

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pontius 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Okrogle, filmsko obložene tablete roza barve, z vtisnjeno oznako $\frac{'SZ'}{75}$ na eni strani, na drugi strani pa so gladke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sekundarno preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov

Klopidogetel je indiciran pri:

- Odraslih 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.
- Odraslih bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:
 - akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina 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, za katere zdravljenje z antagonisti vitamina K (VKA) ni primerno in ki imajo majhno tveganje za krvavitev, je klopidogetel 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 starejši bolniki

Klopidogetel je treba dajati v enkratnem dnevnem 75 mg odmerku.

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:

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

Bolniki z atrijsko fibrilacijo morajo klopidozel dobivati v enem dnevnem odmerku 75 mg. ASA (75 –100 mg na dan) je treba uvesti in nadaljevati v kombinaciji s klopidozalom (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
Klopidozela se ne sme uporabljati pri otrocih 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

Kadarkoli se v času zdravljenja pojavijo klinični simptomi, ki nakazujejo krvavitev, je treba zaradi nevarnosti, da pride do krvavitve in hematoloških neželenih učinkov, takoj pretehtati potrebo po določitvi števila krvnih celic in/ali drugih ustreznih preiskavah (glejte poglavje 4.8). Tako kot velja za druge antitrombotike, je treba klopidozel uporabljati previdno pri bolnikih, pri katerih bi lahko obstajala nevarnost, da bi prišlo do povečane krvavitve zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki se zdravijo z acetilsalicilno kislino, heparinom, zaviralci

glikoproteina IIb/IIIa ali z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), vključno z zaviralci COX-2 ali selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI), ali z drugimi zdravili, ki so povezana s tveganjem za krvavitve, kot je pentoksifilin (glejte poglavje 4.5) Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojavljanja znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, še zlasti v prvih tednih zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogetela s peroralnimi antikoagulanti ni priporočljivo, ker lahko poveča jakost krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Če je pri bolniku predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek začasno ni zaželen, je treba z zdravljenjem s klopidogetelom prenehati 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo pred vsakim načrtovanjem kirurškega posega in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, zdravnika in zobozdravnika obvestiti, da jemljejo klopidogetel. Klopidogetel podaljša čas krvavitve in ga je treba uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalnimi in intraokularnimi).

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

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

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

Pridobljena hemofilija

Po uporabi klopidogetela so poročali o pridobljeni hemofiliji. 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 klopidogetelom pa je treba prekiniti.

Nedavna ishemična kap

Zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi klopidogetela ni mogoče priporočiti v prvih sedmih dneh po akutni ishemični kapi.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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. 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 klopidogetel in zdravila, ki so substrati CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

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

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

Jetrna okvara

Pri bolnikih z zmernim obolenjem jeter, pri katerih je lahko prisotna nagnjenost h krvavitvam, so izkušnje omejene. Zato moramo pri tej skupini bolnikov klopidogrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

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 antikoagulantni ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4). Kljub temu, da uporaba 75 mg klopidogrela na dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejeli varfarin, sočasna uporaba klopidogrela in varfarina poveča tveganje za krvavitve zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

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

Acetilsalicilna kislina (ASA): ASA ni spremenila s klopidogrelom dosežene inhibicije z ADP povzročene agregacije trombocitov, vendar pa je klopidogrel povečal učinek ASA na s kolagenom povzročeno agregacijo trombocitov. Sočasno dajanje 500 mg ASA dvakrat dnevno, ki je trajalo en dan, vseeno ni pomembno povečalo podaljšanja časa krvavitve, povzročene z jemanjem klopidogrela. Farmakodinamično medsebojno delovanje med klopidogrelom in acetilsalicilno kislino je možno in ima za posledico povečano tveganje za pojav krvavitev. 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, pri zdravljenju s klopidogrelom ni bilo potrebno spreminjati odmerka heparina, prav tako pa se ni spremenil učinek heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega vpliva na zaviranje agregacije trombocitov, povzročeno s klopidogrelom. Farmakodinamično medsebojno delovanje med klopidogrelom in heparinom je možno in ima za posledico povečano tveganje za pojav 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 infarktom. Pogostnost pojavljanja 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 (NSAID): v klinični študiji, opravljeni pri zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba klopidogrela in naproksena povečala prikrito izgubo krvi iz prebavil. Vendar pa je zaradi pomanjkanja študij o medsebojnem delovanju z drugimi NSAID zaenkrat nejasno, ali je tveganje za pojav gastrointestinalne krvavitve povečano pri vseh NSAID. Zato je treba NSAID, vključno z zaviralci cikloksigenaze 2 (COX-2), in klopidogrel sočasno uporabljati previdno (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 klopidogetela potrebna previdnost.

Drugo sočasno zdravljenje: Klopidogetel se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopidogetela. 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 zdravila, 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 klopidogetel in omeprazol v odmerku 80 mg enkrat na dan uporabljena istočasno ali v presledku 12 ur, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogetela zmanjšala za 45% (začetni odmerek) oz. 40% (vzdrževalni odmerek). Zavrtje agregacije trombocitov se je zmanjšalo za 39% (začetni odmerek) oz. 21% (vzdrževalni odmerek). Pričakovati je mogoče, da ima podobno medsebojno delovanje s klopidogetelom tudi esomeprazol.

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

Manj izrazito zmanjšane izpostavljenosti presnovku je bilo opaženo pri pantoprazolu ali lansoprazolu.

Pri sočasni uporabi 80 mg pantoprazola enkrat dnevno, so se zmanjšale plazemske koncentracije aktivnega presnovka za 20% (začetni odmerek) in 14% (vzdrževalni odmerek), z zmanjšanjem povprečnega zavrtja agregacije trombocitov za 15% in 11%. Ti rezultati kažejo, da se klopidogetel lahko uporablja skupaj s pantoprazolom.

Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₂ ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidogetela.

Druga zdravila: S klopidogetelom in drugimi sočasno uporabljenimi zdravili so izvedli številne druge klinične študije, da bi preverili možnosti za farmakodinamična in farmakokinetična medsebojna delovanja. Pri sočasni uporabi klopidogetela skupaj z atenololom, nifedipinom, ali z obema - atenololom in nifedipinom - niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih medsebojnih delovanj. Poleg tega na farmakodinamično aktivnost klopidogetela ni pomembno vplivala sočasna uporaba fenobarbitala ali estrogena.

Farmakokinetiki digoksina ali teofilina ob sočasni uporabi klopidogetela nista bili spremenjeni. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogetela.

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

Zdravila, ki so substrati CYP2C8: Klopidogetel pri zdravih prostovoljcih poveča izpostavljenost repaglinidu. Študije *in vitro* so pokazale, da se izpostavljenost repaglinidu poveča zaradi zavrtja CYP2C8, ki ga povzroči glukuronidni presnovek klopidogetela. Zaradi tveganja za povečanje koncentracije v plazmi je potrebna previdnost med sočasno uporabo klopidogetela z zdravili, ki se odstranijo predvsem s presnovo s CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) (glejte poglavje 4.4).

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo ni nobenih kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidogetelu med nosečnostjo, zato je kot previdnostni ukrep zaželeno, da se klopidogetela v nosečnosti ne uporablja.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost klopidogetela so vrednotili pri več kot 44.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 12.000 bolniki, ki so se zdravili 1 leto ali več. V celoti je bil klopidogetel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE, primerljiv z ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT in ACTIVE-A, so predstavljeni spodaj. Poleg neželenih učinkov v kliničnih študijah so bili neželeni učinki prijavljeni tudi spontano.

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

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

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

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

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

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

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavljali v kliničnih študijah ali o katerih so poročali spontano, so navedeni v preglednici spodaj. Njihova pogostnost pojavljanja je navedena ob upoštevanju naslednjega dogovora: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), 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, navzkrižne reakcije med tienopiridini (kot sta tiklopidin, prasugrel) (glejte poglavje 4.4)*, avtoimuni insulinski sindrom, ki lahko vodi v resno hipoglikemijo, še posebej pri bolnikih s HLA DRA4 podtipom (pogostejši v japonski populaciji)*

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana*
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	
Srčne bolezni				Kounisov sindrom (vazospastična alergijska angina / alergijski miokardni infarkt) v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi klopidogeta*
Žilne bolezni	hematom			resne krvavitve, krvavitev rane po kirurškem posegu, 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 prebavilih, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	retroperitonealna krvavitev	krvavitev v prebavilih in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni rezultati preverjanj

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana*
				delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja	modrice	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), angioedem, z zdravili povzročeni sindrom preobčutljivosti (sindrom DIHS – <i>Drug Induced Hypersensitivity Syndrome</i>), z zdravili povzročeni izpuščaji z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS - <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>), eritematozni ali ekfoliativni izpuščaji, koprivnica, ekcem, lihen planus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgija, mialgija
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, povečanje koncentracije kreatinina v krvi
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija	
Splošne težave in spremembe na mestu	krvavitev na mestu vboda			povišana telesna temperatura

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana*
aplikacije				
Preiskave		podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

* Podatki se nanašajo na klopidogetrel z »neznano pogostnostjo«.

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: Javna agencija 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

Jemanje prevelikih odmerkov klopidogetrela ima lahko za posledico podaljšan čas krvavitve in posledično lahko povzroči zaplete s krvavitvami. V primeru krvavitve je treba poskrbeti za ustrezno zdravljenje.

Antidot farmakološkemu delovanju klopidogetrela ni znan. Če je potrebna takojšnja korekcija podaljšanega časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje nasprotno učinku klopidogetrela.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina,

Oznaka ATC: B01AC04.

Mehanizem delovanja

Klopidogetrel je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidogetrel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogetrela selektivno zavira vezavo 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 premeno trombocitov. Zavirata 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

Večkratno dajanje odmerkov, ki so znašali 75 mg na dan, je imelo za posledico znatno zavrtje z ADP povzročene agregacije trombocitov od prvega dne naprej; ta učinek se je progresivno povečeval in dosegel stanje dinamičnega ravnovesja med 3. in 7. dnevom. V stanju dinamičnega ravnovesja je povprečna raven zaviranja, ki so jo ugotovili pri odmerku 75 mg na dan, znašala od 40 % do 60 %. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščne vrednosti, običajno v 5 dneh po prenehanju zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

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

Nedavno preboleli miokardni infarkt (MI), nedavno prebolela kap ali ugotovljena periferna arterijska bolezen

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterotrombozo, ki se je odražala v nedavno prebolelem miokardnem infarktu (<35 dni), nedavno preboleli ishemični kapi (od 7 dni do 6 mesecev) ali dokazani periferni arterijski bolezni (PAD). Bolniki so bili naključno razporejeni v skupini, ki sta prejemale klopidogrel 75 mg/dan ali ASA 325 mg/dan, spremljali pa so jih v časovnem obdobju od enega do treh let. V podskupini z miokardnim infarktom je večina bolnikov prejemale ASA prvih nekaj dni po akutnem miokardnem infarktu.

Klopidogrel je pomembno zmanjšal pogostnost pojavljanja novih ishemičnih dogodkov (sestavljani opazovani dogodek, ki ga predstavljajo miokardni infarkt, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. Pri analizi po načelu začetnega namena zdravljenja («intent to treat») so v skupini, ki je prejemale klopidogrel, opazili 939 dogodkov, v skupini, ki je prejemale ASA, pa 1.020 dogodkov (relativno zmanjšanje tveganja (RZT) 8,7 %, [95 % IZ: 0,2 do 16,4]; $p=0,045$), kar na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, ustreza dodatnim 10 [IZ: 0 do 20] bolnikom, pri katerih je bil preprečen pojav novega ishemičnega dogodka. 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 PAD) je bilo največjo korist (doseganje statistične značilnosti pri $p=0,003$) opaziti pri bolnikih, ki so bili v študijo vključeni zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so v preteklosti doživeli tudi miokardni infarkt) (RZT=23,7 %; IZ: 8,9 do 36,2), in šibkejšo (ni bila statistično značilno različna od ASA) pri bolnikih s kapjo (RZT=7,3 %; IZ: -5,7 do 18,7 [$p=0,258$]). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v preizkušanje samo na temelju nedavnega miokardnega infarkta, je bil klopidogrel numerično inferioren, vendar se statistično ni razlikoval od ASA (RZT= -4,0 %; IZ: -22,5 do 11,7 [$p=0,639$]). Poleg tega je analiza podskupin glede na starost nakazala, da so koristi uporabe klopidogrela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opažali pri bolnikih, starih 75 let ali manj.

Ker s študijo CAPRIE ni bilo mogoče oceniti učinkovitosti v posameznih podskupinah, ni jasno, ali so razlike pri relativnem zmanjšanju tveganja glede na vključitvene pogoje resnične, ali pa so posledica naključja.

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 (polnilni 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 placebo.

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom [srčno-žilna (SŽ) smrt, miokardni infarkt (MI) ali kap] je bilo 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 za 22 % (IZ: 8,6, 33,4), 32 % (IZ: 12,8, 46,4), 4 % (IZ: -26,9, 26,7), 6 % (IZ: -33,5, 34,3) in 14 % (IZ: -31,6, 44,2) tekom 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 oziroma 9-12 mesečnimi intervali študije. Tako se pri zdravljenju več kot 3 mesece opažena korist v skupini, ki je prejela klopidogetrel in ASA, ni nadalje povečevala, medtem ko je tveganje za krvavitev ostalo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba klopidogetrela v CURE je bila povezana z zmanjšano potrebo po zdravljenju s trombolitiki (zmanjšanje RT= 43,3 %; IZ: 24,3 %, 57,5 %) in inhibitorji glikoproteinov IIb/IIIa (zmanjšanje RT =18,2 %; IZ: 6,5 %, 28,3 %).

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (srčno-žilna smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini zdravljeni s klopidogetrelom in 1.187 (18,8 %) v skupini s placebo, to je 14-% zmanjšanje relativnega tveganja (95-% IZ od 6 % -21 %, p=0,0005) za skupino, zdravljeno s klopidogetrelom. Ta korist je bila v glavnem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja incidence MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 363 (5,8 %) v skupini s placebo]. Učinka na delež ponovnih hospitalizacij zaradi nestabilne angine niso opazili.

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

Koristi, ki so jih opazili s klopidogetrelom, so bile neodvisne od drugih akutnih in dolgotrajnih srčnožilnih terapij (kot je heparin /nizkomolekularni heparin, antagonist 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 placebo 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 polnilni 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 polnilni odmerek, nato 75 mg do 162 mg na dan), fibrinolitičnim sredstvom in po potrebi heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodki so bili navzočnost kompozita (zaradi infarkta zamašene arterije) na angiogramu pred odpustom ali smrt ali ponovni miokardni infarkt pred koronarno angiografijo. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena angiografija, sta bila primarna opazovana dogodka smrt ali ponovni miokardni infarkt do 8. dneva oziroma do odpusta. Populacijo bolnikov je sestavljalo 19,7 % žensk in 29,2 % bolnikov v starosti ≥ 65 let. Skupno 99,7 % bolnikov je dobivalo fibrinolitike (fibrinsko specifične: 68,7 %, nefibrinsko specifične: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, 54,7 % zaviralce ACE in 63 % statine.

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

V študijo COMMIT z 2 x 2 faktorsko raziskovalno zasnovjo je bilo vključenih 45.852 bolnikov v 24 urah po nastopu simptomov, ki bi lahko kazali na miokardni infarkt, z nenormalnostmi EKG, ki so to potrjevale (npr. 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 v starosti ≥ 60 let (26 % ≥ 70 let) in 54,5 % bolnikov, ki so dobivali fibrinolitike.

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

Atrijska fibrilacija

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

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

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

V program ACTIVE so bili randomizirani bolniki, ki so imeli dokumentirano AF, tj. bodisi permanentno AF ali vsaj 2 epizodi internitentne AF v zadnjih 6 mesecih ter vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: starost ≥ 75 let ali starost od 55 do 74 let in bodisi sladkorna 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).

Glavni izključitveni kriteriji za nevklučitev bolnikov so bili potrjena peptična ulkusna bolezen v preteklih 6 mesecih, predhodna intercerebralna krvavitev, pomembna trombocitopenija (število trombocitov < 50 x 10⁹/l), potreba po klopidogrelu ali peroralnih antikoagulantih ali intoleranca za katero od obeh snovi.

Triinšedemdeset odstotkov (73 %) bolnikov, vključenih v študijo ACTIVE-A, je bilo po zdravnikovi oceni neprimernih za prejetje VKA zaradi nezmožnosti upoštevanja kontrol INR (internacionalnega normaliziranega razmerja), nagnjenosti k padcem ali poškodbam 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.

Število bolnikov, ki so dosegli primarni opazovani dogodek (čas do prvega pojava možganske kapi, MI, sistemske embolije (ne v osrednjem živčevju) ali žilne smrti) je bilo v skupini s klopidogrelom + ASA 832 (22,1 %) in v skupini s placebom + ASA 924 (24,4 %) (relativno zmanjšanje tveganja 11,1 %, 95% IZ: od 2,4 % do 19,1 %, p = 0,013), predvsem kot posledica velikega zmanjšanja incidence možganske kapi. Možganska kap se je pojavila pri 296 (7,8 %) bolnikih, ki so prejeli 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 samo pri novorojenčkih. Pri odmerku 0,2 mg/kg je bil povprečni odstotek inhibicije 49,3 % (s 5 μM-ADP sprožena agregacija trombocitov), kar je bilo primerljivo z odraslimi, ki so jemali 75 mg klopidogrela na dan.

V randomizirani, dvojno slepi študiji pri vzporednih skupinah (CLARINET) je bilo randomiziranih 906 pediatričnih bolnikov (novorojenčkov in dojenčkov) s cianotično prirojeno srčno napako, ublaženo s sistemsko-pulmonarnim arterijskim šantom, ki so prejeli klopidogrel 0,2 mg/kg (n = 467) ali placebo (n = 439) ter sočasno osnovno zdravljenje do trenutka operacije druge faze. 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 značilnih razlik glede sestavljenega primarnega opazovanega dogodka smrti, tromboze šanta ali posega, povezanega s srcem, po dogodku trombotične narave (89 [19,1 %] za skupino s klopidogrelom in 90 [20,5 %] za skupino s placebom) (glejte poglavje 4.2). Najpogostejši neželeni učinek v skupini s klopidogrelom in skupini s placebom je bila krvavitev, vendar med skupinama ni bilo značilne razlike glede stopnje krvavitve. Pri dolgoročnem spremljanju varnosti je 26 bolnikov, ki so imeli šant še pri enem letu starosti, prejelo klopidogrel do starosti 18 mesecev. Pri tem niso opazili nobenih novih varnostnih zadržkov.

Preskušanja CLARINET in PICOLO sta bili opravljena s konstituirano raztopino klopidogrela. V študiji relativne biološke uporabnosti pri odraslih je imela pripravljena raztopina klopidogrela podoben obseg in rahlo večjo hitrost absorpcije glavnega krožečega (neaktivnega) presnovka kakor odobrena tableta.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidogrel hitro absorbira. Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopidogrela v plazmi (približno 2,2–2,5 ng/ml po enem 75-mg peroralnem odmerku) se je pojavila približno 45 minut po odmerjanju.

Absorpcija je najmanj 50 %, na podlagi presnovkov klopidrogela, izločenih z urinom.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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 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 polnilnem odmerku klopidogrela dvakrat večja kot po štirih dneh uporabe vzdrževalnega odmerka 75 mg. C_{max} je dosežena približno 30 do 60 minut po odmerku.

Izločanje

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

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 belcih (85%) in pri Azijcih 99%, ki so slabi metabolizatorji. Med drugimi aleli, povezanimi z odsotno ali zmanjšano presnovo, so redkejši in vključujejo CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8. Bolnik s statusom slabega metabolizatorja bo imel dva hipofunkcijska alela, kot je pojasnjeno zgoraj. Objavljene pogostosti genotipa slabega metabolizatorja s CYP2C19 so približno 2% pri belcih, 4% pri temnopoltih in 14% pri Kitajcih. Na voljo so testi za določitev bolnikovega CYP2C19 genotipa.

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

IPA 32% (24 ur) in 61% (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale shemo 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 klopidogetrelom in v stanju dinamičnega ravnovesja. Pokazala je, da se je v primerjavi z dobrimi metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku pri srednjih metabolizatorjih zmanjšala za 28%, pri slabih metabolizatorjih se je zmanjšala za 72%, zavrtje agregacije trombocitov (5 μ M ADP) pa se je zmanjšalo tako, da je bila razlika IPA v primerjavi z dobrimi metabolizatorji pri prvih 5,9 % in pri drugih 21,4 %.

Vpliv CYP2C19-genotipa na klinične izide pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrelom, ni bil ocenjen v prospektivnih, randomiziranih kontroliranih preskušanjih. Opravljene pa so bile številne retrospektivne analize za oceno tega učinka pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrelom, za katere so na voljo rezultati genotipizacije: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477), in ACTIVE-A (n=601), poleg tega pa tudi številne objavljene kohortne študije.

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

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

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetrela 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 klopidogetrela na dan. Dodatno je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogetrela 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

Učinki, ki so jih v predkliničnih študijah pri podganah in pavijanih opazili najpogosteje, so bile spremembe na jetrih. Pojavljale so se pri odmerkih, ki predstavljajo najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri ljudeh ob prejemanju kliničnega odmerka 75 mg/dan, bile pa so posledica delovanja na jetrne presnovne encime. Nikakršnega učinka na presnovne encime niso opazili pri ljudeh, ki so klopidogetrel prejemali v terapevtskih odmerkih.

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

Nobenih dokazov ni bilo o kancerogenem učinku pri dajanju klopidogetrela mišim 78 tednov in podganam 104 tedne v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri ljudeh ob prejemanju kliničnega odmerka 75 mg/dan).

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

Ugotovili so, da klopidogetrel nima nikakršnega vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in ni deloval teratogeno niti pri podganah niti pri kuncih. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopidogetrel povzročil blago zakasnitev razvoja mladičev. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidogetrelom, so pokazale, da se izhodna spojina ali njeni presnovki izločajo v mleko. Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (neprijeten okus).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol (E 421)
mikrokristalna celuloza
nizkosubstituirana hidroksipropilceluloza
hidrogenirano rastlinsko olje

Obloga tablete:

hipromeloza (E 464)
titanov dioksid (E 171)
makrogol 400
rdeči železov oksid (E 172)

Tiskarsko črnilo:

črni železov oksid (E 172)
propilenglikol
izopropilalkohol
n-butilalkohol
šelak (delno esterificiran)
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabe po prvem odprtju plastenke: 4 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v OPA/Alu//PVC/Alu pretisne omote ali PVC/Aclar/Alu pretisne omote in vstavljene v škatlo ali pakirane v plastenko iz HDPE z zavojčkom silikagela.

Pakiranja:

Pretisni omot: 14, 28 in 100 filmsko obloženih tablet.

Plastenka iz HDPE z za otroke varnim pokrovčkom (PP) in z zavojčkom silikagela: 100 filmsko obloženih tablet.

Plastenka iz HDPE z rebrastim gladkim navojnim pokrovčkom (PP) in zavojčkom silikagela: 500 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda 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 Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/01267/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.11.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 9.4.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7.8.2019