

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Picturlop 75 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogetela (v obliki klopidogetelijevega besilata).

Pomožne snovi: Ena tableta vsebuje 2,6 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta.

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

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Klopidogetel 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.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

- Odrasli in starostniki

Klopidogetel je treba dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg, s hrano ali brez nje.

- Farmakogenetika  
Status počasne presnove s CYP2C19 je povezan z zmanjšanim odgovorom na klopidogetel. Optimalno shemo odmerjanja za osebe s počasnim presnavljanjem je treba še določiti (glejte poglavje 5.2).
- Pediatrični bolniki  
Varnost in učinkovitost uporabe klopidogetela pri otrocih in mladostnikih še nista ugotovljeni.
- 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).

### 4.3 Kontraindikacije

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

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi tveganja za pojav krvavitev in hematoloških neželenih učinkov je treba takoj preučiti potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali drugih ustreznih preiskav, kadar se v obdobju zdravljenja pojavijo klinični simptomi, ki nakazujejo krvavitev (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih antitrombotikih je treba klopidogetrel uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki se zdravijo z acetilsalicilno kislino, heparinom ali zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili vključno z zaviralci COX-2. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogetrela s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljivo, ker lahko poveča jakost krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Če ima bolnik predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek začasno ni zaželen, je treba zdravljenje s klopidogetrelom prenehati 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo zdravnike in zobozdravnike obvestiti, da jemljejo klopidogetrel, preden določijo termin za kakršen koli kirurški poseg in preden začnejo jemati katerokoli novo zdravilo. Klopidogetrel podaljša čas krvavitve in ga je treba uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolnike je treba obvestiti, da je ob jemanju klopidogetrela (samega ali v kombinaciji z acetilsalicilno kislino) čas, potreben za zaustavitev krvavitve, lahko daljši kot ponavadi, in da morajo svojemu zdravniku poročati o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (mesto ali trajanje).

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

Zaradi pomanjkanja podatkov, klopidogetrela ne moremo priporočati v prvih 7 dneh po akutni ishemični kapi (manj kot 7 dni).

Farmakogenetika: Na osnovi literaturnih podatkov so bolniki z genetsko zmanjšanim delovanjem CYP2C19 sistemsko manj izpostavljeni aktivnemu presnovku klopidogetrela in se slabše odzivajo na antiagregacijsko zdravljenje, ter v splošnem doživijo več kardiovaskularnih dogodkov po miokardnem infarktu kot bolniki z normalnim delovanjem CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

Ker se klopidogetrel do aktivnega presnovka presnavlja delno preko CYP2C19, lahko pričakujemo, da uporaba zdravil, ki zavirajo ta encim, vodi v zmanjšanje ravni aktivnega presnovka klopidogetrela in v zmanjšano klinično učinkovitost. Sočasni uporabi zdravil, ki zavirajo CYP2C19, se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5 za seznam zaviralcev CYP2C19, glejte tudi poglavje 5.2).

Čeprav so znotraj skupine zaviralcev protonske črpalke dokazi o zaviranju CYP2C19 različni, klinične študije nakazujejo medsebojno delovanje med klopidogetrelom in morda vsemi zdravili iz te skupine. Zato se je treba sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke izogibati, v koliko niso nujno potrebni. Ni dokazov, da bi na antitrombotični učinek klopidogetrela vplivala druga zdravila, ki zmanjšujejo kislost v želodcu, kot so zaviralci H<sub>2</sub> ali antacidi.

Terapevtske izkušnje s klopidogetrelom so pri bolnikih z ledvično okvaro omejene. Zato moramo pri teh

bolnikih klopidogetrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Izkušnje so omejene pri bolnikih z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo. Zato moramo pri tej skupini bolnikov klopidogetrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

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

*Acetilsalicilna kislina:* acetilsalicilna kislina ni spremenila s klopidogetrelom doseženega zaviranja agregacije trombocitov, ki je bila sprožena z ADP-jem, vendar je klopidogetrel okrepil učinek acetilsalicilne kisline na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vseeno sočasna uporaba 500 mg acetilsalicilne kisline dvakrat na dan en dan ni pomembno povečala podaljšanja časa krvavitve, sprožene z jemanjem klopidogetrela. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in acetilsalicilno kislino je možna in lahko poveča tveganje za pojav krvavitev. Zato je treba k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4). Vseeno so klopidogetrel in acetilsalicilno kislino sočasno uporabljali do enega leta (glejte poglavje 5.1).

*Heparin:* v klinični študiji, ki je bila izvedena pri zdravih osebah, uporaba klopidogetrela ni imela za posledico spremembe odmerka heparina ali spremembe učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega vpliva na zaviranje agregacije trombocitov, sproženo s klopidogetrelom. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in heparinom je možna in vodi do povečanega tveganja za pojav krvavitev. Zato je treba k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4).

*Trombolitiki:* varnost sočasne uporabe klopidogetrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Incidenca klinično pomembnih krvavitev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri uporabi trombolitikov in heparina sočasno z acetilsalicilno kislino (glejte poglavje 4.8).

*Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs; "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs"):* V klinični študiji, ki je bila izvedena pri zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba klopidogetrela in naproksena povečala prikrito izgubo krvi iz prebavil. Vendar pa je zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi NSAIDs danes nejasno, ali povečano tveganje za pojav gastrointestinalne krvavitve obstaja pri vseh NSAIDs. Zaradi tega je treba NSAIDs, vključno s COX2 inhibitorji, in klopidogetrel sočasno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

*Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili:*

Ker se klopidogetrel do aktivnega presnovka presnavlja delno preko CYP2C19, lahko pričakujemo, da uporaba zdravil, ki zavirajo ta encim, vodi v zmanjšanje ravni aktivnega presnovka klopidogetrela in v zmanjšano klinično učinkovitost. Sočasni uporabi zdravil, ki zavirajo CYP2C19, se je treba izogniti (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

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

#### *Zaviralci protonske črpalke:*

Čeprav so znotraj skupine zaviralcev protonske črpalke dokazi o zaviranju CYP2C19 različni, klinične študije nakazujejo medsebojno delovanje med klopidoogrelom in morda vsemi zdravili iz te skupine. Zato se je treba sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke izogibati, v koliko niso nujno potrebni. Ni dokazov, da bi na antitrombotični učinek klopidoogrela vplivala druga zdravila, ki zmanjšujejo kislost v želodcu, kot so zaviralci H<sub>2</sub> ali antacidi.

Da bi proučili potencial za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije, so bile izvedene številne druge klinične študije s klopidoogrelom in drugimi sočasno uporabljanimi zdravili. Pri sočasni uporabi klopidoogrela z atenololom, nifedipinom, ali z obema - atenololom in nifedipinom - niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij.

Poleg tega na farmakodinamično aktivnost klopidoogrela ni pomembno vplivala sočasna uporaba fenobarbitala, cimetidina ali estrogena.

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

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

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah klopidoogrela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterotrombotično boleznijo pogosto uporabljajo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinična preskušanja klopidoogrela, sočasno prejeli različna zdravila, vključno z diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze, kalcijevimi antagonisti, učinkovinami za zmanjševanje ravni holesterola, koronarnimi vazodilatatorji, antidiabetiki (vključno z insulinom), antiepileptičnimi učinkovinami, zdravili za hormonsko nadomestno zdravljenje in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa - brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

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

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

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

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

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

#### **4.8 Neželeni učinki**

Varnost klopidoogrela 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 acetilsalicilno kislino v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg neželenih učinkov v kliničnih študijah so bile neželene reakcije prijavljene tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogostejše opisan učinek tako v kliničnih študijah kot v obdobju trženja zdravila, kjer so se najpogostejše pojavile prvi mesec zdravljenja.

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

V študiji CURE je bil delež dogodkov z velikimi krvavitvami za klopidogrel v kombinaciji z acetilsalicilno kislino odvisen od odmerka acetilsalicilne kisline (< 100 mg: 2,6 %; 100-200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %), kakor tudi delež velikih krvavitev za placebo v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (< 100 mg: 2,0 %; 100-200 mg: 2,3 %; > 200 mg: 4,0 %). Tveganje za pojav 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 acetilsalicilno kislino 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 acetilsalicilno kislino proti 5,3 % placebo v kombinaciji z acetilsalicilno kislino). 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 acetilsalicilno kislino in 6,3 % za placebo v kombinaciji z acetilsalicilno kislino.

V študiji CLARITY je v skupini s klopidogrelom v kombinaciji z acetilsalicilno kislino prišlo do splošnega povečanja krvavitev (17,4 %) v primerjavi s skupino s placebom v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (12,9 %). Incidenca večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna (1,3 % v skupini s klopidogrelom v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ter 1,1 % v skupini s placebom v kombinaciji z acetilsalicilno kislino). 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 (0,6 % v skupini s klopidogrelom v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ter 0,5 % v skupini s placebom v kombinaciji z acetilsalicilno kislino).

Neželene reakcije, zabeležene v kliničnih študijah ali poročane spontano, so našteje v spodnji razpredelnici. Njihova pogostnost je navedena z upoštevanjem naslednjega dogovora: 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). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| Organski sistem                      | Pogosti | Občasni                                     | Redki                                      | Zelo redki                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|---------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema |         | trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija | nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo | trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija |

|                                                         |                                                               |                                                                                                |                             |                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni imunskega sistema                               |                                                               |                                                                                                |                             | serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije                                                                                                                                        |
| Psihiatrične motnje                                     |                                                               |                                                                                                |                             | halucinacije, zmedenost                                                                                                                                                          |
| Bolezni živčevja                                        |                                                               | intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica |                             | motnje okušanja                                                                                                                                                                  |
| Očesne bolezni                                          |                                                               | krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)                                                     |                             |                                                                                                                                                                                  |
| 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, bolečine v trebuhu, dispepsija | želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca  | retroperitonealna krvavitev | krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis                       |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   |                                                               |                                                                                                |                             | akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije                                                                                                                |
| Bolezni kože in podkožja                                | modrice                                                       | izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)                                                   |                             | bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, urtikarija, ekcem, lichen planus |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   |                                                               |                                                                                                |                             | mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgijska, mialgija                                                                                                        |
| Bolezni sečil                                           |                                                               | hematurija                                                                                     |                             | glomerulonefritis, zvišanje ravni 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 klopidogetrela lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru opaženih krvavitev je potrebno razmisliti o uvedbi ustreznega zdravljenja. Antidot farmakološkemu delovanju klopidogetrela ni znan. Če je potrebno takojšnje korigiranje podaljšane časa krvavitve, lahko s transfuzijo trombocitov dosežemo nasprotni učinek klopidogetrela.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Klopidogetrel je predzdravilo, katerega eden izmed presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Za nastanek aktivnega presnovka, ki zavira agregacijo trombocitov, se mora klopidogetrel presnoviti preko CYP450 encimov. Aktivni presnovek klopidogetrela selektivno zavira vezavo adenozin difosfata (ADP) na njegov trombocitni P2Y<sub>12</sub> receptor in posledično zavre z ADP posredovano aktivacijo kompleksa glikoproteina GP IIb/IIIa, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave so trombociti, ki so bili izpostavljeni klopidogetrelu, v preostanku svoje življenske dobe (približno 7-10 dni) prizadeti in ponovna vzpostavitev normalnega delovanja trombocitov se pojavlja s hitrostjo, ki je v skladu z zamenjavo trombocitov. Agregacija trombocitov, ki je sprožena z agonisti, razen ADP, je ravno tako zavrtja z blokado povečane aktivacije trombocitov s sproščenim ADP.

Ker aktivni presnovek nastaja preko encimov CYP450, od katerih so nekateri polimorfni ali pa jih zavirajo druga zdravila, pri vseh bolnikih ne bo prišlo do ustreznega zavrtja trombocitov.

Ponavljajoči se odmerki po 75 mg na dan so pomembno zavrtli z ADP sproženo agregacijo trombocitov od prvega dne, kar se je progresivno povečevalo in doseglo stanje dinamičnega ravnovesja 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, v splošnem v 5 dneh po prenehanju zdravljenja.

Varnost in učinkovitost klopidogetrela so ovrednotili v 4 dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 80.000 bolnikov: študija CAPRIE je obsegala primerjavo klopidogetrela in acetilsalicilne kisline, v študijah CURE, CLARITY in COMMIT pa so primerjali klopidogetrel s placebom; oboje pa so bolniki dobivali v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in drugim standardnim zdravljenjem.

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

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterotrombozo, ki se je odrazila z nedavnim miokardnim infarktom (<35 dni), nedavno ishemično kapjo (med 7 dni in 6 meseci) ali razvito

periferno arterijsko boleznijo (PAD). Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupine, ki so prejemale klopidogetrel 75 mg/dan ali acetilsalicilno kislino 325 mg/dan, spremljali so jih od 1 do 3 let. V podskupini z miokardnim infarktom je večina bolnikov prejela acetilsalicilno kislino prvih nekaj dni po akutnem miokardnem infarktu.

Klopidogetrel je v primerjavi z acetilsalicilno kislino značilno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (sestavljen opazovani dogodek miokardni infarkt, ishemična kap in žilna smrt). Analizo so opravili po načelu začetnega namena zdravljenja (*intention to treat analysis*). V skupini, ki je prejela klopidogetrel, so opazili 939 dogodkov in v skupini, ki je prejela acetilsalicilno kislino, 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja (RT) 8,7 %, [95 % IZ: 0,2 do 16,4];  $p=0,045$ ), kar ustreza preprečevanju pojava novega ishemičnega dogodka na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, pri dodatnih 10 [IZ: 0 do 20] bolnikih. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala značilne razlike med klopidogetrelom (5,8 %) in acetilsalicilno kislino (6,0 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična kap in PAD-periferna arterijska bolezen) 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 značilno različna od acetilsalicilne kisline) 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 klopidogetrel numerično sicer slabši, vendar se statistično ni razlikoval od acetilsalicilne kisline (zmanjšanje RT=-4,0 %; IZ: -22,5 do 11,7 [ $p=0,639$ ]). Razen tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi klopidogetrela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih  $\leq 75$  let.

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po enkratnem in po večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidogetrel hitro absorbira. Povprečne plazemske ravni nespremenjenega klopidogetrela (približno 2,2-2,5 ng/ml po enkratnem peroralnem odmerku 75 mg) so se pojavile približno 45 minut po zaužitju odmerka. Absorpcija je najmanj 50 %, določeno na podlagi presnovkov klopidogetrela, izločenih z urinom.

### Porazdelitev

Klopidogetrel in glavni krožeči (neaktivni) presnovek se *in vitro* reverzibilno vežeta na beljakovine v človeški plazmi (98 % oziroma 94 %). Pri vezavi *in vitro* v širokem razponu koncentracij ne pride do nasičenja.

### Presnova

Klopidogetrel se obsežno presnavlja v jetrih. *In vitro* in *in vivo* se klopidogetrel presnavlja po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka preko esteraz in vodi v hidrolizo do neaktivnega derivata karboksilne kisline (85 % presnovkov v obtoku), druga poteka preko citokromov P450. Klopidogetrel se najprej presnovi v vmesni presnovek, 2-okso-klopidogetrel. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka, 2-okso-klopidogetrela, vodi v nastanek aktivnega presnovka, tiolnega derivata klopidogetrela. *In vitro* ta presnovna pot poteka preko CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. Učinkoviti tiolni presnovek, ki so ga izolirali *in vitro*, se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje ter tako zavira agregacijo trombocitov.

### Izločanje

Po peroralnem odmerku s  $^{14}\text{C}$ -označenega klopidogetrela pri človeku se ga je v 120 urnem intervalu po

zaužitju približno 50 % izločilo z urinom in približno 46 % z blatom. Po enkratnem peroralnem odmerku 75 mg je razpolovni čas izločanja klopidogetela približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega (neaktivnega) presnovka v obtoku je po enkratnem in po večkratnem dajanju znašal 8 ur.

#### *Farmakogenetika*

Različni polimorfni izoencimi CYP450 aktivirajo klopidogetel. CYP2C19 je vpleten tako v tvorbo aktivnega presnovka kot v nastanek vmesnega presnovka, 2-okso-klopidogetela. Farmakokinetika in antiagregacijska učinkovitost klopidogetela, merjena z *ex vivo* analizo agregacije trombocitov, se razlikujeta glede na genotip CYP2C19. Alel CYP2C19\*1 ustreza polno delujoči presnovi, alela CYP2C19\*2 in CYP2C19\*3 pa pomenita zmanjšano presnovo. Alela CYP2C19\*2 in CYP2C19\*3 predstavljata 85 % alelov z zmanjšano presnovo pri belcih in 99 % pri Azijcih. Drugi z zmanjšano presnovo povezani aleli vključujejo CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 in \*8, a so v splošni populaciji manj pogosti. Objavljene pogostnosti za splošne CYP2C19 fenotipe in genotipe so našteje v spodnji razpredelnici.

#### **Pogostnost CYP2C19 fenotipa in genotipa**

|                                                  | <b>Pogostnost (%)</b> |                      |                        |
|--------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|
|                                                  | <b>belci (n=1356)</b> | <b>črnci (n=966)</b> | <b>Kitajci (n=573)</b> |
| hitra presnova: CYP2C19*1/*1                     | 74                    | 66                   | 38                     |
| zmerna presnova: CYP2C19*1/*2 ali *1/*3          | 26                    | 29                   | 50                     |
| slaba presnova: CYP2C19*2/*2, *2/*3<br>ali *3/*3 | 2                     | 4                    | 14                     |

Do sedaj je bil vpliv genotipa CYP2C19 na farmakokinetiko aktivnega presnovka klopidogetela ovrednoten pri 227 osebah v sedmih objavljenih študijah. Zmanjšana presnova CYP2C19 pri osebah s zmernim ali slabim presnavljanjem je po 300 mg ali 600 mg začetnem odmerku in 75 mg vzdrževalnem odmerku vodila v zmanjšanje  $C_{max}$  in AUC za 30-50 %. Manjša izpostavljenost aktivnemu presnovku vodi v slabše zaviranje agregacije trombocitov ali v večjo rezidualno aktivnost trombocitov. Do sedaj so zmanjšan antiagregacijski odziv na klopidogetel opisali pri osebah z zmernim in slabim presnavljanjem v 21 objavljenih študijah, ki so vključevale 4.520 oseb. Relativna razlika v antiagregacijskem odzivu posameznih genotipov med posameznimi študijami je različna, odvisno od metode vrednotenja odziva, značilno pa je večja od 30 %.

Povezava med genotipom CYP2C19 in rezultatom zdravljenja s klopidogetelom je bila ovrednotena z dvema *post hoc* analizama kliničnih študij (podštudij študije CLARITY [n=465] in TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) in 5 kohortnih študij (skupno n=6.489). V študiji CLARITY in eni od kohortnih študij (n=765; Trenk) se stopnje srčnožilnih dogodkov glede na genotip niso značilno razlikovale. V študiji TRITON-TIMI 38 in v treh kohortnih študijah (n= 3.516; Collet, Sibbing, Giusti) so imeli bolniki s statusom slabšega presnavljanja (skupaj osebe z zmernim in slabim presnavljanjem) v primerjavi z osebami, ki so klopidogetel presnavljale hitro, več srčnožilnih dogodkov (smrti, miokardnega infarkta in kapi) ali tromboze žilne opornice. V peti kohortni študiji (n=2.208; Simon) so večjo stopnjo dogodkov opazili le pri osebah s slabim presnavljanjem.

Farmakogenetsko testiranje lahko identificira genotipe, povezane s spremenljivostjo aktivnosti CYP2C19.

Možne so tudi genetske različice drugih CYP450 izoencimov, ki vplivajo na sposobnost tvorbe aktivnega presnovka klopidogetela.

#### Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogeta pri teh posebnih skupinah bolnikov ni znana.

#### *Okvara ledvic*

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogeta na dan je bilo pri osebah s hudo ledvično boleznijo (očistek kreatinina 5 do 15 ml/min) zaviranje z ADP sprožene agregacije trombocitov manjše (25 %) od tistega, opaženega pri zdravih osebah, vendar je bilo podaljšanje časa krvavitve podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah, ki so prejemale 75 mg klopidogeta na dan. Poleg tega je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

#### *Okvara jeter*

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogeta na dan 10 dni pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bilo zaviranje z ADP inducirane agregacije trombocitov podobno, kot so ga opazili pri zdravih osebah. Tudi srednji čas trajanja krvavitve med obema skupinama je bil primerljiv.

#### *Rasa*

Prevalenca alelov CYP2C19, ki vodijo v zmerno in slabo presnavljanje, je različna glede na raso/etnično pripadnost (glejte poglavje Farmakogenetika). Iz literature so za oceno kliničnega pomena genotipizacije tega CYP na dogodke kliničnega izida na voljo omejeni podatki o azijski populaciji.

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

V predkliničnih študijah pri podganah in pavijanih je bil najpogosteje opaženi učinek jetrne spremembe. Pojavile so se pri odmerkih, ki predstavljajo najmanj 25-kratno izpostavljenost kot pri človeku, ki prejema klinični odmerek 75 mg/dan, in so bile posledica učinka na jetrne presnovne encime. Ob prejemanju terapevtskih odmerkov pri ljudeh niso opazili nobenega učinka na presnovne encime.

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

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

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

Ugotovili so, da klopidogetl nima vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in ni teratogen niti za podgane ali kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopidogetl povzročil blago zakasnitev razvoja mladičev. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidogetlom, 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:*

mikrokristalna celuloza

manitol

hidroksipropilceluloza

krospovidon (vrsta A)

citronska kislina monohidrat  
makrogol 6000  
stearinska kislina  
smukec

*Obloga:*

hipromeloza (E464)  
laktoza monohidrat  
rdeči železov oksid (E172)  
triacetin (E1518)  
titanov dioksid (E171)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatle s PVC/PE/PVDC/aluminijasti pretisni omoti ali pretisnimi omoti iz PA/Al/PVC-aluminjaste folije (Alu-Alu) s po 14, 28, 30, 50, 84, 90 ali 100 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

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

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

IWA Consulting Aps.  
Ølby Center 7, 1  
4600 Køge  
Danska

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

5363-I-2038/09 pakiranje po 14 tablet  
5363-I-2039/09 pakiranje po 28 tablet  
5363-I-2040/09 pakiranje po 30 tablet  
5363-I-2041/09 pakiranje po 50 tablet  
5363-I-2042/09 pakiranje po 84 tablet  
5363-I-2043/09 pakiranje po 90 tablet  
5363-I-2044/09 pakiranje po 100 tablet

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**  
15.12.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**  
07.10.2009