

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Actavis 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 97,86 mg klopidogreljevega bisulfata; to ustreza 75 mg klopidogrela.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 78,14 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

Rožnate, 9-mm, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete 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 možgansko kapjo (od 7 dni do manj kot 6 mesecev) ali dokazano boleznijo perifernih arterij.
- 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).
 - Akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice v kombinaciji z ASA pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili in so izbrani 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 antagonistami vitamina K (VKA) ni primerno in ki imajo majhno tveganje za krvavitve, 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 starejše osebe

Klopidogrel je treba jemati v enkratnem dnevnom odmerku 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) dnevno). Ker so

veliki odmerki ASA povezani s povečanim 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 treba dajati v enkratnem dnevnem odmerku 75 mg, zdravljenje pa je treba začeti s 300 mg začetnim odmerkom v kombinaciji z ASA ter z ali brez uporabe trombolitikov. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopidogrelom začeti brez začetnega odmerka. S kombiniranim zdravljenjem je treba začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristi zdravljenja s kombinacijo klopidrogela z ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z atrijsko fibrilacijo morajo klopidogrel prejemati v enkratnem odmerju 75 mg. ASA (75-100 mg dnevno) je potrebno 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 in naslednji odmerek ob običajnem času.
- Če je zamuda več kot 12 ur: bolnik naj naslednji odmerek vzame ob običajnem času in ne sme podvojiti odmerka.

Pediatrična populacija

Klopidogrela se pri otrocih ne sme uporabljati zaradi 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

Terapevtskih izkušenj pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, je malo (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, sojino olje, arašidovo olje ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.
- Huda okvara jeter.
- Aktivne patološke krvavitve, npr. peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

Zaradi tveganja za krvavitve in hematološke neželene učinke je treba med zdravljenjem v primeru kliničnih simptomov krvavitve takoj pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali narediti druge ustrezne preiskave (glejte poglavje 4.8).

Tako kot druga antiagregacijska zdravila je treba tudi klopidogrel uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo zaradi poškodbe, operacije ali drugih bolezenskih stanj tveganje močnejših krvavitev, ter pri bolnikih, zdravljenih z acetilsalicilno kislino, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno z zaviralci COX-2 ali s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina.

Bolnike je treba natančno spremljati glede znakov krvavitve, vključno z okultno krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali operacijah. Sočasna uporaba klopidogetela in peroralnih antikoagulantov ni priporočljiva, ker lahko poveča izrazitost krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Če ima bolnik predvideno elektivno operacijo in antiagregacijski učinek začasno ni zaželen, je treba klopidogetel ukiniti 7 dni pred operacijo. Pred načrtovanjem kakršnekoli operacije in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, morajo bolniki zdravniku ali zobozdravniku povedati, da jemljejo klopidogetel. Klopidogetel podaljša čas krvavitve in ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih s spremembami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolnikom je treba povedati, da je lahko čas, potreben za zaustavitev krvavitve, daljši kot ponavadi, ko jemljejo klopidogetel (sam ali v kombinaciji z ASA) in da morajo poročati svojemu zdravniku o kakšni koli neobičajni krvavitvi.

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Zelo redko so po uporabi klopidogetela poročali o trombotični trombocitopenični purpuri (TTP), včasih po kratki izpostavljenosti. Zanj sta značilni trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, ki ju spremljajo nevrološke spremembe, moteno delovanje ledvic ali povišana telesna temperatura. TTP je lahko smrtno nevarna in zahteva takojšnje zdravljenje, vključno s plazmaferezo.

Pridobljena hemofilija

Po uporabi klopidogetela je bila poročana pridobljena hemofilija. V primeru potrjenega izoliranega podaljšanja aktiviranega parcialnega trombotoplastinskega časa (aPTT) z ali brez krvavitev, je potrebno pomisliti na pridobljeno hemofilijo. Bolnike s potrjeno diagnozo pridobljene hemofilije morajo obravnavati in zdraviti zdravniki specialisti, zdravljenje s klopidogetelom pa je potrebno prekiniti.

Nedavna ishemična možganska kap

Zaradi pomanjkanja podatkov uporabe klopidogetela ne moremo priporočiti v prvih 7 dneh po akutni ishemični možganski kapi.

Citokrom P4502C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo s CYP2C19, pri uporabi priporočenih odmerkov klopidogetela nastane manj aktivnega presnovka klopidogetela, zato ima manjši učinek na delovanje trombocitov. Na voljo so testi za ugotavljanje bolnikovega genotipa encima CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

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

Navzkrižne reakcije med tienopiridini

Pri bolnikih je treba preveriti anamnezo preobčutljivosti na tienopiridine (kot so klopidogetel, tiklopidin, prasugrel), ker so poročali o navzkrižnih alergijah med tienopiridini (glejte poglavje 4.8). Tienopiridini lahko povzročijo blage do hude alergijske reakcije, kot so izpuščaji, angioedem ali hematološke navzkrižne reakcije, kot sta trombocitopenija in nevtropenija. Bolniki, pri katerih se je razvila alergijska reakcija in/ali hematološka reakcija na enega od tienopiridinov, imajo lahko povečano tveganje za nastanek enake ali druge reakcije na drugi tienopiridin. Svetuje se spremljanje znakov preobčutljivosti pri bolnikih z znano alergijo na tienopiridine.

Ledvična okvara

Terapevtskih izkušenj s klopidogetelom pri bolnikih z okvaro ledvic je malo. Zato je treba klopidogetel pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Izkušenj pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, je malo. Zato je treba klopidogetel v tej populaciji uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze, malabsorbicija glukoze/galaktoze
Zdravilo Klopido­grel Actavis vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbicijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Lecitin

Zdravilo Klopido­grel Actavis vsebuje le­citin (sojino olje). Tega zdravila ne smejo dobiti bolniki, preobčutljivi za arašide ali sojo.

Vsebnik za tablete vsebuje sušilo, ki se ga ne sme zaužiti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant: Sočasna uporaba klopido­grela in peroralnih antikoagulantov ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4). Čeprav uporaba 75 mg klopido­grela na dan ni spremenila farmakogenetike S-varfarina ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejeli terapijo z varfarinom, sočasna uporaba klopido­grela in varfarina povečuje možnost krvavitve zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

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

Acetilsalicilna kislina (ASA): acetilsalicilna kislina ni vplivala na s klopido­grelom dosežene inhibicije z ADP-jem sprožene agregacije trombocitov, vendar klopido­grel ojača učinek acetilsalicilne kisline na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Toda sočasna uporaba 500 mg acetilsalicilne kisline dvakrat na dan en dan ni bistveno podaljšala časa krvavitve, sprožene z jemanjem klopido­grela. Farmakodinamično medsebojno delovanje med klopido­grelom in acetilsalicilno kislino je možno in poveča tveganje krvavitev. Zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Vendar so klopido­grel in acetilsalicilno kislino uporabljali skupaj do enega leta (glejte poglavje 5.1).

Heparin: V klinični študiji pri zdravih preiskovancih klopido­grel ni zahteval prilagoditve odmerka heparina in ni spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni vplivala na zavrtje agregacije trombocitov, sprožene s klopido­grelom. Farmakodinamično medsebojno delovanje med klopido­grelom in heparinom je možno in poveča tveganje krvavitev. Zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost (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 incidenci, ugotovljeni med sočasno uporabo trombolitikov in heparina sočasno z acetilsalicilno kislino (glejte poglavje 4.8).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID): V klinični študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba klopido­grela in naproksena povečala okultno izgubo krvi iz prebavil. Vendar zaradi pomanjkanja študij o medsebojnem delovanju z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili trenutno ni jasno, ali je tveganje gastrointestinalnih krvavitev večje pri vseh nesteroidnih protivnetnih zdravilih. Zato je pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil (vključno z zaviralci COX-2) in klopido­grela potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI): ker SSRI vplivajo na aktivacijo trombocitov in povečajo tveganje za krvavitve, je pri sočasni uporabi SSRI in klopido­grela potrebna previdnost.

Druga sočasna zdravila:

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 in 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 (PPI):

Če sta bila klopido-grel in omeprazol v odmerku 80 mg uporabljena istočasno ali v presledku 12 ur, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku zmanjšala za 45% (polni odmerek) oziroma za 40% (vzdrževalni odmerek). Povprečno zavrtje agregacije trombocitov se je zmanjšalo za 39% (polnilni odmerek) oziroma 21% (vzdrževalni odmerek).

Pričakovati je mogoče, da ima podobno medsebojno delovanje s klopido-grelom tudi esomeprazol.

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

Manj izrazita zmanjšana izpostavljenost presnovkov je bila opažena pri pantoprazolu in 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 klopido-grel lahko uporablja skupaj s pantoprazolom.

Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₂ (razen cimetidina, ki je CYP2C19 inhibitor) ali antacid, ovirajo antitrombotično delovanje klopido-grela.

Druga zdravila:

Številne druge klinične študije so izvedli s klopido-grelom in drugimi sočasno uporabljanimi zdravili, da bi proučili potencial za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije. Med sočasno uporabo klopido-grela z atenololom, nifedipinom ali obema skupaj niso opazili klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Tudi sočasna uporaba fenobarbitala ali estrogena ni pomembno vplivala na farmakodinamično aktivnost klopido-grela.

Sočasna uporaba klopido-grela ni spremenila farmakokinetike digoksina ali teofilina. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopido-grela.

Podatki študije CAPRIE kažejo, da je mogoče fenitoin in tolbutamid, ki se presnavljata s CYP2C9, varno uporabljati hkrati s klopido-grelom.

Razen zgoraj omenjenih informacij o specifičnih interakcijah z zdravili študij o interakcijah klopido-grela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih pogosto uporabljajo bolniki z aterotrombotično boleznijo, niso izvedli. Vendar so bolniki, vključeni v klinična preskušanja s klopido-grelom, sočasno dobivali najrazličnejša zdravila, med drugim diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, kalcijeve antagoniste, učinkovine za zniževanje holesterola, koronarne vazodilatatorje, antidiabetike (tudi insulin), antiepileptike in antagoniste glikoproteina IIb/IIIa, ne da bi se pojavile klinično pomembne neželene interakcije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopido-grelu med nosečnostjo ni, zato je zaradi previdnosti bolje, da se klopido-grela med nosečnostjo 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 klopidogetrel izloča v materino mleko pri človeku. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogetrel izloča v mleko. Zaradi previdnosti naj ženska med zdravljenjem z zdravilom Klopidogetrel Actavis ne doji.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Varnost klopidogetrela 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 celoti je bil klopidogetrel v odmerku 75 mg na dan primerljiv s 325 mg acetilsalicilne kisline na dan v študiji CAPRIE, 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 ugotovljenih v kliničnih študijah, so bili neželeni učinki prijavljeni tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogostejši učinek tako v kliničnih študijah kot med uporabo po začetku trženja, med katero so se najpogosteje pojavile prvi mesec zdravljenja.

Celotna incidenca vseh krvavitav v študiji CAPRIE je bila 9,3 % med zdravljenjem bodisi s klopidogetrelom bodisi z acetilsalicilno kislino. Incidenca hudih primerov je bila pri klopidogetrelu podobna kot pri acetilsalicilni kislini.

V študiji CURE število velikih krvavitav s klopidogetrelom in acetilsalicilno kislino, v 7 dneh po koronarni premostitveni operaciji ni bilo povečano pri bolnikih, ki so zdravljenje prekinili več kot pet dni pred operacijo. Pri bolnikih, ki so zdravljenje še naprej dobivali v petih dneh pred premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % med sočasno uporabo klopidogetrela in acetilsalicilno kislino ter 6,3 % med sočasno uporabo placeba in acetilsalicilno kislino.

V študiji CLARITY se je število krvavitav povečalo v skupini s klopidogetrelom in acetilsalicilno kislino v primerjavi s skupino s placebom in acetilsalicilno kislino. Število velikih krvavitav je bilo med primerjanima skupinama enako. To je veljalo tudi za podskupine bolnikov po izhodiščnih značilnostih ter po vrsti fibrinolitičnega ali heparinskega zdravljenja.

V študiji COMMIT je bil skupni delež večjih nemožganskih krvavitav ali možganskih krvavitav majhen in podoben v obeh skupinah.

V študiji ACTIVE-A je bil delež večjih krvavitav v skupini s klopidogetrelom in acetilsalicilno kislino večji kot v skupini s placebom in acetilsalicilno kislino (6,7% v primerjavi s 4,3%). Večje krvavitve so bile v obeh skupinah večinoma ekstrakranialne (5,3% v skupini s klopidogetrelom in ACA, 3,5% v skupini s placebom in ACA), predvsem iz gastrointestinalnega trakta (3,5% v primerjavi z 1,8%). V skupini s klopidogetrelom in ASA je bilo več intrakranialnih krvavitav kot v skupini s placebom in ACA (1,4% v primerjavi z 0,8%). Med skupinama ni bilo statistično značilne razlike v deležih krvavitav s smrtnim izidom (1,1% klopidogetrel in ACA in 0,7% pri skupini s placebom in ACA) in hemoragičnomožgansko kapjo (0,8% v primerjavi z 0,6%).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah ali poročani spontano, so prikazani v spodnji preglednici. 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 ($< 1/10.000$);

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, pridobljena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost med tienopiridini (kot sta tiklopidin, prasugrel) (glejte poglavje 4.4)*
Psihiatrične motnje				halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		motnje okušanja
Očesne bolezni		krvavitev v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica	
Žilne bolezni	hematom			resna krvavitev, krvavitev iz operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa			krvavitev v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitev, bronhospazem, intersticijski

				pnevmonitis, eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	gastrointestinalna krvavitev, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	retroperitonealna krvavitev	gastrointestinalna in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulcerativnim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	podplutba	izpuščaj, srbenje, krvavitev v koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, sindrom preobčutljivosti na zdravilo, kožni izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS), eritematozen ali ekfoliativen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lichen planus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgiya
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave	krvavitev na			povišana telesna

in spremembe na mestu aplikacije	mestu vboda			temperatura
Preiskave		podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

* Informacije, povezane s klopidogetrelom s pogostnostjo »neznana«.

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 zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje klopidogetrela lahko podaljša čas krvavitve in tako povzroči krvavitvene zaplete. Če se pojavijo krvavitve, je treba uvesti ustrezno zdravljenje. Antidota farmakološkemu delovanju klopidogetrela ni. Če je potrebna takojšnja korekcija podaljšanege časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje reverzno 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 zavre vezavo adenzin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z ADP. Tako 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, ne le 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 so od prvega dne pomembno zavrtli z ADP izzvano agregacijo trombocitov. Učinek se je progresivno povečeval in je dosegel ravnovesje med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bilo povprečno zavrtje 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 ovrednotili v 5 dvojno slepih študijah, ki so zajele več kot 88.000 bolnikov: v študiji CAPRIE, ki je primerjala klopidogetrel in acetilsalicilno kislino, in v študijah CURE, CLARITY, COMMIT in ACTIVE-A, ki so primerjale klopidogetrel s placebom; oba pa so bolniki dobivali v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in drugo standardno terapijo.

Nedaven miokardni infarkt (MI), nedavna možganska kap ali razvita bolezen perifernih arterij

Študija CAPRIE je zajela 19.185 bolnikov z aterotrombozo, ki se je pokazala kot nedaven miokardni infarkt (< 35 dni), nedavna ishemična možganska kap (od 7 dni do 6 mesecev) ali razvita bolezen perifernih arterij. Bolnike so randomizirali na klopidogetrel 75 mg/dan ali acetilsalicilno kislino 325 mg/dan in so jih spremljali od 1 do 3 leta. V podskupini z miokardnim infarktom je večina bolnikov prvih nekaj dni po akutnem miokardnem infarktu dobivala acetilsalicilno kislino.

Klopidogetrel je v primerjavi z acetilsalicilno kislino značilno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (kombinirane končne točke miokardnega infarkta, ishemične možganske kapi in žilne smrti). V analizi z-namenom-zdravljenja so opazili 939 dogodkov v skupini, ki je dobivala klopidogetrel, in 1.020 dogodkov v skupini, ki je dobivala acetilsalicilno kislino (zmanjšanje relativnega tveganja (RRR) 8,7 %, [95 % IZ: 0,2 do 16,4], $p = 0,045$). To ustreza preprečitvi 10 [IZ: 0 do 20] primerov novega ishemičnega dogodka na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti. Analiza celotne umrljivosti kot sekundarne končne točke ni pokazala značilne razlike med klopidogetrelom (5,8 %) in acetilsalicilno kislino (6,0 %).

Analiza podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična možganska kap, bolezen perifernih arterij) je pokazala največjo korist (ki je dosegla statistično značilnost s $p = 0,003$) pri bolnikih, vključenih zaradi bolezni perifernih arterij (zlasti tistih, ki so imeli tudi miokardni infarkt v anamnezi) (RRR = 23,7 %, IZ: 8,9 do 36,2), in manjšo (ne statistično značilno različno od acetilsalicilne kisline) pri bolnikih z možgansko kapjo (RRR = 7,3 %, IZ: -5,7 do 18,7). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v preskušanje zgolj zaradi nedavnega miokardnega infarkta, je bil klopidogetrel številsko slabši, vendar statistično ne značilno drugačen od acetilsalicilne kisline (RRR = -4,0 %, IZ: -22,5 do 11,7). Poleg tega je analiza podskupin po starosti pokazala, da je bila korist klopidogetrela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjša kot pri bolnikih, starih ≤ 75 let.

Ker moč preskušanja CAPRIE ni bila izbrana za oceno učinkovitosti po posameznih podskupinah, ni jasno, ali so razlike v zmanjšanju relativnega tveganja po opredeljujočih boleznih dejanske ali naključne.

Akutni koronarni sindrom

Študija CURE je vključevala 12.562 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina pektoris ali miokardni infarkt brez Q zobca) do 24 ur po zadnji epizodi bolečine v prsih ali simptomih, združljivih z ishemijo. Bolniki so morali imeti bodisi spremembe elektrokardiograma (EKG), združljive z novo ishemijo, ali povišano vrednost srčnih encimov ali troponin I ali T na najmanj dvakratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela klopidogetrel (začetni odmerek 300 mg, nato 75 mg/dan, $n=6.259$) ali skupino, ki je prejela placebo ($n=6.303$), oboje dano 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 krvavitev 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 % v 0. – 1. mesecu (IZ: 8,6, 33,4), 32 % v 1. – 3. mesecu (IZ: 12,8, 46,4), 4 % v 3. – 6. mesecu (IZ: -26,9, 26,7), 6 % v 6. – 9. mesecu (IZ: -

33,5, 34,3) in 14 % v 9. – 12 mesecu (IZ: -31,6, 44,2) 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 inhibitorji glikoproteinov IIb/IIIa (zmanjšanje RT =18,2 %; IZ: 6,5 %, 28,3 %).

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (SŽ 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 pokazala 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 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, starost, spol, itd), so skladni z rezultati primarne analize.

Zlasti v *post-hoc* analizi 2.172 bolnikov (17 % celotne populacije CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), so podatki primerjave klopidogetrela s placebom pokazal 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, 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 začetni 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) in fibrinolitičnim sredstvom in po potrebi s 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 pojavnosti zaradi infarkta zamašenih arterij. Ta koristni učinek se je pojavljal v vseh podskupinah, ki so bile predhodno opredeljene 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 in 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 starosti ≥ 60 let (26 % ≥ 70 let) in 54,5 % bolnikov, ki so dobivali fibrinolitike.

Klopidogrel 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 njega, opažen pa je bil že po 24 urah.

Atrijska fibrilacija

Študiji ACTIVE-W in ACTIVE-A, ločeni preizkušnji 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 terapijo z antagonistom vitamina K (VKA) (kot je verfarin). Študija ACTIVE-A je vključila bolnike, ki niso mogli prejemati terapije z VKA, ker zanj niso bili ustrezni ali ga niso želeli prejemati.

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

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

V program ACTIVE so bili naključno izbrani bolniki, ki so imeli dokumentirano AF, tj. bodisi permanentno AF ali vsaj 2 epizodi intermitentne AF v zadnjih 6 mesecih in 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 $<45\%$; ali dokumentirano bolezen perifernih žil. Povprečna ocena CHADS₂ je bila 2,0 (razpon 0-6).

Glavna merila za ne vključitev bolnikov so bila potrjena peptična ulkusna bolezen v preteklih 6 mesecih, predhodna intercerebralna krvavitev, signifikantna trombocitopenija (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$); potreba po klopidogrelu ali peroralnih antikoagulantih (OAC); 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 za krvavitve; pri 26% bolnikov je zdravnikova odločitev temeljila na bolnikovi nepripravljenosti za jemanje VKA.

V populaciji bolnikov je bilo vključenih 41,8% žensk. Povprečna starost je bila 71 let, 41,6% bolnikov je bilo starih ≥ 75 let. V celoti je 23% 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 žilna smrt) je dosegalo v skupini s klopidogrelom + 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 zaradi velikega zmanjšanja incidence možganske kapi. Možganska kap se je pojavila pri 296 (7,8 %) bolnikih, ki so prejeli klopidogrel + 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 klopidogrel pri zaporednih odmerkih 0,01, 0,1 in 0,2 mg/kg pri novorojenčkih in dojenčkih ter 0,15 mg/kg samo pri novorojenčkih. Pri odmerku 0,2 mg/kg je bil povprečni

odstotek zavrtja 49,3 % (z 5 μ M-ADP sprožena agregacija trombocitov), kar je bilo primerljivo z odraslimi, ki so jemali 75 mg klopidozola/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, ublaženo s sistemsko-pulmonarnim arterijskim šantom, ki so prejeli klopidozol 0,2 mg/kg (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 statistično pomembnih razlik glede sestavljenega primarnega opazovanega dogodka smrti, tromboze zaradi šanta ali posega, povezanega s srcem, (89 [19,1 %] za skupino s klopidozola in 90 [20,5 %] za skupino s placebo) (glejte poglavje 4.2). Najpogostejši poročani neželeni dogodek v skupini s klopidozola in skupini s placebo je bila krvavitev, med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik glede stopnje krvavitve. Pri dolgoročnem spremljanju varnosti je 26 bolnikov, ki so imeli šant še pri enem letu starosti, prejelo klopidozol do starosti 18 mesecev. Pri tem niso opazili nobenih novih varnostnih zadržkov.

Preizkušnji CLARINET in PICOLO sta bili izvedeni s konstituirano raztopino klopidozola. Pri študiji relativne biološke razpoložljivosti pri odraslih s konstituirano raztopino klopidozola prišlo do podobnega obsega in nekoliko hitrejše absorpcije glavnega (neaktivnega) presnoveka v obtoku v primerjavi z odobreno tableto.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidozol hitro absorbira. Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopidozola v plazmi (ki je bila po enem 75-mg peroralnem odmerku približno 2,2–2,5 ng/ml) se je pojavila približno 45 minut po odmerjanju. Na podlagi izločanja presnovkov klopidozola v urin je absorpcija klopidozola vsaj 50-odstotna.

Porazdelitev

Klopidozol in njegov glavni (neaktivni) presnovek v obtoku se *in vitro* reverzibilno vežeta na človeške beljakovine v plazmi (klopidozol 98 %, presnovek 94 %). *In vitro* pri tej vezavi v širokem razponu koncentracij ne pride do nasičenja.

Biotransformacija

Klopidozol se v jetrih izdatno presnovi. Klopidozol se *in vitro* in *in vivo* presnovi po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami in povzroči hidrolizo v neaktiven karboksilnooksilinski derivat (85 % presnovkov v obtoku), druga pa z več encimi citokroma P450. Klopidozol se najprej presnovi v 2-oksoklopidozol, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnoveka 2-oksoklopidozola povzroči nastanek aktivnega presnoveka, ki je tiolski derivat klopidozola. *In vitro* poteka ta presnovna pot s CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. Aktivni tiolski presnovek, izoliran *in vitro*, se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavira agregacijo trombocitov.

C_{max} aktivnega presnoveka je dvakrat večja po enem polnilnem odmerku 300 mg kot po štirih dneh vzdrževalnega odmerka 75 mg. C_{max} je dosežena približno 30 do 60 minut po odmerjanju.

Izločanje

Po peroralnem odmerku s ^{14}C označenega klopidozola pri človeku se ga je v 120 urah po uporabi približno 50 % izločilo v urin in približno 46 % v blatu. Razpolovni čas klopidozola po enem peroralnem odmerku 75 mg je približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega (neaktivnega) presnoveka v obtoku je bil 8 ur tako po posamičnem kot po večkratnem odmerjanju.

Farmakogenetika

CYP2C19 je vključen v nastajanje aktivnega presnoveka in v nastajanje vmesnega presnoveka, 2-oksoklopidozola. Farmakokinetika aktivnega presnoveka klopidozola in njegovo antitrombocitno delovanje, merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19.

Alel CYP2C19*1 ustreza polno funkcionalnemu presnavljanju, medtem ko alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 nista funkcionalna. Alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 predstavljata večino alelov z zmanjšanim delovanjem pri belcih (85%) in pri Azijcih (99 %<9), pri katerih presnavljanje poteka v majhnem obsegu. Drugim aleli, povezani z neobstoječim ali zmanjšanim presnavljanjem, so redkejši in vključujejo CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8. Pri bolniku, ki slabo presnavlja, sta prisotna dva alela z izgubo funkcije, kot je navedeno zgoraj. Objavljene pogostnosti za genotipe s slabim presnavljanjem s CYP2C19 znašajo približno 2% pri pripadnikih bele rase, 4% pri pripadnikih črne rase in 14% pri Kitajcih. Na voljo so testi za določitev bolnikovega genotipa CYP2C19.

Opravljen je bil navzkrižna študija 40 zdravih preiskovalcev, po 10 iz štirih skupin metabolizatorjev s CYP2C19 (ultra hitri, dobri, srednji, slabi). Študija je ocenila farmakokinetiko in antiagregacijski odziv po odmerku 300 mg in v nadaljevanju 75 mg/dan ter 600 mg in v nadaljevanju 150 mg/dan, vsaka terapija je skupno trajala 5 dni (stanje ravnovesja). Med ultra hitrimi, dobrimi in srednjimi metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti aktivnemu presnovku in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku zmanjšala za 63 do 71% glede na dobre metabolizatorje. Po odmerjanju 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih, znižal: povprečno IPA (5 µM ADP) je bilo 24% (24 ur) in 37% (5. dan) v primerjavi z IPA 39% (24 ur) in 58% (5. dan) pri dobrih metabolizatorjih in 37% (24 ur) in 60% (5. dan) pri srednjih metabolizatorjih. Po prejetju 600 mg/150 mg odmerka, je bila pri slabih metabolizatorjih večja izpostavljenost aktivnemu presnovku, kot po odmerku 300 mg/75 mg. Hkrati je bil IPA 32% (24 ur) in 61% (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg in je bilo primerljivo ostalim CYP2C19 skupinam po odmerku 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerna shema za to populacijo bolnikov v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

V skladu z zgornjimi rezultati je meta analiza, ki je zajela 6 študij s 335 bolniki, zdravljenimi s klopidogetrom v stanju ravnovesja, pokazala, da se je v primerjavi z dobrimi metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku zmanjšala za 28% za osebe s srednjim presnavljanjem in 72% za osebe s slabim presnavljanjem, zavrtje agregacije trombocitov (5 µM ADP) pa se je zmanjšalo za razliko v IPA 5,9 % in 21,4 % v primerjavi z dobrimi metabolizatorji.

Vpliv genotipa CYP2C19 na klinične izide pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrom ni bil ocenjen s predvidenim, randomiziranim kliničnim preskušanjem. 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), kot 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 slabia metabolizatorji, večji delež srčno-žilnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali tromboze na žilni opornici kot močni metabolizatorji.

V študiji CHARISMA in eni kohortnih študij (Simon) je bila povečan pojavnost dogodkov opažena le pri slabih metabolizatorjih v primerjavi z dobrimi metabolizatorji.

V študijah CURE, CLARITY, ACTIVE-A in eni od kohortnih študij (Trenk) ni bilo opažene večje pojavnosti dogodkov glede na status presnavljanja.

Nobena od teh raziskav ni bila dovolj velika, da bi zaznala razlike rezultatov slabih metabolizatorjev.

Posebne populacije

Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogetra v teh posebnih populacijah ni znana.

Okvara ledvic

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogetra na dan pri preiskovancih s hudo boleznijo ledvic (očistek kreatinina od 5 do 15 ml/min), je bilo zavrtje agregacije trombocitov, izzvane z ADP, manjše (25 %) kot pri

zdravih preiskovancih. Toda podaljšanje časa krvavitve je bilo podobno kot pri zdravih preiskovancih, ki so dobivali 75 mg klopidogrela na dan. Poleg tega so ga vsi bolniki klinično dobro prenašali.

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bilo zavrtje agregacije trombocitov, izzvane z ADP, po 10-dnevnem večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogrela na dan 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 in etnično pripadnost (glejte Farmakogenetika). Za azijske populacije je v literaturi le malo podatkov, ki bi omogočili 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 najpogosteje opaženi učinki jetrne spremembe. Pojavile so se v 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 klopidogrel v terapevtskem odmerku, niso opazili učinka na 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 v odmerkih do 77 mg/kg na dan 78 tednov pri miših in 104 tedne pri podganah (kar predstavlja najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri človeku ob prejemanju kliničnega odmerka 75 mg/dan).

Klopidogrel so preizkusili v vrsti študij genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo*; genotoksičnih učinkov niso ugotovili.

Ugotovili so, da klopidogrel ne vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in ni teratogen ne za podgane ne za kunce. Klopidogrel, uporabljen pri doječih podganah, je rahlo upočasnil razvoj mladičev. Specifične farmakokinetične študije z radioaktivno označenim klopidogrelom so pokazale, da se matična spojina ali njeni presnovki izločajo v mleko. Zaradi tega ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (slabši okus).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

brezvodna laktoza
mikrokristalna celuloza
krospovidon tip 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

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC-aluminija: 1 leto.

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija in vsebniki za tablete: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC-aluminija: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija in vsebniki za tablete: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC-aluminija ali aluminija/aluminija. Vsebniki za tablete (HDPE), zaprti z zaskočno zaporko (LDPE), ki ima obroček za zaščito in sušilo (silicijev dioksid).

Velikosti pakiranj:

Pretisni omoti: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 in 100 tablet.

Vsebniki za tablete: 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandija

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

H/10/00846/001-023

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08.09.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 12.05.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.10.2014