

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Agrelex 75 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogreljevega hidrogensulfata. Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 2,34 mg laktoza monohidrata in 2,0 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Agrelex 75 mg filmsko obložene tablete so rožnate barve, okrogle, bikonveksne.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Klopidogrel je indiciran pri odraslih za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri:

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

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, z ali brez hrane.

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina pectoris ali miokardni infarkt brez Q zobca): zdravljenje je treba začeti z enkratnim udarnim 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 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 treba dajati v enkratnem dnevnem odmerku 75 mg, zdravljenje pa je treba 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 treba začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristi zdravljenja s kombinacijo klopido­grela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).
- Farmakogenetika  
Status slabega presnavljalca s CYP2C19 je povezan z manjšim odzivom na klopido­grel. Optimalna shema odmerjanja za slabe presnavljalce še ni določena (glejte poglavje 5.2).
- Pediatrična populacija  
Varnost in učinkovitost klopido­grela pri otrocih in mladostnikih še nista dokazani.
- Okvara ledvic  
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4).
- Okvara jeter  
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmernim jetrnim obolenjem, ki imajo morda hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

#### 4.3 Kontraindikacije

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

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi tveganja za krvavitve in hematoloških neželenih učinkov moramo takoj pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali drugih ustreznih preiskav, čim se v času zdravljenja pojavijo klinični simptomi, ki nakazujejo krvavitve (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih antitrombotičnih zdravilih moramo klopido­grel uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za povečano krvavitve 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. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno z okultno krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopido­grela s peroralnimi antikoagulantami se ne priporoča, ker lahko poveča jakost krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Če ima bolnik predviden dan za kirurški poseg in antitrombotični učinek začasno ni zaželen, moramo klopido­grel ukiniti 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo zdravnika in zobozdravnika obvestiti, da jemljejo klopido­grel, preden določijo termin za kakršen koli kirurški poseg in preden začnejo jemati katerokoli novo zdravilo. Klopido­grel podaljša čas krvavitve in se mora uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolnikom je treba povedati, da je ob jemanju klopido­grela (samega ali v kombinaciji z ASA) čas, potreben za zaustavitev krvavitve, lahko daljši kot ponavadi, in da morajo poročati svojemu zdravniku o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (mesto ali trajanje).

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) so po uporabi klopido­grela poročali zelo redko, včasih po kratkotrajni izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, povezana bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjo v delovanju ledvic ali povišano

telesno temperaturo. TTP je potencialno smrtno stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

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

Farmakogenetika: Podatki iz literature kažejo, da imajo bolniki z genetsko zmanjšano funkcijo CYP2C19 manjšo sistemsko izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidozrela in manjše antitrombotične odzive; delež kardiovaskularnih dogodkov po miokardnem infarktu je pri teh bolnikih na splošno večji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

Klopidozrel se v aktivni presnovek deloma presnovi s CYP2C19, zato je mogoče pričakovati, da uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka klopidozrela in tako zmanjša njegovo klinično učinkovitost. Sočasno naj ne bi uporabljali zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2). Izsledki o zaviranju CYP2C19 se v skupini zaviralcev protonske črpalke sicer razlikujejo, vendar klinične študije kažejo na medsebojno delovanje med klopidozrelom in morda vsemi učinkovinami te skupine. Zato naj bi se sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke izognili, razen če ni nujno potrebna. Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. zaviralci H<sub>2</sub> ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidozrela.

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

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

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

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

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

**Peroralni antikoagulant:** sočasna uporaba klopidozrela in peroralnih antikoagulantov ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4).

**Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa:** klopidozrel je treba uporabljati previdno pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj, kadar sočasno prejemajo zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

**Acetilsalicilna kislina (ASA):** ASA ni spremenila s klopidozrelom dosežene inhibicije z ADP-jem sprožene agregacije trombocitov, toda klopidozrel okrepi učinek ASA na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vseeno sočasna uporaba 500 mg ASA dvakrat dnevno en dan ni pomembno povečala podaljšanja časa krvavitve, sprožene z jemanjem klopidozrela. Farmakodinamična interakcija med klopidozrelom in acetilsalicilno kislino je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitev. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4). Vseeno so klopidozrel in ASA sočasno uporabljali do eno leto dolgo (glejte poglavje 5.1).

**Heparin:** v klinični študiji, izvedeni na zdravih osebah, klopidozrel ni zahteval spremembe odmerka

heparina ali spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega učinka na inhibicijo agregacije trombocitov, sproženo 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 krvavitvev 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 na zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba klopidogrela in naproksena povečala okultno izgubo krvi iz prebavil. Vendar pa zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi NSAIDs danes ni jasno, ali povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve obstaja pri vseh NSAIDs. Zaradi tega moramo NSAIDs, vključno s COX2 inhibitorji, in klopidogrel sočasno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

#### **Drugo sočasno zdravljenje:**

Klopidogrel se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopidogrela in tako zmanjšajo njegovo klinično učinkovitost. Sočasno naj ne bi uporabljali zdravil, ki zavirajo 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:*

Izsledki o zaviranju CYP2C19 se v skupini zaviralcev protonske črpalke sicer razlikujejo, vendar klinične študije kažejo na medsebojno delovanje med klopidogrelom in morda vsemi učinkovinami te skupine. Zato naj bi se sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke izognili, razen če ni nujno potrebna. Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidogrela.

Da bi proučili možnosti za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije, so izvedli številne druge klinične študije s klopidogrelom in drugimi sočasno danimi zdravili. Pri sočasni uporabi klopidogrela z atenololom, nifedipinom, ali z obema - atenololom in nifedipinom - niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Poleg tega na farmakodinamično aktivnost klopidogrela ni pomembno vplivala sočasna uporaba fenobarbitala, cimetidina ali estrogena.

Farmakokinetika digoksina ali teofilina ob sočasni uporabi klopidogrela ni bila spremenjena. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogrela.

Podatki iz študij s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da lahko karboksilni kislinski metabolit klopidogrela zavira aktivnost citokroma P<sub>450</sub> 2C9. To lahko potencialno vodi do povečanja plazemskih koncentracij zdravil kot so fenitoin in tolbutamid ter NSAIDs, ki se presnavljajo s citokromom P<sub>450</sub> 2C9. Podatki iz študije CAPRIE kažejo, da se lahko fenitoin in tolbutamid sočasno s klopidogrelom varno uporabljata.

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah klopidogrela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterosklerotično boleznijo pogosto uporabljajo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preskušanje klopidogrela, sočasno prejeli različna zdravila, vključno z diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI), kalcijevimi antagonisti, učinkovinami

za zniževanje holesterola, koronarnimi vazodilatatorji, antidiabetiki (vključno z insulinom), antiepileptičnimi učinkovinami in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, pri čemer ni dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah.

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

- **Nosečnost**

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

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

- **Dojenje**

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

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

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

#### **4.8 Neželeni učinki**

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

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

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

V študiji CURE je bil delež dogodkov z velikimi krvavitvami pri kombinaciji klopidogrela z ASA odvisen od odmerka ASA (< 100 mg: 2,6 %; 100-200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %), kakor tudi delež velikih krvavitev za placebo v kombinaciji z ASA (< 100 mg: 2,0 %; 100-200 mg: 2,3 %; > 200 mg: 4,0 %). Tveganje za krvavitev (življenje ogrožajoče, velike, manjše, druge) se je zmanjševalo med preskušanjem: 0-1 mesec (klopidogrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 meseci (klopidogrel: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3-6 mesecev (klopidogrel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 mesecev (klopidogrel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9-12 mesecev (klopidogrel: 1,9 %; placebo: 1,0 %). Število velikih 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 (4,4 % klopidogrel v kombinaciji z ASA proti 5,3 % placebo v kombinaciji z ASA). Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju do 5 dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogrel v kombinaciji z ASA in 6,3 % za placebo v kombinaciji z ASA.

V študiji CLARITY je v skupini s klopidogrelom v kombinaciji z ASA prišlo do splošnega povečanja krvavitev (17,4 %) v primerjavi s skupino s placebom v kombinaciji z ASA (12,9 %). Incidenca večjih

krvavitev je bila v obeh skupinah podobna (1,3 % v skupini s klopidogetrelom v kombinaciji z ASA ter 1,1 % v skupini s placebom v kombinaciji z ASA). To je veljalo za vse podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodišnimi 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 (0,6 % v skupini s klopidogetrelom v kombinaciji z ASA ter 0,5 % v skupini s placebom v kombinaciji z ASA).

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah ali poročani spontano, so naštetni v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena upoštevaje naslednji dogovor: pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

Bolezni prebavil	krvavitev v prebavila, driska, bolečina v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	retroperitonealna krvavitev	krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalne preiskave jetrnega delovanja
Bolezni kože in podkožja	podplutbe	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, eritematozni izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletna krvavitev (hemartroza), artritis, artralgijska, mialgija
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	krvavitve na mestu vboda			povišana telesna temperatura
Preiskave		podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

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

Antidot farmakološkemu delovanju klopidozola ni znan. Če je potrebno takojšnje korigiranje podaljšane časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje nasprotno učinku klopidozola.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Klopidozol je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi



CYP450 morajo presnoviti klopidogrel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogrela selektivno zavira vezavo adenozin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y<sub>12</sub> in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z ADP, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani vso njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7–10 dni) in normalno delovanje trombocitov se obnovi s hitrostjo, ki je v skladu s 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.

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

Varnost in učinkovitost klopidogrela so vrednotili v 4 dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 80.000 bolnikov: študija CAPRIE je obsegala primerjavo klopidogrela in ASA, v študijah CURE, CLARITY in COMMIT pa so primerjali klopidogrel s placebom; oboje pa so bolniki dobivali v kombinaciji z ASA in drugo standardno terapijo.

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

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

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

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična kap in periferna arterijska bolezen/PAD/) je videti najmočnejšo korist (doseganje statistične značilnosti pri p=0,003) pri bolnikih, vključenih zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so doživeli tudi miokardni infarkt) (zmanjšanje RT=23,7 %; IZ: 8,9 do 36,2), in šibkejšo (ni bila pomembno različna od ASA) pri bolnikih s kapjo (zmanjšanje RT=7,3 %; IZ: -5,7 do 18,7 [p=0,258]). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v preskušanje samo na podlagi nedavnega miokardnega infarkta, je bil rezultat za klopidogrel numerično sicer slabši, 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 klopidogrela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih starih 75 let ali manj.

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

## 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, skladnih 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 normalnega. 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 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 [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 (srčno-žilna smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini zdravljeni s klopidogetrelom in 1.187 (18,8 %) v skupini s placebom, to je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 % -21 %, p=0,0005) za skupino, zdravljeno s klopidogetrelom. Ta korist 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 pectoris niso opazili.

Rezultati, pridobljeni pri populacijah z različnimi karakteristikami (npr. nestabilna angina pectoris, MI brez Q zobca, visoka do nizka raven tveganja, diabetes, potreba po revaskularizaciji, starost, spol, itd), so skladni z rezultati primarne analize.

Zlasti *post-hoc* analiza podatkov 2172 bolnikov (17 % celotne populacije CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), je ob klopidogetrelu v primerjavi s placebom pokazala značilno, 26,2 % zmanjšanje RT za sestavljen primarni opazovani dogodek (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, antagonistami 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 klopidogetela vrednoteni v dveh randomiziranih, s placebom kontroliranih, dvojno slepih študijah, CLARITY in COMMIT.

V študijo CLARITY je bilo vključenih 3491 bolnikov v 12 urah po nastopu akutnega miokardnega infarkta z elevacijo ST spojnice, ki so bili predvideni za trombolitično terapijo. Bolniki so dobivali klopidogetel (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 udarni odmerek, nato 75 mg do 162 mg na dan) in fibrinolitичnim 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 klopidogetelom in 21,7 % bolnikov v skupini s placebom, kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 6,7 % in 36 % zmanjšanje verjetnosti v prid klopidogetela (95% IZ od 24 % do 47 %;  $p < 0,001$ ) v glavnem zaradi zmanjšanja pojavnosti zaradi infarkta zamašenih arterij. Ta koristen 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 klopidogetel (75 mg na dan, n=22.961) ali placebo (n=22.891) v kombinaciji z ASA (162 mg na dan). Sestavljeni opazovani dogodki so bili smrt zaradi kateregakoli vzroka ali prvi pojav ponovnega infarkta, kapi ali smrt. Populacijo bolnikov je sestavljalo 27,8 % žensk, 58,4 % bolnikov starost  $\geq 60$  let (26 %  $\geq 70$  let) in 54,5 % bolnikov, ki so dobivali fibrinolitike.

Klopidogetel 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.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija*

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

### *Distribucija*

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

### *Presnova*

Klopidogrel se v jetrih izdatno presnovi. Klopidogrel se *in vitro* in *in vivo* presnovi po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami in povzroči hidrolizo v neaktiven karboksilnookislinski 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. *In vitro* poteka ta presnovna pot s CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

#### Eliminacija

Po peroralnem odmerku s <sup>14</sup>C-označenega klopidogrela pri človeku se ga je v 120 urnem intervalu 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) krožečega metabolita je po enkratnem in po večkratnem dajanju znašal 8 ur.

#### Farmakogenetika

Klopidogrel aktivira več polimorfni encimov CYP450. CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogrela in njegovo antitrombocitno delovanje, merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19. Alel CYP2C19\*1 ustreza polno funkcionalni presnovi, medtem ko alela CYP2C19\*2 in CYP2C19\*3 ustrezata zmanjšani presnovi. Na račun alelov CYP2C19\*2 in CYP2C19\*3 gre 85 % alelov z zmanjšanim delovanjem pri belcih in 99 % pri Azijcih. Med drugimi aleli, povezanimi z zmanjšano presnovo, so CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 in \*8, ki pa so v splošni populaciji redkejši. Objavljene pogostnosti pogostih fenotipov in genotipov CYP2C19 so navedene v spodnji preglednici.

### Pogostnost fenotipov in genotipov CYP2C19

Pogostnost (%)

	Belci (n=1356)	Črnci (n=966)	Kitajci (n=573)
Obsežna presnova: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Srednja presnova: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Slaba presnova: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3	2	4	14

Doslej so vpliv genotipa CYP2C19 na farmakokinetiko aktivnega presnovka klopidogrela ocenili pri 227 preiskovancih v 7 opisanih študijah. Zmanjšana presnova s CYP2C19 pri srednjih in slabih presnavljalcih je po 300- ali 600-mg polnilnem odmerku in 75-mg vzdrževalnem odmerku zmanjšala C<sub>max</sub> in AUC aktivnega presnovka za 30 do 50 %. Manjša izpostavljenost aktivnemu presnovku povzroči manjše zavrtje trombocitov ali večjo rezidualno reaktivnost trombocitov. Doslej so zmanjšane antitrombocitne odzive na klopidogrel opisali pri srednjih in slabih presnavljalcih v 21 opisanih študijah, ki so zajele 4520 bolnikov. Relativna razlika antitrombocitnega odziva med genotipskima skupinama se med študijami razlikuje glede na metodo, uporabljeno za oceno odziva, a je praviloma večja od 30 %.

Povezavo med genotipom CYP2C19 in izidom zdravljenja s klopidogrelom so ocenili v 2 *post hoc* analizah kliničnih preskušanj (podštudiji CLARITY [n = 465] in TRITON-TIMI 38 [n = 1.477]) ter 5 kohortnih študijah (celotni n = 6.489). V CLARITY in eni od kohortnih študij (n = 765; Trenk) se

deleži kardiovaskularnih dogodkov po genotipu niso bistveno razlikovali. V TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (n = 3.516; Collet, Sibbing, Giusti) so imeli bolniki s statusom nezadostnega presnavljalca (srednji in slabi presnavljalci skupaj) večji delež kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali tromboze na opornici kot močni metabolizatorji. V peti kohortni študiji (n = 2.208; Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri slabih presnavljalcih.

Farmakogenetsko testiranje lahko odkrije genotipe, povezane z variabilnostjo aktivnosti CYP2C19.

Mogoče je, da obstajajo tudi genetske različice drugih encimov CYP450, ki vplivajo na zmožnost tvorbe aktivnega presnovka klopidogetela.

#### Posebne skupine bolnikov

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

##### *Okvara ledvic*

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

##### *Okvara jeter*

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

##### *Rasa*

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

Pri dajanju klopidogetela 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 prejetanju kliničnega odmerka 75 mg/dan) ni bilo dokazov o kancerogenem učinku.

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

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

ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (slabši okus).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro:*

manitol (E421)

predgelirani koruzni škrob

mikrokristalna celuloza z dodatkom brezvodnega koloidnega silicijevega dioksida

hidrogenirano ricinusovo olje

delno substituirana hidroksipropilceluloza

*Obloga:*

laktoza monohidrat

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

triacetin

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

črni 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.

Ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

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

PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omoti ali pretisni omoti iz aluminija v škatlah s po 14, 28 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

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

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

Galex d.d.

Tišinska ulica 29g, 9000 Murska Sobota

Slovenija

**8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

škafła s 14 filmsko obloženiimi tableti (1 x 14 tablet v pretisnem omotu): 5363-I-1401/09  
škafła z 28 filmsko obloženiimi tableti (2 x 14 tablet v pretisnem omotu): 5363-I-1402/09

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

21.09.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9.1.2010