

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Generics 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg laktoze in 4,8 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako »CB« preko »75« na eni strani in »G« na drugi strani

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.
- 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 acetilsalicilno kislino pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili in so primerni za trombolitično zdravljenje.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starostniki

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

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 začetnim odmerkom 300 mg klopidogrela in nadaljevati s 75 mg enkrat na dan (s 75 mg do 325 mg acetilsalicilne kisline dnevno). Ker so bili visoki odmerki acetilsalicilne kisline povezani s povišanim tveganjem za krvavitve, se priporoča, da odmerek acetilsalicilne kisline ni večji od 100 mg. Optimalno trajanje zdravljenja formalno še ni bilo potrjeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo

uporabo zdravila do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

- Akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice: klopidogrel je potrebno dajati v enkratnem dnevnem odmerku 75 mg, zdravljenje pa je potrebno začeti s 300 mg začetnim odmerkom v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ter z ali brez uporabe trombolitikov. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopidogrelom začeti brez začetnega odmerka. S kombiniranim zdravljenjem je potrebno začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristi zdravljenja s kombinacijo klopidogrela in acetilsalicilne kisline, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Farmakogenetika

Slaba presnova s CYP2C19 je povezana z manjšim odzivom na klopidogrel. Optimalna shema odmerjanja za osebe, pri katerih se zdravilo slabo presnavlja, ni določena (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki

Zaradi nedokazane učinkovitosti se zdravila Klopidogrel Generics ne sme uporabljati pri otrocih (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 so lahko nagnjeni h krvavitvam, so omejene (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na klopidogrel ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavjih 2 ali 6.1.

Huda okvara jeter. Klopidogrel je kontraindiciran pri hudi in aktivni patološki krvavitvi kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

Če se med zdravljenjem pojavijo klinični simptomi, ki opozarjajo na možnost krvavitve, je treba zaradi tveganja pojava krvavitve in hematoloških neželenih učinkov pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali po drugih ustreznih preiskavah (glejte poglavje 4.8). Tako kot druge antitrombotike je treba klopidogrel uporabljati previdno pri bolnikih, pri katerih zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj obstaja tveganje za povečano krvavitev, in pri bolnikih, ki se zdravijo z acetilsalicilno kislino, s heparinom, z zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno z zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2). Bolnike je treba zaradi znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, skrbno spremljati, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogrela in peroralnih antikoagulantov se ne priporoča, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Če je pri bolniku predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek začasno ni zaželen, klopidogrel ukinemo sedem dni pred kirurškim posegom. Pred vsakim načrtovanim kirurškim posegom in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, morajo bolniki zdravnika in zobozdravnika obvestiti, da jemljejo klopidogrel. Klopidogrel podaljša čas krvavitve in se mora uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvam (zlasti gastrointestinalnim in intraokularnim).

Bolnike, ki jemljejo klopidogrel (samega ali v kombinaciji z acetilsalicilno kislino), je treba opozoriti, da je lahko čas, ki je potreben za zaustavitev krvavitve, daljši kot ponavadi, in da morajo svojemu zdravniku poročati o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (o mestu ali trajanju).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) pri bolnikih, ki so jemali klopidogrel, so poročali zelo redko, včasih po kratkotrajnem jemanju. Zanja sta značilni trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, ki sta lahko povezani bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjo v delovanju ledvic ali povišano telesno temperaturo. TTP je potencialno smrtno stanje in zahteva takojšnje zdravljenje, ki vključuje tudi plazmaferezo.

Nedavna ishemična kap

Zaradi pomanjkanja podatkov se klopidogrela ne priporoča prvih sedem dni po akutni ishemični kapi.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Podatki iz literature kažejo, da imajo bolniki z genetsko zmanjšano funkcijo CYP2C19 manjšo sistemsko izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela in manjše antitrombocitne 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).

Navzkrižna preobčutljivost

Bolnike s preobčutljivostjo na druge tienopiridine (kot so tiklopidin, prasugrel) v anamnezi je potrebno oceniti saj so poročali o navzkrižni preobčutljivosti med tienopiridini (glejte poglavje 4.8). Bolniki s preobčutljivostno reakcijo na druge tienopiridine v anamnezi, je potrebno med zdravljenjem s klopidogrelom skrbno spremljati glede pojava morebitnih znakov preobčutljivosti na klopidogrel.

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

Okvara ledvic

Zaradi pomanjkanja izkušenj pri zdravljenju bolnikov z okvaro ledvic je treba klopidogrel tem bolnikom dajati previdno (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Izkušenj je malo tudi pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko nagnjenost h krvavitvamam, zato ga je treba tej skupini bolnikov dajati previdno (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Zdravilo Klopidogrel Generics 75 mg filmsko obložene tablete 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 hidrogenerirano ricinusovo olje, ki lahko razdraži želodec in povzroči drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij*Peroralni antikoagulantni:*

Sočasno jemanje klopidogrela in peroralnih antikoagulantov ni priporočljivo, ker lahko poveča intenzivnost krvavitvev (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa:

Klopidogrel je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina (ASA):

Acetilsalicilna kislina ni spremenila s klopidogrelom dosežene inhibicije z ADP-jem sprožene agregacije trombocitov, vendar klopidogrel poveča učinek acetilsalicilne kisline na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vendar pa sočasno jemanje 500 mg acetilsalicilne kisline dvakrat na dan v enem dnevu ni pomembno podaljšalo časa krvavitve, ki jo je povzročilo jemanje klopidogrela. Farmakodinamična

interakcija med klopidogrelom in acetilsalicilno kislino je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitve. Zato je ob odločanju za sočasno jemanje potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Kljub temu pa so klopidogrel in acetilsalicilna kislina sočasno jemali do enega leta (glejte poglavje 5.1).

Heparin:

V klinični študiji, izvedeni na zdravih osebah, zaradi jemanja klopidogrela ni bilo potrebno spremeniti odmerka heparina, učinek heparina na koagulacijo pa je ostal nespremenjen. Sočasno jemanje heparina ni vplivalo na zaviranje agregacije trombocitov, ki jo je sprožil klopidogrel. Farmakodinamična interakcija med klopidogrelom in heparinom je možna in poveča tveganje za krvavitve, zato je ob odločanju za sočasno jemanje potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Trombolitiki:

Varnost sočasnega jemanja klopidogrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Pojavnost klinično pomembnih krvavitvev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri sočasnem jemanju trombolitikov in heparina ter acetilsalicilne kisline (glejte poglavje 4.8).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR):

V klinični študiji, izvedeni na zdravih prostovoljcih, je sočasno jemanje klopidogrela in naproksena povečalo prikrito izgubo krvi iz prebavil. Vendar pa zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili danes ni jasno, ali je povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve pri vseh nesteroidnih protivnetnih zdravilih. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z zaviralci COX-2 in klopidogrela (glejte poglavje 4.4).

Druga sočasna terapija:

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. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti se sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo CYP2C19 ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Med zdravili, ki zavirajo CYP2C19, so omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin in kloramfenikol.

Zaviralci protonske črpalke (PPI): V navzkrižni klinični študiji so 5 dni uporabljali klopidogrel sam (začetni odmerek 300 mg in potem 75 mg/dan) ali z omeprazolom (80 mg hkrati s klopidogrelom). Če sta bila klopidogrel in omeprazol uporabljena skupaj, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za 45 % (1. dan) oz. 40 % (5. dan). Če sta bila klopidogrel in omeprazol uporabljena skupaj, se je povprečno zaviranje agregacije trombocitov (IPA) s 5 μ M ADP zmanjšalo za 39 % (24 ur) oz. 21 % (5. dan). Druga študija je pokazala, da uporaba klopidogrela in omeprazola v presledku 12 ur ne prepreči njunega medsebojnega delovanja, ki je verjetno posledica zavrtja CYP2C19 z omeprazolom. Pričakovati je mogoče, da ima podobno medsebojno delovanje s klopidogrelom 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). Zanesljivih podatkov o farmakodinamskem medsebojnem delovanju klopidogrela in drugih zaviralcev protonske črpalke ni.

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

Druga zdravila: Da bi proučili možnosti za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije, so izvedli številne klinične študije s klopidogrelom in drugimi sočasno danimi zdravili. Pri sočasnem jemanju klopidogrela ter atenolola in nifedipina ali z obema atenololom in nifedepinom niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Poleg tega na farmakodinamiko klopidogrela tudi ni pomembno vplivalo sočasno jemanje fenobarbitala ali estrogena.

Farmakokinetika digoksina ali teofilina se ob sočasnem jemanju klopidogrela ni spremenila. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogrela.

Podatki iz študij s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da bi lahko karboksilni kislini presnovek klopidogrela zaviral aktivnost citokroma P450 2C9. To lahko povzroči povečano plazemsko koncentracijo fenitoina in tolbutamida ter nesteroidnih protivnetnih zdravil, ki se presnavljajo s citokromom P450 2C9. Podatki študije CAPRIE kažejo, da je sočasno jemanje fenitoina in tolbutamida s klopidogrelom varno.

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z drugimi zdravili, študij o interakcijah klopidogrela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterosklotično boleznijo pogosto jemljejo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preskušanje klopidogrela, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah sočasno jemali različna zdravila, tudi diuretike, antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE), kalcijeve antagonist, učinkovine za zniževanje holesterola, koronarne vazodilatatorje, antidiabetike (tudi insulin), antiepileptične učinkovine in antagonist glikoproteinov IIb/IIIa.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ker kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidogrela med nosečnostjo ni, zato je kot previdnostni ukrep priporočeno, da se klopidogrela med nosečnostjo ne jemlje.

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

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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 eno leto ali več. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY in COMMIT, so predstavljeni v nadaljevanju. V celoti je bil klopidogrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE primerljiv z odmerkom acetilsalicilne kisline 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg neželenih učinkov ugotovljenih v kliničnih študijah, so neželene učinke prijavljali tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogostejše opisani učinek tako v kliničnih študijah kot med uporabo zdravila v obdobju trženja, pri čemer so o njih najpogostejše poročali v prvem mesecu zdravljenja.

V študiji CAPRIE je bila pri bolnikih, ki so se zdravili s klopidogrelom ali z acetilsalicilno kislino, skupna pojavnost vseh krvavitev 9,3 %. Pojavnost hujših primerov je bila za klopidogrel 1,4 %, in za acetilsalicilno kislino 1,6 %.

V študiji CURE je bil delež dogodkov z velikimi krvavitvami za skupino, ki je jemala klopidogrel in 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 skupino, ki je jemala placebo in acetilsalicilno kislino (< 100 mg: 2 %; 100–200 mg: 2,3 %; >200 mg: 4 %). Tveganje za krvavitve (življenje ogrožujoče, velike, manjše, druge) se je zmanjševalo med preizkušanjem: 0-1 meseca (klopidogrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 mesecev (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 %).

Število velikih krvavitev s klopidogrelom in acetilsalicilno kislino ni bilo prekoračeno v sedmih dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so zdravljenje prekinili več kot pet dni pred kirurškim posegom (klopidogrel in acetilsalicilna kislina: 4,4 %; placebo in acetilsalicilna kislina 5,3 %). Pri bolnikih, ki so se zdravili do pet dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogrel in acetilsalicilno kislino, ter 6,3 % za placebo in acetilsalicilno kislino.

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

V študiji ACTIVE A je v skupini s klopidogrelom in acetilsalicilno kislino, prišlo do povečanja krvavitev (6,7 %) v primerjavi s skupino s placebom in acetilsalicilno kislino (4,3 %). Pojavnost večjih krvavitev večinoma ekstrakranialnega vzroka je bila v skupini s klopidogrelom in acetilsalicilno kislino (5,3 %) v primerjavi s skupino s placebom in acetilsalicilno kislino (3,5 %). Krvavitve so bile najpogostejše iz prebavnega trakta v skupini s klopidogrelom in acetilsalicilno kislino (3,5 %) in v skupini s placebom in acetilsalicilno kislino (1,8 %). Na splošno je bila pogostnost večja v skupini s klopidogrelom in acetilsalicilno kislino (1,4 %) kot v skupini s placebom in acetilsalicilno kislino (0,8 %). Na splošno med obema skupinama ni bilo statistično pomembne razlike v pojavnosti krvavitev s smrtnim izidom (1,1 % - klopidogrel + ASA in 0,7 % - placebo + ASA) in hemoragičnih kapi (0,8 % in 0,6 %).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah ali poročani spontano, so naštet v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena po naslednjem dogovoru: 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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Pri vsakem organskem sistemu 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, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost na tienopiridine (kot sta tiklopidin, prasugrel) (glejte poglavje 4.4)*

Psihiatrične motnje				halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitev (opisani so bili nekateri primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		motnje okusa
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 krvavitve), 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 krvavitve	krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitve s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni rezultati preiskav delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja	modrice	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, z zdravilno učinkovino povzročeni preobčutljivostni sindrom, kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS),

				eritematozni izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgijska, mialgija
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, povečana vrednost kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	krvavitve na mestu vboda			zvišana telesna temperatura
Preiskave		podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

* Podatki o neželenih učinkih neznane pogostosti se nanašajo na zdravljenje s klopidogrelom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje domnevnih neželenih učinkov po odobritvi zdravila je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC-04.

Mehanizem delovanja

Klopidogrel 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 P2Y₁₂ in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z ADP, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljen trombocit ohrani vso njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7–10 dni) in normalno delovanje trombocitov se obnovi s hitrostjo, ki je v skladu s premenom trombocitov. Zavirana je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade ojačitve 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

Večkratni odmerki po 75 mg na dan od prvega dne pomembno zavirajo z ADP povzročeno agregacijo trombocitov. Ta se progresivno povečuje in doseže dinamično ravnovesje med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečna raven zaviranja z odmerkom 75 mg na dan 40 do 60 %.

Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, navadno v petih dneh po ukinitvi zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost klopidogrela so vrednotili v štirih dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 80.000 bolnikov: v študiji CAPRIE so primerjali klopidogrel in acetilsalicilno kislino, v študijah CURE, CLARITY in COMMIT pa klopidogrel in placebo; bolniki so obe zdravili dobivali v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in drugo standardno terapijo.

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

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterotrombozo, ki se je odražala 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 jemale klopidogrela 75 mg/dan ali acetilsalicilno kislino 325 mg/dan, spremljali so jih od 1 do 3 let. V podskupini z MI je večina bolnikov jemala acetilsalicilno kislino prvih nekaj dni po akutnem MI.

Klopidogrel je pomembno zmanjšal pojavnost novih ishemičnih dogodkov (sestavljen opazovani dogodek MI, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z acetilsalicilno kislino. Pri analizi, ki so jo opravili po načelu začetnega namena zdravljenja, so v skupini, ki je jemala klopidogrel, opazili 939 dogodkov, v skupini, ki je jemala acetilsalicilno kislino, pa 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja /RT/: 8,7 %, 95 % interval zaupanja /IZ/: 0,2 do 16,4; $p = 0,045$), kar ustreza preprečevanju pojava novega ishemičnega dogodka na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, dodatnim 10 (IZ: 0 do 20) bolnikom. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala pomembne razlike med klopidogrelom (5,8 %) in acetilsalicilno kislino (6 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (MI, ishemična kap in PAD) je bila korist (doseganje statistične značilnosti pri $p = 0,003$) največja pri bolnikih, vključenih zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so doživeli tudi MI) (zmanjšanje RT: =23,7 %; IZ: 8,9 do 36,2), in manjša (ni bila pomembno drugačna kot pri acetilsalicilni kislini) pri bolnikih s kapjo (zmanjšanje RT: 7,3 %; IZ: -5,7 do 18,7 / $p = 0,258$ /). Pri bolnikih, ki so bili v preizkušanje vključeni samo na podlagi nedavnega MI, je bil klopidogrel numerično slabši, vendar se statistično ni razlikoval od acetilsalicilne kisline (zmanjšanje RT: -4 %; IZ: -22,5 do 11,7 / $p = 0,639$ /). Poleg tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi od zdravljenja s klopidogrelom pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih starih 75 let ali manj.

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

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 povišane srčne encime ali troponin I ali T na najmanj dvakratno zgornjo mejo normalnega. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela klopidogrel (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 acetilsalicilno kislino (75-325 mg enkrat na dan) in

drugimi standardnimi terapijami. Bolnike so zdravili do enega leta. V študiji CURE je 823 (6,6 %) bolnikov sočasno prejelo terapijo z antagonisti receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov, sočasna uporaba heparinske terapije ni pomembno vplivala na relativni delež krvavitev med klopidogrelom in placebom.

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (srčno-žilna (ST) smrt, miokardni infarkt (MI) ali kap) je bilo 582 (9,3 %) v skupini, zdravljeni s klopidogrelom, 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 klopidogrelom (17 % zmanjšanje relativnega tveganja, če so bili bolniki zdravljeni konzervativno, 29 % kadar je bila izvedena perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) s stentom ali brez njega in 10 %, če je bila izvedena premostitvena operacija koronarnih arterij (CABG). Nove srčno-žilne dogodke (primarni opazovani dogodek) so preprečili z zmanjšanjem relativnega tveganja: 22 % (IZ: 8,6, 33,4), 32 % (IZ: 12,8, 46,4), 4 % (IZ: -26,9, 26,7), 6 % (IZ: -33,5, 34,3) in 14 % (IZ: -31,6, 44,2) tekom 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 oziroma 9-12 mesečnimi intervali študije. Tako se pri zdravljenju več kot 3 mesece opazena korist v skupini, ki je prejela klopidogrel in acetilsalicilno kislino, ni nadalje povečevala, medtem ko je tveganje za krvavitev ostala (glejte poglavje 4.4).

Uporaba klopidogrela 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 sestavljenim primarnim opazovanim dogodkom (srčno-žilna smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini zdravljeni s klopidogrelom in 1.187 (18,8 %) v skupini zdravljeni s placebom, to je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 % -21 %, $p = 0,0005$) za skupino, zdravljeno s klopidogrelom. Ta korist je bila v glavnem zaradi statistično značilnega zmanjšanja pojavnosti MI (287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogrelom, 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 ali MI brez Q zobca, visoka do nizka raven tveganja, diabetes, potreba po revaskularizaciji, spol, starost, itd), so bili skladni z rezultati primarne analize. Zlasti *post-hoc* analiza podatkov 2.172 bolnikov (17 % celotne populacije v študiji CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), je ob klopidogrelu v primerjavi s placebom 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, kap ali neodzivna ishemija). Poleg tega varnostni profil klopidogrela v tej podskupini bolnikov niso bile skrb zbujajoče. Rezultati te podskupine se torej skladajo s celotnimi rezultati preskušanja.

Koristi, ki so jih opazili s klopidogrelom, so bile neodvisne od drugih akutnih in dolgotrajnih srčno-žilnih terapij (kot je heparin /nizkomolekularni heparin, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, zdravila za zniževanje lipidov, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE)). Učinkovitost klopidogrela so opazili neodvisno od odmerka acetilsalicilne kisline (75-325 mg enkrat na dan).

Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice sta bili varnost in učinkovitost klopidogrela vrednoteni v dveh randomiziranih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih študijah, CLARITY in COMMIT.

V CLARITY preskušanje 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 klopidogrel (300 mg začetni odmerek, nato pa 75 mg na dan, $n=1.752$) ali placebo ($n=1.739$), oboje v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (150 mg do 325 mg kot udarni 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 %, nefebrinsko specifične: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, 54,7 % zaviralce ACE in 63 % statine.

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

V COMMIT preskušanje z 2x2 faktorsko raziskovalno zasnovo je bilo vključenih 45.852 bolnikov v 24 urah po nastopu simptomov, ki bi lahko kazali na miokardni infarkt, z neustreznimi vrednostmi EKG, ki so to potrjevale (npr. elevacija ST spojnice, depresija ST spojnice ali blok levega kraka). Bolniki so 28 dni oziroma do odpusta iz bolnišnice dobivali klopidogrel (75 mg/dan, $n=22.961$) ali placebo ($n=22.891$) v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (162 mg/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.

Klopidogrel je značilno zmanjšal relativno tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 7 % ($p=0,029$) in relativno tveganje za kombinacijo ponovni infarkt, kap ali smrt za 9 % ($p=0,002$), kar je predstavljalo absolutno zmanjšanje za 0,5 % oziroma 0,9 %. Ta koristni učinek se je pojavil pri vseh starostih, obeh spolih in ob jemanju fibrinolitikov ali brez njih, opazili so ga že po 24 urah.

Pediatrična populacija

V študiji povečevanja odmerka, ki je vključevala 86 novorojenčkov ali dojenčkov, starih do 24 mesecev, s tveganjem za pojav tromboze (PICOLO), so klopidogrel ocenili v zaporednih odmerkih 0,01, 0,1 in 0,2 mg/kg pri novorojenčkih in dojenčkih ter 0,15 mg/kg samo pri novorojenčkih. Odmerek 0,2 mg/kg je dosegel povprečno 49,3 % zavrtje (agregacija trombocitov povzročena s 5 μM ADP), primerljivo kot pri odraslih ob uporabi zdravila Klopidogrel Generics v odmerku 75 mg/dan.

Randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin (CLARINET) je vključevala 906 pediatričnih bolnikov (novorojenčkov in dojenčkov) s cianotično prirojeno srčno hibo, paliativno oskrbljeno s sistemsko-pljučnim arterijskim spojem (šantom). Bolnike so naključno razdelili v skupino, ki je prejela klopidogrel v odmerku 0,2 mg/kg ($n = 467$) ali skupino, ki je prejela placebo ($n = 439$) s sočasnim osnovnim zdravljenjem do izvedbe operacije druge stopnje. Povprečni čas med paliativno oskrbo s spojem in prvo uporabo preskušane zdravila je bil 20 dni. Približno 88 % bolnikov je sočasno prejelo acetilsalicilno kislino (v razponu odmerkov od 1 do 23 mg/kg/dan). Med skupinama ni bilo značilnih razlik v primarnem sestavljenem opazovanem dogodku, ki je obsegal smrt, trombozo spoja ali srčno intervencijo pred starostjo 120 dni po dogodku, za katerega je bilo ocenjeno, da je trombotične narave: v skupini s klopidogrelom je bilo takšnih 89 (19,1 %) in v skupini s placebom 90 (20,5 %) (glejte poglavje 4.2). Najpogosteje opisani neželeni dogodek tako v skupini s klopidogrelom kot tudi v skupini s placebom je bila krvavitev, vendar se pojavljanje krvavitev med skupinama ni značilno razlikovalo. Med dolgoročnim varnostnim spremljanjem omenjene študije je 26 bolnikov, ki so pri enem letu starosti še vedno imeli spoj, prejelo klopidogrel do 18. meseca starosti. Med dolgoročnim spremljanjem niso ugotovili novih zadržkov v zvezi z varnostjo.

Preskušanja CLARINET in PICOLO so izvedli z uporabo pripravljene raztopine 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 mg/ml po enem 75-mg peroralnem odmerku) se je pojavila približno 45 minut po odmerjanju. Absorpcija je najmanj 50 %, ugotovljena na podlagi presnovkov klopidogrela, 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 območju.

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 derivat karboksilne kisline (85 % presnovkov v obtoku), pri drugi pa sodeluje več encimov citokroma P450. Klopidogrel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogrel, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka 2-oksoklopidogrela povzroči nastanek aktivnega presnovka, tiolnega derivata klopidogrela. *In vitro* poteka ta presnovna pot s CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. *In vitro* izolirani aktivni tiolni presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

Izločanje

Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega klopidogrela, se ga je pri ljudeh 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 presnovka je bil 8 ur po enkratnem in večkratnem dajanju.

Farmakogenetika

Klopidogrel aktivira več polimorfnih 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. Alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 predstavljata 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 skupnih 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 ali *1/*3	26	29	50
Slaba presnova: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ali *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 ljudeh s srednje in slabo izraženo presnovo je po 300- ali 600-mg začetnem odmerku in 75-mg vzdrževalnem odmerku zmanjšala $C_{\max}$ in AUC aktivnega presnovka za 30 do 50 %. Manjša izpostavljenost aktivnemu presnovku povzroči manjše zaviranje trombocitov ali večjo reaktivnost trombocitov. Doslej so zmanjšane antitrombocitne odzive na klopidogrel opisali pri ljudeh s srednjo in slabo izraženo presnovo v 21 opisanih študijah, ki so zajele 4.520 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 z zmanjšano presnovo (osebe, pri katerih se zdravilo srednje ali slabo presnavlja) večji delež srčno-žilnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali tromboze na žilni opornici kot pri bolnikih z zelo izrazito presnovo. V peti kohortni študiji (n = 2.208; Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri osebah s slabo izraženo presnovo.

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 klopidogrela.

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogrela na dan, je bilo pri osebah s hudo boleznijo ledvic (očistek kreatinina 5 do 15 ml/min) zaviranje z ADP sprožene agregacije trombocitov manjše (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 klopidogrela na dan. Poleg tega je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogrela na dan v obdobju 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 dogodka kliničnega izida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

O kancerogenem učinku klopidogrela v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri človeku ob jemanju kliničnega odmerka 75 mg/dan), ki so ga mišim dajali 78 tednov, podganam pa 104 tedne, ni bilo dokazov.

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

Ugotovili pa so, da klopidogrel ne vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in da ni teratogen niti za podgane niti za kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopidogrel povzročil blago upočasnitev razvoja mladičkov. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidogrelom,

so pokazale, da se izhodna spojina ali njeni presnovki izločajo v mleko. Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (neprijeten okus).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

hidrogenirano ricinusovo olje
škrob, predgelirani (koruzni)
celuloza, mikrokristalna
manitol (E421)
polisorbat 80 (E433)
povidon
krospovidon

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Hladno varjeni pretisni omoti: 3 leta
HDPE plastični vsebniki: 3 leta
PVC pretisni omoti: 2 leti

HDPE plastični vsebniki: zdravilo porabite v 50 dneh po odprtju vsebnika

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje v plastičnih vsebnikih vsebuje belo HDPE plastenko z belo neprozorno polipropensko zaporko.

Velikost pakiranj: 50, 60, 84, 90, 100 in 500

Pakiranje v PVC pretisnih omotih (za prodajo) vsebuje trdo kaljeno aluminijasto folijo, prevlečeno z toplotno tesnjenim lakom na eni strani in prozorno PVC oblogo na drugi strani.

Velikost pakiranj: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 in 112 tablet ali v perforiranih enodmernih pretisnih omotih s 30 x 1 ali 50 x 1 tableto ali koledarsko pakiranje po 28 tablet.

Pakiranje v hladno varjenih pretisnih omotih (za prodajo) vsebuje aluminijasto folijo (aluminijasta folija laminirana z usmerjenim poliamidom na eni strani in s PVC na drugi strani t.j. OPA/Alu/PVC) in toplotno kaljeno aluminijasto folijo na drugi strani.

Velikost pakiranja: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 in 112 tablet ali v perforiranih enodmernih pretisnih omotih s 30 x 1 ali 50 x 1 tableto ali koledarsko pakiranje po 28 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics (UK) Ltd. Albany Gate, Darkes Lane, Potters Bar, Hertfordshire EN6 1TL, Velika Britanija

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

5363-I-1339/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 18.05.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.04.2014