

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİLOXOL® 75 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film tablet 75 mg klopidogrel eşdeğer 97.875 mg klopidogrel hidrogen sülfat içerir.

Yardımcı maddeler:

Mannitol (E421)	120.175 mg
Hidrojene hint yağı	1.225 mg
Laktoz monohidrat (sığır)	2.800 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Açık pembe, yuvarlak, bikonveks film tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Aterotrombotik olayların önlenmesi:

- Erişkin hastalarda: Geçirilmiş Miyokard İnfarktüsü, Geçirilmiş İnme veya Periferik Arter Hastalığı

Semptomatik aterosklerotik hastalık öyküsü olan hastalarda (geçirilmiş inme, geçirilmiş miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı gibi) vasküler iskemik olayların (miyokard infarktüsü, inme, vasküler ölüm) önlenmesi.

- Erişkin hastalarda: Akut Koroner Sendrom

Medikal olarak tedavi edilmesi gereken veya perkütan koroner girişim yapılan (stentli veya stentsiz) veya koroner arter bypass graft cerrahisi (CABG) geçirenler de dahil olmak üzere akut koroner sendromu olan (ST elevasyonsuz unstabil angina ya da Q-dalgasız miyokard infarktüsü veya ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü) hastalardaki; kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü veya inme kombine sonlanım oranının yanı sıra kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü, inme veya refrakter iskemi kombine sonlanım oranının azaltılması.

- Atriyal fibrilasyonda aterotrombotik ve tromboembolik olayların önlenmesi

Klopidogrel, vasküler olaylar açısından en az bir risk faktörlü, Vitamin K Antagonisti (VKA) tedavisi alamayan ve düşük kanama riski olan atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda, inme de dahil olmak üzere aterotrombotik ve tromboembolik olayların önlenmesinde, ASA ile kombine olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

- Geçirilmiş Miyokard İnfarktüsü, Geçirilmiş İnme veya Periferik Arter Hastalığı
Klopidogrel 75 mg'lık tek doz halinde verilmelidir.

- Akut Koroner Sendrom

ST elevasyonsuz akut koroner sendromu (unstable angina ya da Q-dalgasız miyokard infarktüsü) olan hastalarda, klopidogrel tedavisine 300 mg'lık tek bir yükleme dozuyla başlanmalı ve daha sonra uzun vadede günde bir kez 75 mg'lık doz ile devam edilmelidir (günde 75 mg ila 325 mg dozunda asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte). Yüksek doz ASA kanama riski artışı ile ilişkili olduğundan ASA dozunun 100 mg'dan fazla olmaması önerilir. Optimal tedavi süresi resmi olarak saptanmamıştır. Klinik çalışma verileri 12 aya dek kullanımını desteklemektedir ve maksimum yarar 3 ayda görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.1).

ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda klopidogrel tedavisine, trombolitiklerle birlikte veya yalnızca ASA ile kombine olarak 300 mg'lık tek bir yükleme dozuyla başlanmalı ve günde bir kez 75 mg'lık doz ile devam edilmelidir. Kombine tedaviye, semptomlar başladıktan sonra olabildiğince erken başlanmalı ve en az dört hafta süreyle devam edilmelidir. Klopidogrelin ASA ile birlikte dört haftadan uzun süreyle kullanımının yararı araştırılmamıştır (Bkz. bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler).

Atriyal fibrilasyonlu hastalara, klopidogrel 75 mg'lık tek doz halinde verilmelidir. ASA (75-100 mg/gün) uygulamasına klopidogrel ile kombine olarak başlanmalı ve devam edilmelidir (Bkz. bölüm 5.1.).

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır.

Klopidogrel yemekle beraber veya yemek aralarında alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

- Böbrek yetmezliği/Karaciğer yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda klopidogrel ile elde edilen terapötik deneyim sınırlıdır. Bu nedenle, klopidogrel bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Kanama diyatezi olabilecek orta şiddette karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki deneyim sınırlıdır.

Bu nedenle, klopidogrel bu popülasyonda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm “4.3).

- Pediyatrik popülasyonda
Çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği tespit edilmemiş olduğundan klopidogrel kullanılmamalıdır.
- Geriyatrik popülasyon:
ST elavasyonlu akut miyokard enfarktüsü olan 75 yaşın üzerindeki hastalarda klopidogrel tedavisine, yükleme dozu verilmeden başlanmalıdır.
- Farmakogenetik
CYP2C19 için zayıf metabolize edici olma durumu, klopidogrelle cevabın azalması ile ilişkilidir. Zayıf metabolize ediciler için optimum doz rejimi henüz tespit edilmemiştir (Bkz. bölüm 5.2.).

4.3. Kontrendikasyonlar

- İlacın bileşimindeki etkin madde veya yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Ciddi karaciğer hastalığı
- Peptik ülser veya intrakraniyal hemoraji gibi aktif patolojik kanamalar
- Repaglinid ile birlikte kullanılması (bkz. bölüm 4.5.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kanama ve hematolojik bozukluklar:

Kanama riski ve istenmeyen hematolojik etkiler nedeniyle, tedavi sırasında bu tür şüpheli semptomların ortaya çıkması durumunda, derhal kan hücreleri sayımı ve/veya diğer gerekli testler yapılmalıdır (Bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen Etkiler). Diğer antiagregan ajanlarla olduğu gibi, klopidogrel de travma, cerrahi ya da diğer patolojik durumlara bağlı olarak kanama riski artmış olabilecek olan hastalarda ve ASA, heparin, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri, Cox-2 inhibitörleri dahil non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar veya trombolitikler ve selektif serotonin gerilim inhibitörleriyle birlikte alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar, kanama belirtileri açısından gizli kanama dahil olmak üzere özellikle tedavinin ilk haftasında ve/veya invazif kardiyak girişimler veya ameliyat sonrasında dikkatle izlenmelidir. Kanama şiddetini artırabileceğinden, klopidogrelin oral antikoagülanlar ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim ve Diğer Etkileşim Biçimleri).

Bir hastaya elektif cerrahi operasyon uygulanacağı ve antiagregan etki istenmediği takdirde, klopidogrel cerrahi operasyondan 7 gün önce kesilmelidir.

Tekrarlayan iskemik olay riski yüksek, yakın zamanda geçici iskemik atak ya da inme geçirmiş hastalarda, ASA ve klopidogrel kombinasyonunun majör kanamayı artırdığı

gösterilmiştir. Bu yüzden, yararının kanıtlandığı klinik durumlar dışında, böyle bir kombinasyon uygulanmasında tedbirli olunmalıdır.

Klopidogrel kanama süresini uzattığından, kanamaya eğilimli lezyonları (özellikle gastrointestinal ve göz içi) bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hastalara, klopidogrel kullanımı sırasında (tek başına ya da ASA ile birlikte) ortaya çıkabilecek kanamaların her zamankinden daha uzun sürede durdurulabileceği ve herhangi bir olağan dışı kanamayı (yeri ya da süresi) hekimlerine bildirmeleri gerektiği söylenmelidir. Hastaların, herhangi bir cerrahi girişim planlanmadan ve herhangi bir yeni ilaca başlamadan önce hekimine ve diş hekimine klopidogrel kullanmakta olduğunu bildirmesi gerekir.

DİLOXOL ile eş zamanlı omeprazol ya da esomeprazol kullanımından kaçınılmalıdır. Klopidogrelin aktif metabolitinin oluşumunda CYP2C19 inhibitör etkisi olmayan ya da minimal düzeyde olan başka bir asit düşürücü ilaç kullanılması düşünülmelidir. Lansoprazol ve pantoprazolün omeprazol ya da esomeprazole göre DİLOXOL'un antitrombosit aktivitesi üzerindeki etkisi daha azdır.

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP):

Trombotik trombositopenik purpura (TTP); TTP nadiren klopidogrel kullanımını takiben, bazen kısa süre içinde (< 2 hafta), bildirilmiştir. TTP plazmaferez ile hızlı tedavi gerektiren, potansiyel olarak fatal bir durumdur. TTP, trombositopeni, mikroanjyopatik hemolitik anemi (periferik yaymada fragmente şistositler (fragmente eritrositler) görülebilir), nörolojik bulgular, böbrek disfonksiyonu ve ateş karakterizedir.

Yeni geçirilmiş iskemik inme:

Veri eksikliği nedeniyle, akut iskemik inmenin ilk 7 günü boyunca klopidogrel kullanımı tavsiye edilmez.

Edinilmiş hemofili:

Klopidogrel kullanımını takiben, edinilmiş hemofili bildirilmiştir. Kanamalı veya kanamasız, doğrulanmış izole aktive Parsiyal Tromboplastin Süresi (aPTT) uzaması vakalarında, edinilmiş hemofili değerlendirilmelidir. Edinilmiş hemofili teşhisi teyit edilmiş hastalar uzmanların denetiminde tedavi edilmelidir ve klopidogrel kesilmelidir.

Sitokrom P450 2C19 (CYP2C19):

Farmakogenetik: CYP2C19 zayıf metabolize edici hastalarda, tavsiye dozundaki klopidogrel, klopidogrel aktif metabolitini daha az oluşturur ve trombosit fonksiyonu üzerinde daha az etkilidir. Hastanın CYP2C19 genotipini belirlemek için testler mevcuttur.

Klopidogrelin aktif metabolitine dönüşmesi kısmen CYP2C19 aracılığı ile olduğundan, bu enzimin aktivitesini inhibe eden ilaçların kullanımının klopidogrel aktif metabolit kan düzeylerinde azalmaya yol açması beklenir. Bu etkileşmenin klinik ilişkisi kesin değildir. Önlem olarak, CYP2C19 enziminin kuvvetli veya orta kuvvetli inhibitörleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Tiyenopiridinler arasında çapraz reaksiyon:

Tiyenopiridinler arasında çapraz reaktivite bildirildiğinden, hastaların başka bir tiyenopiridine (ömeğin tiklopidin, prasugrel) karşı aşırı duyarlılık öyküsü olup olmadığı değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8). Tiyenopiridinler hafiften şiddetliye kadar değişebilen alerjik reaksiyonlara (döküntü, anjiyoödem veya trombositopeni ve nötropeni gibi hematolojik reaksiyonlar) neden olabilirler. Daha önce bir tiyenopiridine karşı alerjik reaksiyon ve/veya hematolojik reaksiyon gelişen hastalarda, bir başka tiyenopiridine karşı aynı veya farklı bir reaksiyonun gelişme riski daha yüksektir. Çapraz reaktivite açısından takip önerilir.

CYP2C8 Substratları:

Klopidogrel ile CYP2C8 substratlarını içeren ilaçları birlikte kullanan hastalara dikkat edilmesi gerekmektedir (bkz. bölüm 4.5.).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda klopidogrel ile elde edinilen terapötik deneyim sınırlıdır. Bu nedenle, klopidogrel bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2.).

Karaciğer yetmezliği:

Kanama diyatezi olabilecek orta şiddette karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki deneyim sınırlıdır. Bu nedenle, klopidogrel bu popülasyonda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2.).

Yardımcı maddeler:

DİLOXOL laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

DİLOXOL bileşimindeki hidrojene hint yağı mide bulantısı ve ishale sebep olabilir.

DİLOXOL'ün her dozu 10 g'dan daha az mannitol ihtiva eder; dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral antikoagülanlar

Kanama şiddetini artırabileceğinden, klopidogrelin oral antikoagülanlar ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4.). 75 mg/gün klopidogrel uygulanması, S-varfarin farmakokinetiğini veya uzun dönem varfarin tedavisi gören hastalarda Enternasyonel Normalize Oran (INR)ını değiştirmemiş olsa da; klopidogrelin varfarin ile eşzamanlı uygulanması hemostaz üzerinde bağımsız etkilerden dolayı kanama riskini artırır.

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri:

Klopidogrel, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Asetilsalisilik asit (ASA):

Asetilsalisilik asit ADP-uyarımlı trombosit agregasyonunun klopidogrel ile inhibisyonunu değiştirmemiştir. Fakat klopidogrel asetilsalisilik asidin kollajen uyarımlı trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerini potansiyalize etmiştir. Bununla birlikte, bir gün süreyle günde iki kez 500 mg asetilsalisilik asitin birlikte uygulanması, klopidogrel kullanımının neden olduğu kanama süresi uzamasında anlamlı bir artışa neden olmamıştır. Klopidogrel ile asetilsalisilik asit arasında, kanama riskinin artmasına yol açan farmakodinamik bir etkileşim olabilir. Dolayısıyla, klopidogrel ile asetilsalisilik asidin birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.). Bununla birlikte, klopidogrel ve ASA, bir yıl süreyle birlikte uygulanmıştır (Bkz. Bölüm 5.1.).

Heparin:

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, klopidogrel heparin dozunun değiştirilmesini gerektirmemiştir veya heparinin koagülasyon üzerindeki etkisini değiştirmemiştir. Heparinin birlikte kullanımı, klopidogrel ile uyarılan trombosit agregasyonunun inhibisyonu üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Klopidogrel ile heparin arasında kanama riskinin artmasına yol açan bir farmakodinamik etkileşim olasıdır. Dolayısıyla, klopidogrel ile heparinin birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Trombolitikler:

Klopidogrel, fibrin veya non-fibrin spesifik trombolitik ajanlar ve heparinlerin birlikte kullanımı, akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda değerlendirilmiştir. Klinik olarak anlamlı kanama insidansı, trombolitik ajanlar ve heparin ile birlikte ASA kullanımında gözlenen ile aynıdır. Bununla birlikte klopidogrelin trombolitik ajanlarla birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8.).

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler):

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir klinik araştırmada, klopidogrel ve naproksenin birlikte uygulaması gizli gastrointestinal kan kaybını artırmıştır. Bununla birlikte, diğer NSAİİ'ler ile yapılan çalışmaların bulunmaması nedeniyle, gastrointestinal kan kaybı riskinin bütün NSAİİ'ler ile artıp artmayacağı bilinmemektedir. Dolayısıyla NSAİİ'ler (Cox-2 inhibitörleri dahil) ve klopidogrel birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI) :

SSRI'ler trombosit aktivasyonunu etkileyerek kanama riskini artırdıklarından, SSRI'lerin klopidogrelle birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

Diğer eşzamanlı tedaviler:

Klopidogrelin aktif metabolitine dönüşmesi kısmen CYP2C19 aracılığı ile olduğundan, bu enzimin aktivitesini inhibe eden ilaçların kullanımının klopidogrel aktif metabolit kan düzeylerinde azalmaya yol açması beklenir. Bu etkileşmenin klinik etkisi kesin değildir. Önlem olarak, CYP2C19 enziminin kuvvetli veya orta kuvvetli inhibitörleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

CYP2C19'u inhibe eden ilaçlara omeprazol ve esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin ve efavirenz dahildir.

Proton pompa inhibitörleri (PPI)

DİLOXOL ile eş zamanlı omeprazol ya da esomeprazol kullanımından kaçınılmalıdır. Klopidogrel'in aktif metabolitinin oluşumunda CYP2C19 inhibitör etkisi olmayan ya da minimal düzeyde olan başka bir asit düşürücü ilaç kullanılması düşünülmelidir. Lansoprazol ve pantoprazolün omeprazol ya da esomeprazole göre DİLOXOL'un antitrombosit aktivitesi üzerindeki etkisi daha azdır.

Klopidogrelle aynı zamanda veya 12 saat arayla, günde 1 defa 80 mg omeprazol uygulaması, klopidogrel aktif metabolitine maruziyeti % 45 (yükleme dozu) ve % 40 (idame dozu) azaltmıştır. Azalma, trombosit agregasyonu inhibisyonunda % 39 (yükleme dozu) ve % 21 (idame dozu) düşüşle ilişkili olmuştur. Esomeprazolün klopidogrelle benzer bir etkileşim göstermesi beklenir.

Hem gözlemsel hem klinik çalışmalarda, bu farmakokinetik/farmakodinamik etkileşimin majör kardiyovasküler olaylar açısından klinik etkilerine dair tutarsız veriler bildirilmiştir. Önlem olarak, omeprazol veya esomeprazol ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır.

Pantoprazol veya lansoprazol ile, metabolit maruziyetinde daha az düşüş gözlenmiştir. Günde 1 defa 80 mg pantoprazol ile eşzamanlı tedavi sırasında, aktif metabolit plazma konsantrasyonları % 20 (yükleme dozu) ve % 14 (idame dozu) azalmıştır. Bu, trombosit agregasyonu inhibisyonunda % 15 (yükleme dozu) ve % 11 (idame dozu) düşüşle ilişkili olmuştur. Bu sonuçlar, klopidogrel ve pantoprazolün birlikte kullanılabileceğini göstermektedir.

H2 blokörleri (CYP2C19 inhibitörü olan simetidin hariç) ve antasidler gibi mide asidini azaltan diğer ilaçların klopidogrel'in antitrombosit aktivitesini engellediğine dair kanıt yoktur.

CYP2C8 substratları:

Klopidogrel'in, sağlıklı gönüllülerde repaglinid maruziyetini arttırdığı gösterilmiştir. *In vitro* çalışmalar, repaglinid maruziyetindeki artışın, klopidogrel'in glukronit metaboliti tarafından CYP2C8'in güçlü inhibisyonu nedeniyle olduğunu göstermiştir. Klopidogrel ile repaglinid'in birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.). Plazma konsantrasyonundaki artış riskinden dolayı, klopidogrel ile öncelikli olarak CYP2C8 ile metabolize olan ilaçların (örn. paklitaksel) birlikte kullanımlarına dikkat edilmelidir.

Diğer ilaçlar:

Potansiyel farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimlerinin araştırılması amacıyla, klopidogrel ile diğer eşzamanlı ilaçlarla birçok klinik çalışma yapılmıştır. Klopidogrel atenolol, nifedipin veya hem atenolol hem de nifedipin ile birlikte uygulandığında, klinik olarak anlamlı biçimde ortaya çıkan farmakodinamik etkileşim gözlenmemiştir. Ayrıca, klopidogrel'in farmakodinamik aktivitesi fenobarbital veya östrojenin eş zamanlı uygulanmasından anlamlı düzeyde etkilenmemiştir.

Digoksin ya da teofilin'in farmakokinetiği, klopidogrel ile eşzamanlı kullanımda değişmemiştir. Antiasitler, klopidogrel'in absorpsiyonunu değiştirmemiştir.

İnsan karaciğer mikrozoamları üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, klopidogrel'in karboksilik asit metabolitinin CYP2C9 aktivitesini inhibe edebileceğini göstermiştir. Bu durum, CYP2C9 tarafından metabolize edilen fenitoin, tolbutamid, tamoksifen, torsemid, fluvastatin ve NSAİİ'ler gibi ilaçların plazma düzeylerinin potansiyel olarak artmasına yol açabilir. CAPRIE çalışmasından elde edilen veriler, CYP2C9 tarafından metabolize edilen fenitoin ve tolbutamidin klopidogrel ile birlikte güvenli bir biçimde kullanılabilceğini göstermektedir.

Yukarıda belirtilen spesifik etkileşim çalışmalarının yanı sıra, klopidogrel ile ilgili klinik çalışmalara katılan ve aynı anda birçok değişik ilaç alan hastalarda (diüretikler, beta blokörler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri, kolesterol düşürücü ilaçlar, koroner vazodilatörler, antidiyabetik ajanlar, hormon replasman tedavisi) klinik açıdan anlamlı herhangi bir advers etkileşim gözlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon:

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda, tedavi süresince tıbben etkili doğum kontrol yöntemlerinin kullanılması uygun olacaktır.

Gebelik dönemi

Klopidogrel'in gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Bir önlem olarak, elde edilecek yararın risklere baskın olduğu durumlar haricinde, DİLOXOL'un gebelik sırasında kullanımından kaçınılması önerilir.

Klopidogrel için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

DİLOXOL gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Klopidogrel'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen farmakokinetik/toksikolojik veriler, klopidogrel ve metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3.). Bir önlem olarak, DİLOXOL ile tedavi sırasında emzirilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçan ve tavşanlarda üreme üzerine yapılan çalışmalarda klopidogrelle bağlı olarak fertilitede bozulma veya fetüste herhangi bir zarar görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klopidogrel uygulaması sonrasında araç kullanma yeteneğinde veya psikometrik performansta herhangi bir bozulma gözlenmemiştir. Klopidogrel tedavisi sırasında hastalar araba ve makine kullanabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik deneyim

Klopidogrel, güvenilirlik açısından 12000'i 1 yıl ya da daha uzun süre tedavi alan hastalar olmak üzere 44000'den fazla sayıda hastada değerlendirilmiştir. CAPRIE çalışmasında, 75 mg/gün klopidogrel yaş, cinsiyet ve ırk özelliklerinden bağımsız olarak 325 mg/gün ASA'ya benzer bulunmuştur. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ve ACTIVE-A çalışmalarında gözlenen klinik olarak anlamlı advers etkiler aşağıda tartışılmaktadır. Klinik çalışmalara ek olarak, spontan olarak advers reaksiyonlar rapor edilmiştir.

Kanama hem klinik çalışmalarda hem pazarlama sonrası deneyimde en yaygın bildirilen yan etkidir, çoğunlukla tedavinin ilk ayında bildirilmiştir.

CAPRIE çalışmasında, klopidogrel veya ASA ile tedavi edilen hastalarda, genel kanama insidansı % 9.3 olarak bulunmuştur. Ciddi olgu insidansı, klopidogrel grubunda ve ASA grubunda benzer bulunmuştur (Klopidogrel % 1.4, ASA % 1.6).

CURE çalışmasında, cerrahiden en az beş gün önce tedavisi kesilen hastalarda, koroner bypass graft cerrahisinden sonraki 7 gün içerisinde majör kanamalarda bir artış olmamıştır. Bypass graft cerrahisinin beş günü içerisinde tedavi altında kalan hastalarda, olay oranı klopidogrel + ASA grubunda % 9.6, plasebo + ASA grubunda ise % 6.3 olarak bulunmuştur.

CLARITY çalışmasında, klopidogrel + ASA grubunda, plasebo + ASA grubuna kıyasla kanama açısından artış olmuştur. Majör kanama insidansı her iki grup arasında benzer bulunmuştur. İnsidans oranları, başlangıç özelliklerine ve fibrinolitik tedavi veya heparin tedavisinin tipine göre tanımlanan hasta alt-grupları genelinde tutarlıdır.

COMMIT çalışmasında serebral olmayan majör kanama veya serebral kanama oranları düşüktür ve her iki grupta da benzer bulunmuştur.

ACTIVE-A çalışmasında, majör kanama oranı, klopidogrel + ASA grubunda (% 6.7), plasebo + ASA (% 4.3) grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Majör kanama, her iki grupta da daha çok ekstrakraniyal kaynaklıdır (klopidogrel+ASA grubunda % 5,3; plasebo+ASA grubunda % 3,5) ve çoğunlukla gastrointestinal sistemde ortaya çıkmıştır

(%3,5'e kıyasla % 1,8). Klopidogrel + ASA tedavi grubunda, plasebo + ASA grubuna kıyasla intrakraniyal kanama daha fazla görülmüştür (sırasıyla % 1,4'e karşılık % 0,8). Gruplar arasında, fatal kanama (klopidogrel + ASA grubunda % 1,1; plasebo + ASA grubunda % 0,7) ve hemorajik inme oranları (sırasıyla % 0,8 ve % 0,6) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Klinik çalışmalarda gözlenen veya spontan olarak bildirilen advers reaksiyonlar, sistem-organ sınıflandırmasına ve görülme sıklığına göre aşağıda belirtilmektedir. Görülme sıklığı şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın (\geq %1/10), yaygın (\geq %1/100 ila $<$ %1/10), yaygın olmayan (\geq %1/1000 ila $<$ %1/100), seyrek (\geq %1/10000 ila $<$ 1/1000), çok seyrek ($<$ %1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor):

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni, eozinofili

Seyrek: Nötropeni, şiddetli nötropeni dahil

Çok seyrek: Trombotik trombositopenik purpura (TTP) (bkz. bölüm 4.4.), aplastik anemi, pansitopeni, agranulositoz, şiddetli trombositopeni, granulositopeni, anemi.

Bilinmiyor: Edinilmiş hemofili A

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anaflatik reaksiyonlar, serum hastalığı

Bilinmiyor: Tienopiridinler (örneğin tiklopidin, prasugrel) arasında çapraz reaktif ilaç aşırı duyarlılığı (Bkz. Bölüm 4.4.)

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Konfüzyon, halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: İntrakraniyal kanama (fatal sonuçlanan bazı vakalar bildirilmiştir), baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi

Çok seyrek: Tat duyusunda bozulma

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Gözde kanama (konjunktival, oküler, retinal)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Vasküler bozuklukları

Yaygın: Hematom

Çok seyrek: Ciddi kanama, ameliyat sırasında kanama, vaskülit, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Epistaksis

Çok seyrek: Solunum yolunda kanama (hemoptizi, akciğerlerde kanama), bronkospazm, interstisyel pnömoni, eozinofilik pnömoni

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Gastrointestinal kanama, dispepsi, karnın üst kısmında ağrı, diyare

Yaygın olmayan: Bulantı, gastrit, şişkinlik, kabızlık, kusma, gastrik ülser, duodenal ülser

Seyrek: Retroperitoneal kanama

Çok seyrek: Fatal sonuçlanan gastrointestinal ve retroperitoneal kanama, pankreatit, kolit (ülseratif ve lenfositik kolit dahil), stomatit

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek: Hepatit, akut karaciğer yetmezliği, anormal karaciğer fonksiyon testi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ciltte ezik

Yaygın olmayan: Kızarıklık, kaşıntı, deride kanama (purpura)

Çok seyrek: Makülopapüler eritematöz veya ekfoliyatif kızarıklık, ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem, büllöz dermatit (erythema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis(AGEP), toksik epidermal nekroliz), ilaca bağlı aşırı duyarlılık sendromu, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç kaynaklı döküntü (DRESS), egzema, liken planus

Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları

Seyrek: Jinekomasti

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Kas-iskelet sisteminde kanama (hematrozis), artralji, artrit, miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri

Çok seyrek: Glomerülo nefrit, kan kreatininde artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ameliyat alanında kanama

Çok seyrek: Ateş

Araştırmalar

Çok seyrek: Kanama süresinde uzama, nötrofil sayısında azalma, trombosit sayısında azalma

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klopidogrel ile doz aşımı, kanama zamanında uzamaya ve takiben kanama komplikasyonlarına yol açabilir. Kanama gözleendiğinde gerekli tedavinin uygulanması düşünülmelidir.

Klopidogrelin farmakolojik etkinliğine karşı bir antidot bulunmamaktadır. Uzamış kanama zamanını hızla düzeltmek gerektiğinde, klopidogrelin etkilerini trombosit transfüzyonu tersine çevirebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Heparin hariç trombosit agregasyonu inhibitörleri

ATC kodu: BO1AC/04

Klopidogrel, metabolitlerinden biri trombosit agregasyonu inhibitörü olan bir ön ilaçtır. Klopidogrel, trombosit agregasyonunu inhibe eden aktif metabolitini oluşturmak için CYP450 enzimleri tarafından metabolize edilmelidir. Klopidogrel aktif metaboliti selektif olarak adenosin difosfatın (ADP) trombosit P2Y12 reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek ve takiben glikoprotein GPIIb/IIIa kompleksinin ADP aracılı aktivasyonu trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Irreversibl bağlanma nedeniyle, maruz kalan trombositler geri kalan yaşam süresinde de etkilenirler (yaklaşık 7-10 gün) ve normal trombosit fonksiyonuna geri dönüş trombosit siklusuna paralel bir hızda gerçekleşir. ADP dışındaki agonistler tarafından indüklenen trombosit agregasyonu, salıverilen ADP tarafından trombosit aktivasyonunun amplifikasyonun bloke edilmesi ile de inhibisyona uğrar.

Bu aktif metabolit, bazıları polimorfik olan veya diğer ilaçlarla inhibisyona maruz kalan CYP450 enzimleri tarafından oluşturulmaktadır, dolayısıyla tüm hastalarda yeterli trombosit inhibisyonu oluşturmayacaktır.

Günde 75 mg düzeyinde uygulanan tekrarlanan dozlar ilk günden itibaren ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunda önemli bir inhibisyon sağlamıştır. Bu inhibisyon progresif olarak artarak 3. ile 7. günler arasında sabit düzeye ulaşmıştır. Sabit düzeyde, günde 75 mg doz ile gözlenen ortalama inhibisyon %40 ile %60 arasındadır. Trombosit agregasyonu ve kanama süresi genellikle, tedavinin kesilmesinden sonraki 5 gün içerisinde kademeli olarak başlangıç değerlerine geri dönmüştür.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Klopidogrelin güvenliliği ve etkililiği, 88 000'den fazla hastanın dahil edildiği 5 çift-kör çalışmayla değerlendirilmiştir: Klopidogrelin ASA ile karşılaştırıldığı CAPRIE çalışması, klopidogrelin plaseboyla karşılaştırıldığı CURE, CLARITY, COMMIT ve ACTIVE-A çalışmaları (bu çalışmalarda her iki ilaç da, ASA ve diğer standart tedavilerle birlikte uygulanmıştır).

Yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü (MI), yeni geçirilmiş iskemik inme veya yerleşmiş periferik arter hastalığı:

CAPRIE çalışması, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü (< 35 gün), yeni geçirilmiş iskemik inme (7 gün ile 6 ay arasında) veya yerleşmiş periferik arter hastalığı (PAH) ile kendisini gösteren aterotrombozlu 19.185 hastada yapılmıştır. Hastalar 75 mg/gün klopidogrel veya 325 mg/gün ASA gruplarına randomize edilmiş ve 1 ile 3 yıl arasında izlenmiştir. Miyokard enfarktüslü hastaları kapsayan alt grupta yer alan hastaların çoğu akut miyokard enfarktüsünü takip eden ilk beş günde ASA almıştır.

Klopidogrel, ASA ile karşılaştırıldığında yeni iskemik olay (kombine sonlanım noktaları miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve vasküler ölüm) insidansını anlamlı düzeyde düşürmüştür. İkincil sonlanım noktası olarak toplam mortalite analizi, klopidogrel (% 5.8) ile ASA (% 6.0) arasında bir fark göstermemiştir.

Durumun niteliğine göre (miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve PAH) yapılan bir alt-grup analizinde, en yüksek yarar oranı ($p=0.003$ 'de istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmak üzere) çalışmaya PAH nedeniyle alınan hastalarda (özellikle miyokard enfarktüsü öyküsü de bulunan hastalar) gözlenirken, inme geçirmiş hastalarda bu oran daha düşüktür (ASA'dan istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklı değil). Ayrıca yaşla yapılan bir alt grup analizi, klopidogrelin 75 yaş üzerindeki hastalarda ortaya çıkarttığı yararın, ≤ 75 yaş hastalardakine göre daha az olduğunu göstermiştir.

CAPRIE çalışması, tek tek alt grupların etkililiğini değerlendirmek üzere güçlendirilmediğinden, niteliksel durumlar açısından rölatif risk azalmasında bir fark bulunup bulunmadığı açık değildir.

Akut koroner sendrom:

CURE çalışmasına akut koroner sendromlu (unstabil angina ya da Q-dalgasız miyokard enfarktüsü) ve en son göğüs ağrısı ya da iskemiyle uyumlu semptom atağının başlamasından sonraki 24 saat içinde gelen 12.562 hasta katılmıştır. Hastalar, her iki gruba da kombinasyon halinde ASA (günde tek doz 75-325 mg) ve diğer standart tedavileri verilmek üzere, ya klopidogrel (300 mg'lık yükleme dozunun ardından 75 mg/gün dozda) ya da plasebo grubuna randomize edilmiş ve bir yıl süreyle tedavi altında tutulmuştur.

Primer sonlanım noktasına [kardiyovasküler (KV) ölüm, miyokard enfarktüsü (MI) veya inme] ulaşan hastaların sayısı, klopidogrel ile tedavi edilen grupta 582 (% 9.3), plasebo alan grupta ise 719 (% 11.4) olarak bulunmuştur. Bu da, klopidogrel ile tedavi edilen grupta % 20

oranında rölatif risk azalması olduğunu göstermektedir (% 95 Güven aralığı % 10-28; p=0.00009). (Rölatif risk azalması hastalar konservatif olarak tedavi edildiğinde % 17, stentli veya stentsiz perkütan koroner girişimi ile % 29 ve koroner bypass graft cerrahisi (CABG) durumunda ise % 10 olarak bulunmuştur). Yeni kardiyovasküler olaylar önlenmiştir. Böylece 3 aylık tedavi sonrasında, klopidogrel + ASA grubu ile elde edilen yarar artmamış, ama kanama riski devam etmiştir. (Bkz. Bölüm 4.4. Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler.)

Ko-primer sonlanım noktasına (KV ölüm, Mİ, inme veya refrakter iskemi) ulaşan hasta sayısı, klopidogrel tedavisi alan grupta 1035 (% 16.5), plasebo alan grupta ise 1187 (% 18.8) oranında bulunmuştur. Bu da klopidogrel ile tedavi edilen grupta % 14'lük rölatif risk azalması olduğunu göstermektedir (%95 Güven aralığı % 6-% 21, p=0.0005).

Farklı özelliklere (örn. unstabil angina veya Q-dalgasız MI, düşük-yüksek risk düzeyleri, diyabet, revaskülarizasyon ihtiyacı, yaş, cinsiyet, vb.) sahip hastalarla elde edilen sonuçlar, primer analiz sonuçlarıyla tutarlıdır. Klopidogrel'in etkililiği, ASA dozundan (75-325 mg günde tek doz) bağımsız olarak gözlenmiştir.

Akut ST elevasyonlu MI geçiren hastalarda, klopidogrel'in etkinliği ve güvenliliği, 2 randomize, plasebo-kontrollü, çift kör çalışmayla [CLARITY ve COMMIT Çalışmaları] değerlendirilmiştir.

CLARITY çalışmasına, ST elevasyonlu miyokard enfarktüsünü takiben 12 saat içinde başvuran ve trombolitik tedavi planlanan 3491 hasta dahil edilmiştir. Hastalara, ASA (150 325 mg'lık yükleme dozunu takiben 75-162 mg/gün dozunda), bir fibrinolitik ajan ve gerektiğinde heparin ile kombine olarak, klopidogrel (300 mg'lık yükleme dozunun ardından 75 mg/gün dozunda, n=1752) veya plasebo (n=1739) uygulanmıştır. Hastalar 30 gün süreyle takip edilmiştir. Primer sonlanım noktası, taburcu edilmeden önce çekilen anjiyogram enfarktüse bağlı arter oklüzyonu veya ölüm veya koroner anjiyografi öncesinde tekrarlayan MI kompozitinin ortaya çıkmasıdır. Anjiyografi geçirmeyen hastalarda, primer sonlanım noktası ölüm veya 8. güne kadar tekrarlayan MI veya hastaneden taburcu olmasıdır.

Klopidogrel grubunda yer alan hastaların % 15'i ve plasebo grubundaki hastaların % 21.7'si primer sonlanım noktasına ulaşmış olup, bu sonuç, klopidogrel lehine % 6.7 oranında bir mutlak azalma ve % 36 oranında bir olasılık azalmasını göstermektedir (GA: % 95; 0.53, 0.76; p<0.001).

2x2 faktöriyel tasarımlı COMMIT çalışmasına, EKG bozukluklarının (ST elevasyonu, ST depresyonu veya sol dal bloğu) eşlik ettiği şüpheli MI semptomlarının başlangıcını takiben 24 saat içinde başvuran 45852 hasta dahil edilmiştir. Hastalara, 28 gün süreyle veya hastaneden taburcu oluncaya kadar, 162 mg/gün dozunda ASA ile kombine olarak, klopidogrel (75 mg/gün dozunda, n=22961) veya plasebo (n=22891) uygulanmıştır. Ko-primer sonlanım noktaları, herhangi bir nedenle ölüm ve ilk olarak ortaya çıkan yeniden enfarktüs oluşumu, stok veya ölümdür.

Klopidogrel herhangi bir nedene bağılı ölüm için rölafif riski anlamlı düzeyde, % 7 (p=0.029) oranında azaltmıştır. Yeniden enfarktüs oluşumu, inme veya ölüm kombinasyonunun rölafif riskini ise % 9 oranında (p=0.002) azaltmıştır.

Atriyal fibrilasyon:

ACTIVE programına dahil iki ayrı çalışma olan ACTIVE-W ve ACTIVE-A çalışmalarına, vasküler olaylar açısından en az bir risk faktörü bulunan atriyal fibrilasyon hastaları dahil edilmiştir. Çalışmaya alınma kriterlerine göre hekimler, ACTIVE-W çalışmasına vitamin K antagonisti (VKA) tedavisi (örneğin warfarin) adaylı olan hastaları dahil etmiştir. ACTIVE-A çalışmasına ise, için VKA tedavisinin mümkün olmadığı veya bu tedaviyi almak istemeyen hastalar dahil edilmiştir.

ACTIVE-W çalışması, vitamin K antagonistleriyle tedavinin, klopidogrel + ASA tedavisine kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir.

Çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan ACTIVE-A çalışmasında (N=7554), 75 mg/gün klopidogrel + ASA (N=3772) ile plasebo + ASA (N=3782) karşılaştırılmıştır. Önerilen ASA dozu 75-100 mg/gün olmuştur. Hastalar 5 yıl süreyle tedavi edilmiştir.

ACTIVE programına randomize edilen hastalar belgelenmiş atriyal fibrilasyonu bulunan hastalardır (ya sürekli atriyal fibrilasyonu olan ya da son 6 ayda aralıklı olarak en az 2 AF atağı geçirmiş olan ve aşağıdaki risk faktörlerinden en az birine sahip hastalar: ≥ 75 yaş ya da ilaç tedavisi gerektiren diabetes mellitus veya belgelenmiş MI ya da belgelenmiş koroner arter hastalığı olan 55 – 74 yaş arasında olmak; sistemik hipertansiyon tedavisi görüyor olmak; inme, geçici iskemik atak (TIA) ya da MSS dışı sistemik emboli öyküsü; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < 45 olacak şekilde sol ventrikül disfonksiyonu; belgelenmiş periferik vasküler hastalık. Ortalama CHADS₂ puanı 2 bulunmuştur (0-6).

Majör çalışmadan dışlanma kriterleri önceki 6 ay içinde belgelenmiş peptik ülser hastalığı; intraserebral kanama öyküsü; belirgin trombositopeni (trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/l$); klopidogrel ya da oral antikoagülan (OAC) gereksinimi; ya da her iki bileşenden birine karşı intoleranştır.

ACTIVE-A çalışmasına katılan hastaların %73'ü VKA tedavisi alamayan hastalardır.

Primer sonlanım noktasına (inme, MI, MSS dışı sistemik embolizm veya vasküler ölümün ilk ortaya çıkışına kadar geçen süre) ulaşan hastaların sayısı, klopidogrel + ASA ile tedavi edilen grupta 832 (% 22,1), plasebo + ASA ile tedavi edilen grupta 924 (% 24,4) olmuştur (rölafif risk azalması % 11,1'dir; % 95 GA: % 2,4 - % 19,1; p=0,013).

Klopidogrel + ASA ile tedavi edilen grupta majör vasküler olay riskindeki azalma, öncelikle inme insidansındaki önemli düşüşe bağılıdır. İnme, klopidogrel + ASA alan hastaların 296'sında (% 7,8), plasebo + ASA alan hastaların 408'inde (% 10,8) ortaya çıkmıştır (rölafif risk azalması % 28,4; % 95 GA: % 16,8 - % 38,3; p=0,00001).

Pediyatrik popülasyon:

Avrupa Sağlık Otoritesi, pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda tromboembolik olayların önlenmesi için klopidogrel ile yapılan çalışmaların sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bkz. Bölüm 4.2.).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Günde 75 mg tek veya tekrarlanan oral dozlardan sonra, klopidogrel hızla absorbe olur. Değişmemiş klopidogrelin ortalama pik plazma seviyeleri (75 mg tek oral dozdan sonra yaklaşık 2.2-2.5 ng/mL'dir.), dozun uygulanmasından yaklaşık 45 dakika sonra ortaya çıkar. Klopidogrel metabolitlerinin idrardaki atılımı esas alındığında absorpsiyonu en az % 50'dir.

Dağılım:

Klopidogrel ve dolaşımda bulunan ana metaboliti (inaktif), *in vitro* ortamdaki insan plazma proteinlerine geri dönüşümlü olarak bağlanır (sırasıyla % 98 ve % 94). Bu bağlanma, *in vitro* geniş bir konsantrasyon aralığında (100 mg/l konsantrasyona kadar) doyurulabilir değildir.

Biyotransformasyon:

Klopidogrel büyük oranda karaciğerde metabolize olur. *In vitro* ve *in vivo*, klopidogrel iki ana metabolik yola göre metabolize olur: biri esterazlar aracılığı ile olur ve inaktif karboksilik asit türevine hidroliz ile sonuçlanır (karboksilik asit türevi dolaşımdaki metabolitlerin % 85'ini temsil eder). Diğeri multipl sitokrom p450 aracılığı ile olur. Klopidogrel ilk önce ara metabolit 2-okso klopidogrele metabolize olur. Takiben 2-okso klopidogrelin metabolizması ile klopidogrelin tiyol türevi olan aktif metabolit oluşur. *In vitro*, bu metabolik yol CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ve CYP2B6 aracılığı ile olur. *In vitro* ortamda izole edilen aktif tiyol metaboliti hızla ve geri dönüşümsüz olarak trombosit reseptörlerine bağlanarak, trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bu metabolit plazmada izole edilememiştir.

Aktif metabolitin C_{maks} değeri, 4 günlük 75 mg idame dozundan sonra, tek doz 300 mg klopidogrel yükleme dozunu takiben olanın 2 katıdır. Dozun verilmesinden sonra C_{maks} 'a 30-60 dakikada ulaşılır.

Eliminasyon:

İnsanlarda, ^{14}C ile işaretlenmiş klopidogrelin oral dozunu takiben, 120 saat içinde yaklaşık % 50 oranında idrarla ve yaklaşık % 46 oranında feçesle atılır. 75 mg oral tek dozdan sonra, klopidogrelin yarı ömrü yaklaşık 6 saattir. Dolaşımdaki ana metabolitin eliminasyon yarı ömrü tek ve tekrarlanan uygulamalardan sonra 8 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Farmakogenetik

CYP2C19 hem ara metabolit 2-okso klopidogrelin hem de aktif metabolitin oluşumu ile ilişkilidir. Klopidogrel aktif metabolitinin farmakokinetik ve antitrombosit etkileri, *ex vivo* trombosit agregasyon miktar tayini ile ölçüldüğü gibi, CYP2C19 genotipine göre farklılık gösterir.

CYP2C19*1 gen çiftinden her biri tam fonksiyonel metabolizmaya tekabül ederken, CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 gen çiftleri fonksiyonel değildir. CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 gen çiftleri, zayıf metabolize edici Kafkasya (% 85) ve Asya (% 99) ırklarındaki azalmış fonksiyonlu gen çiftlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Zayıf metabolize edici bir hastada yukarıda tanımlanan fonksiyonsuz 2 gen çifti olacaktır. Zayıf CYP2C19 metabolize edici genotipleri için yayınlanan sıklıklar yaklaşık Kafkasyalılarda %2, Siyahlarda %4 ve Çinlilerde %14'tür. Hastanın CYP2C19 genotipinin tespiti için testler mevcuttur.

Dört CYP2C19 metabolize edici grubunda (ultra hızlı, kapsamlı, orta ve zayıf) 10'ar gönüllünün olduğu 40 sağlıklı gönüllüde yapılan çapraz bir çalışmada, ardından 75 mg/gün dozun uygulandığı 300 mg ve 150 mg/gün dozun uygulandığı 600 mg, her biri için toplam 5 günlük (kararlı durum) kullanılarak, farmakokinetik ve antitrombosit cevaplar değerlendirilmiştir. Ultra hızlı, kapsamlı ve orta metabolize edicilerde, aktif metabolit maruziyeti ve ortalama trombosit agregasyonu inhibisyonu (TAI) bakımından büyük fark gözlenmemiştir. Zayıf metabolize edicilerde, aktif metabolit maruziyeti kapsamlı metabolize edicilere kıyasla % 63-71 azalmıştır. 300 mg/75 mg doz rejiminden sonra, zayıf metabolize edicilerde antitrombosit cevap azalmıştır: Kapsamlı metabolize edicilerdeki % 39 TAI (24 saat), % 58 TAI (5. gün) ve ortalama metabolize edicilerdeki % 37 TAI (24 saat), % 60 TAI (5. gün) ile karşılaştırıldığında; ortalama TAI (5 mcM ADP) % 24 (24 saat) ve % 37 (5. gün) olmuştur. Zayıf metabolize ediciler 600 mg/150 mg rejimini aldıklarında, aktif metabolit maruziyeti 300 mg/75 mg rejimiyle olandan fazla olmuştur. Ayrıca, TAI % 32 (24 saat) ve % 61 (5. gün) değerleri de 300 mg/75 mg rejimini alan zayıf metabolize edicilerden yüksek, 300 mg/75 mg rejimi alan diğer CYP2C19 metabolize edicilerinkine benzer bulunmuştur.

Klopidogrelle tedavi edilen hastalarda CYP2C19 genotipinin klinik sonuçlar üzerine etkisi, prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, klopidogrelle tedavi edilen ve genotip sonuçları olan hastalarda bu etkiyi değerlendirmek için yapılmış retrospektif analizler vardır.

TRITON-TIMI 38'de ve kohort çalışmalarının üçünde (Collet, Sibbing, Giusti), metabolizma bozukluğu olan hastalarda (orta ve zayıf metabolize ediciler birlikte), kapsamlı metabolize edicilere kıyasla daha yüksek oranda kardiyovasküler olay (ölüm, miyokard enfarktüsü ve inme) veya stent trombozu görülmüştür.

CHARISMA'da ve bir kohort çalışmada (Simon), kapsamlı metabolize edicilere kıyasla olay oranında artış sadece zayıf metabolize edicilerde gözlenmiştir.

CURE, CLARITY, ACTIVE A ve kohort çalışmalarının birinde (Trenk), metabolize edicileri durumu esas alındığında, olay oranında artış gözlenmemiştir.

Bu analizlerin hiçbiri zayıf metabolize edicilerdeki sonuç farklılıklarını tespit için yeterli büyüklükte değildir.

Özel popülasyonlar:

Karaciğer yetmezliği: Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda 10 gün boyunca günde 75 mg klopidogrel'in tekrarlayan doz uygulamalarından sonra, ADP-indüklenmiş trombosit agregasyonunun inhibisyonu sağlıklı gönüllülerde gözlenenle benzer olmuştur. Kanama süresindeki uzamanın ortalaması da iki grupta benzer bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği:

Günde 75 mg klopidogrel'in tekrarlayan dozlarından sonra, ciddi böbrek hastalığı (kreatinin klerensi dakikada 5 ile 15 ml arasında) bulunan hastalarda, ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun inhibisyonu sağlıklı gönüllülerde gözlenenenden daha düşük (% 25) olmakla birlikte, kanama zamanının uzaması günde 75 mg klopidogrel alan sağlıklı gönüllülerde gözlenenle aynıdır.

Klopidogrel aktif metabolitinin aşağıdaki özel popülasyonların farmakokinetiği bilinmemektedir.

Cinsiyet: Kadın ve erkekleri karşılaştıran küçük bir çalışmada, kadınlarda ADP indüklenmiş trombosit agregasyonunda daha az inhibisyonu gözlenmiştir, ancak kanama süresi uzamasında fark olmamıştır. Büyük, kontrollü klinik çalışmada (İskemik olay riski olan hastalarda klopidogrel'e karşı Aspirin, CAPRIE); klinik sonuç olaylarının insidansı, diğer advers klinik olaylar ve anormal klinik laboratuvar parametreleri erkeklerde ve kadınlarda benzer bulunmuştur.

Yaşlılar: Genç sağlıklı gönüllülere kıyasla yaşlı (≥ 75 yaş) gönüllülerde, trombosit agregasyonu ve kanama süresinde fark olmamıştır. Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Etnik: Orta ve zayıf CYP2C19 metabolizmasına yol açan CYP2C19 gen çiftlerinin prevalansı etnik özelliklere göre farklılık gösterir (Bkz. Farmakogenetik bölümü). CYP genotiplemesinin klinik etkilerini değerlendirmek için literatürde Asya popülasyonuna ait sınırlı veri mevcuttur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve babunlarda yapılan pre-klinik çalışmalar sırasında en sık rastlanan etkiler karaciğerde ortaya çıkan değişikliklerdir. Bu değişiklikler, insanlardaki klinik doz olan 75 mg/gün'ün en az 25 katını temsil eden dozlarda ortaya çıkmış olup, karaciğerdeki metabolizma enzimlerinin üzerindeki bir etkinin sonucudur. Terapötik dozda klopidogrel alan insanlarda, karaciğerdeki metabolize edici enzimler üzerinde bir etki gözlenmemiştir.

Klopidogrel'in, sıçan ve babunlara çok yüksek dozlarda verildiğinde, midede tolere edilemediği de bildirilmiştir (gastrit, gastrik erozyon ve/veya kusma).

Klopidogrel, farelerde 78 hafta süreyle, sıçanlarda ise 104 hafta süreyle günde 77 mg/kg dozlarda uygulandığında, hiçbir karsinojenik etkiye rastlanmamıştır (insanlardaki klinik doz olan 75 mg/gün'ün en az 25 katını temsil eden dozlarda).

Klopidogrel, bir dizi *in vivo* ve *in vitro* çalışmayla, genotoksik etkileri bakımından test edilmiş ve herhangi bir genotoksik etki görülmemiştir.

Klopidogrel'in dişi ve erkek farelerin üremesi üzerinde bir etkisi bulunmamış ve sıçan ya da tavşanlarda teratojenik etki göstermemiştir. Klopidogrel, laktasyon dönemindeki sıçanlara verildiğinde, yavruların gelişiminde hafif bir gecikmeye sebep olmuştur. Radyoaktif madde işaretli klopidogrelle yapılan özel farmakokinetik çalışmalar, ana bileşenin ya da metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir. Sonuç olarak, direkt etki (hafif toksik etki) ya da dolaylı bir etki (düşük palatabilite) olasılığı dışlanamaz.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil selüloz
Mannitol (E421)
Mikrokristalin selüloz
Polietilen glikol
Hidrojene hint yağı
Laktoz monohidrat (sığır)
Hidroksipropil metil selüloz
Titanyum dioksit
Triasetin
Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, PVC/PVDC-Al blister içinde 28 ve 90 film tablet kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: +90 (212) 365 15 00
Faks: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

208/32

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.07.2006
Ruhsat yenileme tarihi: 11.03.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ