupinama ni bilo značilnih razlik v primarnem sestavljenem opazovanem dogodku, ki je obsegal smrt, trombozo spoja ali srčno intervencijo pred starostjo 120 dni po dogodku, za katerega je bilo ocenjeno, da je trombotične narave: v skupini s klopidogetrelom je bilo takšnih 89 (19,1 %) in v skupini s placebom 90 (20,5 %) (glejte poglavje 4.2). Najpogostejši poročani neželeni učinek tako v skupini s klopidogetrelom kot v skupini s placebom je bila krvavitev, vendar se pojavljanje krvavitve med skupinama ni značilno razlikovalo. Pri dolgoročnem spremljanju varnosti je 26 bolnikov, ki so pri enem letu starosti še vedno imeli spoj, prejelo klopidogetrel do 18. meseca starosti. Pri tem niso opazili nobenih novih varnostnih zadržkov.

Preskušnji CLARINET in PICOLO so izvedli z uporabo pripravljene raztopine klopidogetrela. V študiji relativne biološke uporabnosti pri odraslih s pripravljeno raztopino klopidogetrela je 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. Na podlagi izločanja presnovkov klopidogetrela v urinu je absorpcija klopidogetrela vsaj 50-odstotna.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Klopidogrel se izdatno presnavlja v jetrih. Klopidogrel se *in vitro* in *in vivo* presnavlja 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. Klopidogrel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogrel, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka 2-oksoklopidogrela povzroči nastanek aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopidogrela. Aktivni presnovek nastane predvsem z delovanjem CYP2C19, k nastanku pa pripomorejo tudi drugi encimi CYP, vključno s CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

C_{max} aktivnega presnovka je po enem 300-mg začetnem 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.

Izločanje

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

Farmakogenetika

CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogrela in njegovo antitrombotično 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 %), pri katerih presnavljanje poteka v majhnem obsegu. Drugi aleli, povezani z odsotnostjo ali zmanjšano presnovo, so redkejši in vključujejo CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8. Pri bolniku, ki slabo presnavlja, sta prisotna dva hipofunkcijska alela, kot je pojasnjeno zgoraj. Objavljene pogostnosti genotipa s slabim presnavljanjem s CYP2C19 so približno 2% pri Kavkazijcih, 4% pri črncih in 14% pri Kitajcih. Na voljo so testi za določitev bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Opravljena je bila navzkrižna študija 40 zdravih preiskovancev, 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, ki mu je sledil odmerek 75 mg na dan ter po uporabi odmerka 600 mg, ki mu je sledil odmerek 150 mg na dan, vsaka od obeh shem je trajala skupaj 5 dni (stanje dinamičnega ravnovesja). Med ultrahitrim, dobrim in srednjim metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti aktivnemu presnovku in povprečnem zaviranju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku za 63 do 71 % manjša kot pri dobrih metabolizatorjih. Po odmerni shemi 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih zmanjšal: povprečno IPA (5 μM ADP) je bilo 24 % (24 ur) in 37 % (5. dan) v primerjavi z 39 % (24 ur) in 58 % (5. dan) pri dobrih metabolizatorjih ter 37 % (24 ur) in 60 % (5. dan) pri srednjih metabolizatorjih. Ko so osebe, ki so slabi metabolizatorji prejemale shemo 600 mg/150 mg, je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku večja kot pri shemi 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 prejemale režim 300 mg/75 mg, in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale režim 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerna 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, pokazali, da se je v primerjavi z dobrimi metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku pri srednjih metabolizatorjih zmanjšala za 28 %, pri

slabih metabolizatorjih pa za 72 %, zavrtje agregacije trombocitov (5 µM 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 klopidogetrom, ni bil ocenjen v prospektivnih, randomiziranih, kontroliranih preskušanjih. Opravljene pa so bile številne retrospektivne analize za oceno tega učinka pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrom, 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 tudi številne objavljene kohortne študije.

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

V študiji CHARISMA 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 eni od kohortnih študij (Trenk) niso odkrili večjega deleža dogodkov glede na metabolizatorsko stanje.

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

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogetra na dan 10 dni pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bilo zaviranje 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 na dan in so bile posledica učinka na jetrne presnovne encime. Pri ljudeh, ki so dobivali klopidogetrel v terapevtskem odmerku, niso opazili učinka ne jetrne presnovne encime.

Pri zelo velikih 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 na dan).

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

Ugotovili so, da klopidogrel ne vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in ni teratogen niti za podgane ali kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopidogrel rahlo upočasnil razvoj mladičkov. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidogrelom, so pokazale, da se izhodna spojina ali njeni presnovki izločajo v mleko. Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (neprijetnost).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
delno predgelirani koruzni škrob
premrežen natrijev karmelozat
povidon
koloidni, brezvodni silicijev dioksid
butilhidroksitoluen (E321)
gliceril dibehenat

Filmska obloga:

hipromeloza
mikrokristalna celuloza
titanov dioksid (E171)
barvilo rdeči železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojni.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih omotih (PVC//TE/PVdC/aluminij), vsak pretisni omot pa vsebuje 10 tablet. Kartonska škatla vsebuje 30 tablet (3 pretisni omoti) in navodilo za uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/12/00401/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12.07.2012
Datum zadnjega podaljšanja: 20.03.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 6. 2018