

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OPIREL® 75 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film tablet 75 mg klopidogrel eşdeğer 97,875 mg klopidogrel hidrojen sülfat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidroz (inek sütü kaynaklı)..... 130,625 mg

Yardımcı maddeler için bakınız 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

OPIREL® 75 mg film tablet, yuvarlak, bir yüzü "75" baskılı, film kaplı pembe tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Sekonder 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.

Orta ila yüksek riskli Geçici İskemik Atak (GİA) veya minör İskemik İnme (IS) hastalarında klopidogrel, asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte endikedir:

- Erişkin orta ila yüksek riskli GİA (ABCD² skoru \geq 4) veya minör IS (NIHSS² \leq 3) hastalarında, olayın başlamasından sonraki 24 saat içinde.

¹Yaş, kan basıncı, klinik özellikler, süre ve Diabetes mellitus teşhisi

²Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği

- 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 veya 600 mg'lık tek bir yükleme dozuyla başlanmalıdır. Perkütan koroner girişimin amaçlandığı 75 yaşın altındaki hastalarda 600 mg'lık bir yükleme dozu düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4). Klopidogrel tedavisine 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. 75 yaş üzeri tıbbi olarak tedavi edilen hastalar için klopidogrel tedavisine yükleme dozu olmadan başlanmalıdır. Kombine tedaviye, semptomlar başladıktan sonra olabildiğince erken başlanmalı ve en az dört hafta süreyle devam edilmelidir. Klopidogrel'in ASA ile birlikte dört haftadan uzun süreyle kullanımının yararı araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler).

Perkütan koroner girişim planlanan hastalarda klopidogrel, girişim öncesinde mümkün olduğunca erken veya girişim sırasında yükleme dozu 300 mg veya 600 mg olarak uygulanabilir.

Orta ila yüksek riskli GİA veya minör IS hastalar:

Orta-yüksek riskli GİA (ABCD2 skoru ≥ 4) veya minör IS (NIHSS ≤ 3) hastalarında, 300 mg klopidogrel yükleme dozunu takiben günde tek doz 75 mg klopidogrel, günde tek doz ASA (75 mg-100 mg) ile birlikte uygulanmalıdır. Klopidogrel ve ASA tedavisine olayın başlangıcından itibaren 24 saat içinde başlanmalı, tedaviye 21 gün devam edilmeli ve sonrasında tekli antiplatelet tedavisi uygulanmalıdır.

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 popülasyon

Çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği tespit edilmemiş olduğundan klopidogrel kullanılmamalıdır.

- Geriyatrik popülasyon:

ST elevasyonlu 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 Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Ciddi karaciğer hastalığı
- Peptik ülser veya intrakraniyal hemoraji gibi aktif patolojik kanamalar

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). 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 (NSAID) veya selektif serotonin gerialım inhibitörleriyle veya CYP2C19 güçlü indükleyicileriyle veya pentoksifilin gibi kanama riski ile ilişkilendirilebilecek diğer ilaçları 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).

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 dış hekimine klopidogrel kullanmakta olduğunu bildirmesi gerekir.

ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu hastalarda ve 75 yaş ve üzeri hastalarda, bu popülasyondaki artan kanama riski nedeniyle, klopidogrel 600 mg yükleme dozu kullanımı önerilmemektedir.

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP):

Trombotik trombositopenik purpura (TTP); TTP klopidogrel kullanımını takiben, bazen kısa bir maruziyet sonrasında çok seyrek olarak bildirilmiştir. TTP, trombositopeni ve nörolojik bulgular, böbrek disfonksiyonu veya ateş ile ilişkilendirilen mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile karakterizedir. TTP plazmaferez dahil hızlı tedavi gerektiren, potansiyel olarak fatal bir durumdur.

Yeni geçirilmiş iskemik inme:

- Tedavi başlangıcı
 - Akut minör IS veya orta ila yüksek riskli GİA hastalarında olayın başlamasından en geç 24 saat sonra ikili antitrombosit tedavi (klopidogrel ve ASA) başlanmalıdır.
 - İntrakraniyal kanama (travmatik olmayan) öyküsü olan akut minör IS veya orta ila yüksek riskli GİA hastalarında kısa süreli ikili antiplatelet tedavisinin yarar-risk dengesine ilişkin veri yoktur.
 - Minör olmayan IS hastalarında, klopidogrel monoterapisine sadece olayı takip eden ilk 7 günden sonra başlanmalıdır.
- Minör olmayan IS hastaları (NIHSS > 4)
Veri eksikliği göz önüne alındığında, ikili antiplatelet tedavisinin kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.1).
- Girişimin gerekli olduğu veya planlandığı, yakın zamanda geçirilmiş minör IS veya orta ila yüksek riskli GİA hastalarında Karotis endarterektomi veya intravasküler trombektomi ile tedavinin endike olduğu hastalarda veya tromboliz veya antikoagülan tedavi planlanan hastalarda ikili antiplatelet tedavisinin kullanımını destekleyecek veri yoktur. Bu durumlarda ikili antiplatelet tedavisi önerilmez.

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.

Klopidogrel 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 önemi kesin değildir. Önlem olarak, CYP2C19 enziminin kuvvetli veya orta kuvvetli inhibitörleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (CYP2C19 inhibitörlerinin listesi için bkz. Bölüm 4.5, ayrıca bkz. Bölüm 5.2).

CYP2C19 aktivitesini indükleyen tıbbi ürünlerin kullanımının, klopidogrel aktif metabolitinin ilaç seviyelerinde artışa neden olması beklenir ve kanama riskini artırabilir. Önlem olarak, güçlü CYP2C19 indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

CYP2C8 substratları:

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

Tiyenopiridinler arasında çapraz reaksiyon:

Tiyenopiridinler arasında çapraz reaktivite bildirildiğinden, hastaların başka bir tiyenopiridine (örneğin 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 nütropeni 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 riskinde artış olabilir. Tiyenopiridine karşı bilinen bir alerjisi olan hastalarda hipersensitivite bulgularının izlenmesi önerilir.

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Yardımcı maddeler:

OPIREL® laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kanama riski ile ilişkilendirilebilecek ilaçlar:

Potansiyel katkı etkisi nedeni ile kanama riskinde artış bulunmaktadır. Dolayısıyla klopidogrel, kanama riski ile ilişkilendirilebilecek ürünler ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Oral antikoagülanlar

Kanama şiddetini artırabileceğinden, klopidogrel 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; klopidogrel 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-uyarımli trombosit agregasyonunun klopidogrel ile inhibisyonunu değiştirmemiştir. Fakat klopidogrel asetilsalisilik asitin kollajen uyarımli 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 beraber klopidogrel 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:

CYP2C19 indükleyicileri

Klopidogrel kısmen CYP2C19 tarafından aktif metabolitine metabolize edildiğinden, bu enzimin aktivitesini indükleyen tıbbi ürünlerin kullanımının, klopidogrelin aktif metabolitinin artan ilaç seviyelerine neden olması beklenir.

Rifampisin, CYP2C19'u güçlü bir şekilde indükler ve hem klopidogrel aktif metabolitinin hem de trombosit inhibisyonuna neden olur ve bu da özellikle kanama riskini artırabilir. Önlem olarak, güçlü CYP2C19 indükleyicilerin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

CYP2C19 inhibitörleri

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 etkileşimin klinik ilişkisi 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)

OPİREL® 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 OPİREL®'in 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 (bkz. Bölüm 4.4).

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 kullanılabilirliğini göstermektedir.

H2 blokörleri veya antasidler gibi mide asidini azaltan diğer tıbbi ürünlerin klopidogrelin antitrombosit aktivitesini engellediğine dair kanıt yoktur.

Desteklenmiş anti-retroviral tedavi (ART): Desteklenmiş anti-retroviral tedaviler (ART) ile tedavi edilen HIV hastalarının vasküler olay riski yüksektir. Ritonavir veya kobisistat destekli ART ile tedavi edilen HIV hastalarında önemli ölçüde azalmış trombosit inhibisyonu gösterilmiştir. Bu bulguların klinik önemi belirsiz olmakla birlikte, tıkanmanın açılması sonrası tekrar tıkanma olayları yaşayan veya klopidogrel yüklemesi tedavisi programı altında trombotik olaylarla karşılaşan ritonavir ile desteklenmiş ART ile tedavi edilen HIV ile enfekte hastaların spontan raporları vardır. Ortalama trombosit inhibisyonu, klopidogrel ve ritonavirin birlikte kullanılmasıyla azaltılabilir. Bu nedenle, klopidogrelin ART ile desteklenmiş tedavilerle birlikte kullanılması önerilmemelidir.

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, klopidogrelin farmakodinamik aktivitesi fenobarbital veya östrojenin eş zamanlı uygulanmasından anlamlı düzeyde etkilenmemiştir.

Digoksin ya da teofilinin farmakokinetiği, klopidogrel ile eş zamanlı kullanımda değişmemiştir. Antiasitler, klopidogrelin emilim miktarını değiştirmemiştir.

CAPRIE çalışmasından elde edilen veriler, CYP2C9 tarafından metabolize edilen fenitoin ve tolbutamidin, klopidogrel ile güvenli bir şekilde eş zamanlı uygulanabileceğini göstermektedir.

CYP2C8 substratları:

Klopidogrelin, sağlıklı gönüllülerde repaglinid maruziyetini arttırdığı gösterilmiştir. *In vitro* çalışmalar, repaglinid maruziyetindeki artışın, klopidogrelin glukronit metaboliti tarafından CYP2C8'in inhibisyonu nedeniyle olduğunu göstermiştir. Plazma konsantrasyonlarındaki artış riski ile ilişkili olarak, klopidogrel ile CYP2C8 metabolizması öncelikli temizlenen ilaçların (örn. repaglinid paklitaksel) birlikte kullanımlarına dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Yukarıda açıklanan spesifik tıbbi ürün etkileşim bilgileri dışında, aterotrombotik hastalığı olan hastalarda klopidogrel ve yaygın olarak uygulanan bazı tıbbi ürünlerle etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, klopidogrel klinik çalışmalarına katılan hastalar, klinik olarak anlamlı advers etkileşim kanıtı bulunmayan diüretikler, beta blokörler, ACEI (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü), kalsiyum antagonistleri, kolesterol düşürücü ajanlar, koroner vazodilatörler, antidiyabetik ajanlar (insülin dahil), anti epileptik ajanlar ve GPIIb/IIIa antagonistleri dahil olmak üzere çeşitli tıbbi ürünleri eşzamanlı olarak almıştır.

Diğer oral P2Y₁₂ inhibitörlerinde olduğu gibi, opioid agonistlerinin birlikte uygulanması muhtemelen gastrik boşalmanın yavaşlaması nedeniyle klopidogrel emilimini geciktirme ve azaltma potansiyeline sahiptir. Klinik ilgisi bilinmemektedir. Morfin veya diğer opioid agonistlerinin birlikte verilmesini gerektiren akut koroner sendromlu hastalarda parenteral bir antitrombosit ajan kullanılması düşünülmelidir.

Rosuvastatin:

300 mg klopidogrel dozunun uygulanmasından sonra hastalarda rosuvastatin maruziyetini 2 kat (EAA) ve 1,3 kat (C_{maks}) arttırdığı ve 75 mg klopidogrel dozunun tekrarlayan uygulamasının rosuvastatin maruziyetini 1,4 kat (EAA) arttırdığı C_{maks} üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

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, OPİREL®'in 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.

OPİREL® 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, OPİREL® ile tedavi sırasında emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda klopidogrel'in fertiliteyi değiştirdiği gösterilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klopidogrel in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klopidogrel, güvenlik açısından, 12.000'i 1 yıl ya da daha uzun süre tedavi alan hastalar olmak üzere, 44.000'den fazla sayıda hastada değerlendirilmiştir. CAPRIE çalışmasında, 75 mg/gün klopidogrel yaşı, 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, herhangi bir genel kanama insidansı % 9,3 olarak bulunmuştur. Şiddetli olgu insidansı, klopidogrel ve ASA için benzer bulunmuştur.

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 kanamada genel bir artış olmuştur. Majör kanama insidansı her iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu, başlangıç özelliklerine ve fibrinolitik tedavi veya heparin tedavisinin tipine göre tanımlanan hasta alt-grupları genelinde tutarlıdır.

COMMIT çalışmasında serebral olmayan majör kanama veya serebral kanamanın genel 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 % 1/1.000 ila $<$ % 1/100), seyrek (\geq % 1/10.000 ila $<$ % 1/1.000), çok seyrek $<$ % 1/10.000, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor):

Kan ve lenf 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, edinilmiş hemofili A.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anaflaktik reaksiyonlar, serum hastalığı

Bilinmiyor: Tienopiridinler (örneğin tiklopidin, prasugrel) arasında çapraz reaktif ilaç aşırı duyarlılığı (bkz. Bölüm 4.4), özellikle HLA DRA4 alt tipi bulunan hastalarda (Japon popülasyonunda daha sıklıkla) olmak üzere şiddetli hipoglisemiye neden olabilen insülin otoimmün sendromu.

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, agüzi (tat alamama)

Göz hastalıkları

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Klopidoğrele hassasiyet reaksiyonu bağlamında oluşan Kounis sendromu (Vasospastik alerjik anjina / alerjik miyokardiyal infarktüs).

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hematom

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Epistaksis

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Gastrointestinal kanama, dispepsi, karın ağrısı, 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 veya lenfositik kolit dahil), stomatit

Hepato-bilier hastalıklar

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: Eritematöz veya ekfoliyatif kızarıklık, ürtiker, anjiyoödem, büllöz dermatit (eritema 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 meme hastalıkları

Seyrek: Jinekomasti

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri

Çok seyrek: Glomerülonefrit, kan kreatininde artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ameliyat alanında kanama

Çok seyrek: Ateş

Araştırmalar

Yaygın olmayan: 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 bildirilmesi 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.

Klopidogrel'in farmakolojik etkinliğine karşı bir antidot bulunmamaktadır. Uzamış kanama zamanını hızla düzeltmek gerektiğinde, klopidogrel'in etkilerini trombosit transfüzyonu tersine çevirebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan ve kan yapıcı organlar, antitrombotik ajanlar, heparin hariç trombosit agregasyonu inhibitörleri

ATC Kodu: B01AC-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.

Farmakodinamik Etkiler:

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 güvenlilik:

Klopidogrelin güvenliliği ve etkililiği, 100.000'den fazla hastanın dahil edildiği 7 çift-kör çalışmayla değerlendirilmiştir: Klopidogrelin ASA ile karşılaştırıldığı CAPRIE çalışması, klopidogrelin plaseboyla karşılaştırıldığı CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT 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 birkaç günde ASA almıştır.

Klopidogrel, ASA ile karşılaştırıldığında yeni iskemik olayların (miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve vasküler ölümden oluşan birleşik sonlanım noktası) insidansını anlamlı olarak azaltmıştır. Tedavi amaçlı analizde, 2 yıl süreyle tedavi edilen her 1.000 hasta için yeni bir iskemik olay yaşaması engellenmiş ek 10 [GA: 0 - 20] hastaya karşılık gelecek şekilde klopidogrel grubunda 939 olay ve ASA grubunda 1.020 olay gözlemlenmiştir (bağıl risk azalması (RRR) % 8,7; [% 95 GA: 0,2 - 16,4]; p=0,045). İkincil sonlanım

noktası olarak toplam mortalite analizi, klopidogrel (% 5,8) ile ASA (% 6,0) arasında bir fark göstermemiştir.

Kalifiye koşullar (miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve PAH) ile yapılan bir alt grup analizinde, en yüksek yarar PAH nedeniyle çalışmaya alınan hastalarda (özellikle de miyokard enfarktüsü öyküsü olanlarda) görülürken ($p = 0,003$ 'te istatistiksel anlamlılık elde edilmiştir) (RRR = % 23,7; GA: 8,9 – 36,2), inme hastalarında daha zayıf yarar (ASA'dan anlamlı olarak farklı değildir) (RRR = % 7,3; GA: -5,7 – 18,7 [$p=0,258$]) görülmüştür. Sadece yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü temel alan çalışmaya kaydedilen hastalarda, klopidogrel sayısal olarak daha düşüktü, ancak ASA'dan istatistiksel olarak farklı değildi (RRR = -% 4; CI: -22,5 – 11,7 [$p=0,639$]). Ek olarak, yaşa göre yapılan bir alt grup analizi, klopidogrelinin 75 yaş ve altındaki hastalarda gözlemlenene göre 75 yaşın üzerindeki hastalarda daha az yararının olduğunu göstermiştir.

CAPRIE çalışması, alt grupların ayrı ayrı etkililiğini değerlendirmek için güçlendirilmediğinden, kalifiye koşullara göre bağlı risk azalmasındaki farklılıkların gerçek mi yoksa tesadüfen ortaya çıkan bir sonuç mu olduğu net değildir.

Akut koroner sendrom:

CURE çalışmasına ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu (unstable angina ya da Q-dalgasız miyokard enfarktüsü) ve en son göğüs ağrısı ya da iske miyle uyumlu semptom atağının başlamasından sonraki 24 saat içinde gelen 12.562 hasta katılmıştır. Hastalarda yeni iske mi olayı ile uyumlu EKG değişiklikleri veya kardiyak enzimlerin veya troponin I veya T'nin normal üst sınırının en az iki katı olması gerekiyordu. 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 $N=6.259$) ya da plasebo ($N=6.303$) grubuna randomize edilmiştir. Hastalar bir yıla kadar tedavi edilmiştir. CURE çalışmasında 823 (% 6,6) hasta eşzamanlı GPIIb/IIIa reseptör antagonisti tedavisi almıştır. Hastaların % 90'ından fazlasına heparin uygulanmış ve eşzamanlı heparin tedavisinden klopidogrel ile plasebo arasındaki bağlı kanama oranı anlamlı olarak etkilenmemiştir.

Primer sonlanım noktasına [kardiyovasküler (KV) ölüm, miyokard enfarktüsü (MI) veya inme] ulaşan hastaların sayısı, klopidogrel ile tedavi edilen grupta 582 (% 9,3), plasebo ile tedavi edilen 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 translüminal koroner girişimi ile % 29 ve koroner bypass graft cerrahisi (CABG) durumunda ise % 10 olarak bulunmuştur). Yeni kardiyovasküler olaylar (birincil sonlanım noktası), 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 ve 9-12 ay çalışma aralıklarında sırasıyla % 22 (GA: 8,6; 33,4), %32 (GA: 12,8; 46,4), % 4 (GA: -26,9; 26,7), % 6 (GA: -33,5; 34,3) ve % 14 (GA: -31,6; 44,2)) bağlı risk azalmalarıyla önlenmiştir. Böylece 3 aylık tedavi sonrasında, klopidogrel + ASA grubu ile gözlemlenen yarar artmamış, ama kanama riski devam etmiştir (bkz. Bölüm 4.4.).

CURE çalışmasında, trombolitik tedaviye (RRR = % 43,3; GA: % 24,3; % 57,5) ve GPIIb/IIIa inhibitörlerine (RRR = % 18,2; GA: % 6,5; % 28,3) ihtiyacın azalması klopidogrel kullanımıyla ilişkilendirilmiştir.

Ko-primer sonlanım noktasına (KV ölüm, Mİ, inme veya refrakter iskemi) ulaşan hasta sayısı, klopidogrel tedavisi alan grupta 1.035 (% 16,5), plasebo alan grupta ise 1.187 (% 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). Bu yarar, çoğunlukla Mİ insidansındaki istatistiksel olarak anlamlı azalmadan kaynaklanmıştır [klopidogrel ile tedavi edilen grupta 287 (% 4,6) ve plasebo ile tedavi edilen grupta 363 (% 5,8)]. Stabil olmayan anjina nedeniyle yeniden hastaneye yatış oranında bir etki gözlemlenmemiştir.

Farklı özelliklere (örn. unstabil angina veya Q-dalgasız MI, düşük-yüksek risk düzeyleri, diyabet, revaskülarizasyon ihtiyacı, yaş, cinsiyet, vb.) sahip popülasyonlarda elde edilen sonuçlar, primer analiz sonuçlarıyla tutarlıdır. Özellikle, stent yerleştirilen (Stent-CURE) 2.172 hastada (toplam CURE popülasyonunun % 17'si) yapılan bir post-hoc analizde veriler, klopidogrel ile plaseboya kıyasla, klopidogrel ile eş-birincil sonlanım noktası (KV ölüm, Mİ, inme) için % 26,2'lik anlamlı bir RRR ve ayrıca ikinci eş-birincil sonlanım noktası (KV ölüm, Mİ, inme veya refrakter iskemi) için % 23,9'luk anlamlı bir RRR göstermiştir. Ayrıca, bu hasta alt grubunda klopidogrel'in güvenlik profili özel bir endişe yaratmamıştır. Bu nedenle, bu alt kümeden elde edilen sonuçlar, araştırmanın genel sonuçlarıyla uyumludur.

Klopidogrel ile gözlemlenen yararlar, diğer akut ve uzun süreli kardiyovasküler tedavilerden (heparin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonistleri, lipid düşürücü tıbbi ürünler, beta blokerler ve ACE inhibitörleri gibi) bağımsızdır. Klopidogrel'in etkililiği, ASA dozundan (75-325 mg günde tek doz) bağımsız olarak gözlenmiştir.

Akut ST-segment elevasyonlu MI geçiren hastalarda, klopidogrel'in etkililiği 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 3.491 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=1.752) veya plasebo (n=1.739) uygulanmıştır. Hastalar 30 gün süreyle takip edilmiştir. Primer sonlanım noktası, taburcu edilmeden önce çekilen anjiyogramda 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 değildir. Hasta popülasyonu % 19,7'si kadın ve % 29,2'si 65 yaş ve üzeri hastaları içermektedir. Hastaların toplam % 99,7'si fibrinolitik (fibrin spesifik: % 68,7'si, fibrin spesifik olmayan: % 31,1'i), % 89,5'i heparin, % 78,7'si beta bloker, % 54,7'si ACE inhibitörleri ve % 63'ü statin kullanmıştır.

Klopidogrel grubunda yer alan hastaların yüzde onbeşi (% 15) ve plasebo grubundaki hastaların % 21,7'si primer sonlanım noktasına ulaşmış olup, bu sonuç, temel olarak tıkalı enfarktüsle ilişkili arterlerdeki azalma ile ilgili olan klopidogrel lehine % 6,7 oranında bir mutlak azalma ve % 36 oranında bir olasılık azalmasını göstermektedir (GA: % 95:24, % 47 p<0,001). Bu yarar, hastaların yaşı ve cinsiyeti, enfarktüsün yeri ve kullanılan fibrinolitik veya heparin türü dahil olmak üzere önceden belirlenmiş tüm alt gruplarda tutarlı bulunmuştur.

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 45.852 hasta dahil edilmiştir. Hastalara, 28 gün süreyle veya hastaneden taburcu oluncaya kadar, 162 mg/gün dozunda ASA (162 mg/gün) ile kombine olarak, klopidogrel (75 mg/gün dozunda, n=22.961) veya plasebo (n=22.891) uygulanmıştır. Ko-primer sonlanım noktaları, herhangi bir nedenle ölüm ve ilk olarak ortaya çıkan yeniden enfarktüs oluşumu, inme veya ölümdür. Popülasyonun % 27,8'i kadın, % 58,4'ü 60 yaş ve üzeri (% 26'sı 70 yaş ve üzeri) ve % 54,5'i fibrinolitik kullanmış hastadan oluşuyordu.

Klopidogrel herhangi bir nedene bağlı ölüm için rölatif riski anlamlı düzeyde, % 7 (p=0,029) oranında azaltmıştır ve yeniden enfarktüs oluşumu, inme veya ölüm kombinasyonunun rölatif riskini ise % 9 oranında (p=0,002) azaltmıştır; bu da sırasıyla % 0,5 ve % 0,9 değerinde mutlak azalmayı temsil etmektedir. Bu yarar, yaş, cinsiyet ve fibrinolitik kullanan veya kullanmayanlar arasında tutarlıydı ve 24 saat gibi kısa bir sürede gözlemlenmiştir.

Akut Koroner Sendromda (AKS) P₂Y₁₂ İnhibitör Ajanlarının De-Eskalasyonu:

AKS'nin akut fazından sonra ASA (asetilsalisilik asit) ile ilişkili olarak daha potent bir P₂Y₁₂ reseptör inhibitöründen klopidogrelle geçiş, klinik sonuç verileri ile birlikte araştırmacı destekli (ISS) iki randomize çalışmada-TOPIC ve TROPICAL-ACS-değerlendirilmiştir.

Daha potent P₂Y₁₂ inhibitörleri olan tikagrelor ve prasugrel ile kendi pivot çalışmalarından elde edilen klinik yarar, rekürren iskemik olaylarda (akut ve subakut stent trombozu (ST), miyokard enfarktüsü (MI) ve acil revaskülarizasyon) anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmektedir. İskemik yarar ilk yıl süresince tutarlı olsa da tedaviye başladıktan sonra ilk günlerde AKS'den sonra iskemik rekürrenste daha büyük bir azalma gözlenmiştir.

Bunun aksine *post-hoc* analizler, daha potent P₂Y₁₂ inhibitörleri ile kanama riskinde, ağırlıklı olarak AKS sonrası ilk aydan sonra idame faz sırasında olmak üzere istatistiksel açıdan anlamlı artışlar ortaya koymuştur. TOPIC ve TROPICAL-ACS çalışmaları etkililik sürerken kanama olaylarının nasıl azaltılabileceğini araştırmak için tasarlanmıştır.

TOPIC (Akut Koroner Sendromdan Sonra Trombosit İnhibisyonunun Zamanlaması)

Bu randomize, açık etiketli çalışmaya PCI gerektiren AKS hastaları alınmıştır. ASA (asetilsalisilik asit) ve daha potent bir P₂Y₁₂ inhibitörü alan ve bir ayda advers etki izlenmeyen hastalar sabit doz ASA (asetilsalisilik asit) artı klopidogrel (de-eskalasyon yapılmış ikili antitrombosit tedavisi (DAPT)) tedavisine geçiş yapmak veya kendi ilaç rejimlerine devam etmek üzere (değiştirilmemiş DAPT) atanmıştır.

Toplamda STEMI veya NSTEMI veya unstabil anginalı 646 hastanın 645'i analiz edilmiştir (de-eskalasyon yapılmış DAPT (n=322); değiştirilmemiş DAPT (n=323)). De-eskalasyon yapılmış DAPT grubunda 316 hasta (% 98,1) ve değiştirilmemiş DAPT grubunda 318 hasta (% 98,5) için birinci yılda takip değerlendirmesi yapılmıştır. Her iki grup için medyan takip süresi 359 gün olmuştur. Çalışılan kohortların özellikleri iki grupta da benzerlik göstermiştir.

AKS sonrasında 1. yılda kardiyovasküler ölüm, inme, acil revaskülarizasyon ve BARC (Kanama Akademik Araştırma Konsorsiyumu) kanama derecesi en az 2 olma durumunun bileşimi olan primer sonuç, de-eskalasyon yapılmış DAPT grubunda 43 hastada (% 13,4) ve değiştirilmemiş DAPT grubunda 85 hastada (% 26,3) izlenmiştir (p<0,01). Bu istatistiksel olarak anlamlı farkın temel nedeni, de-eskalasyon yapılmış DAPT grubunda iskemik sonlanım noktalarında bir fark bildirilmeksizin (p=0,36) daha az kanama olayının gözlenmesi ve BARC ≥ 2 olan kanama olaylarının daha az sıklıkla meydana gelmesi olup (% 4) bu oran değiştirilmemiş DAPT grubunda % 14,9 olarak kaydedilmiştir (p<0,01). Kanama olayları de-eskalasyon yapılmış DAPT grubunda 30 hastada (% 9,3) ve değiştirilmemiş DAPT grubunda 76 hastada (% 23,5) meydana gelen tüm BARC olarak tanımlanmıştır (p<0,01).

TROPICAL-ACS (Akut Koroner Sendrom Hastalarına Yönelik Kronik Antitrombosit Tedavisi Sırasında Trombosit İnhibisyonuna Yanıt Verme Durumunun Test Edilmesi)

Bu randomize açık etiketli çalışmaya başarılı PCI sonrasında biyobelirteçleri pozitif olan 2610 AKS'li hasta alınmıştır. Hastalar prasugrel 5 veya 10 mg/gün (0-14. günler) (n=1.306) veya ASA (<100 mg/gün) ile kombinasyon halinde prasugrel 5 veya 10 mg/gün (0-7. günler) ve sonrasında klopidogrel 75 mg/güne de-eskalasyon yapılan tedavi (8-14. günler) (n=1304) almak üzere rastgele atanmıştır. On dördüncü günde trombosit fonksiyon testi (PFT) yapılmıştır. Yalnızca prasugrel alan hastalar 11,5 ay boyunca prasugrel almaya devam etmiştir.

De-eskalasyon yapılan hastalar yüksek trombosit reaktivitesi (HPR) testine tabi tutulmuştur. HPR ≥ 46 birim olması halinde hastaların dozu 11,5 ay boyunca prasugrel 5 veya 10 mg/gün doza eskalasyon yapılmıştır. HPR < 46 birim olması halinde ise hastalar 11,5 ay boyunca klopidogrel 75 mg/gün almaya devam etmiştir. Dolayısıyla yönlendirilmiş de-eskalasyon kolunda prasugrel (% 40) veya klopidogrel (% 60) alan hastalar yer almaktadır. Tüm hastalar ASA (asetilsalisilik asit) almaya devam etmiş ve bir yıl boyunca takip edilmiştir.

Primer sonlanım noktası (12 ayda bileşik KV ölüm, MI, inme ve BARC kanama derecesi ≥ 2 insidansı) benzer etkililik göstererek karşılanmıştır. Yönlendirilmiş de-eskalasyon grubundaki 95 hastada (% 7) ve kontrol grubunda 118 hastada (% 9) bir olay meydana gelmiştir (benzer etkililik için p=0,0004). Yönlendirilmiş de-eskalasyon, iskemik olayların bileşik riskinde (de-eskalasyon grubunda % 2,5 ve kontrol grubunda % 3,2; benzer etkililik için p=0,0115) veya BARC kanama derecesi ≥ 2 olan ana sekonder sonlanım noktasında (de-eskalasyon grubunda % 5 ve kontrol grubunda % 6 (p=0,23)) bir artışa neden olmamıştır.

Tüm kanama olaylarının kümülatif insidansı (BARC sınıf 1 ila 5) yönlendirilmiş de-eskalasyon grubunda % 9 (114 olay) ve kontrol grubunda % 11 (137 olay) olmuştur (p=0,14).

Akut Minör IS veya Orta ila Yüksek Riskli GİA'da İkili Antiplatelet Tedavisi (DAPT)

CHANCE ve POINT adlı randomize araştırmacı destekli çalışmalarda (ISS) akut minör IS veya orta ila yüksek riskli GİA'dan sonra inmeyi önlemek için bir tedavi olarak klopidogrel ve ASA kombinasyonlu DAPT, klinik güvenlik ve etkililik sonucu verileriyle değerlendirilmiştir.

CHANCE (Engelleyici Olmayan Akut Serebrovasküler Olay Görülen Yüksek Riskli Hastalarda Klopidoğrel)

Bu randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü klinik çalışmaya, akut GİA (ABCD2 skoru ≥ 4) veya akut minör inme (NIHSS ≤ 3) geçiren 5.170 Çinli hasta dahil edilmiştir. Her iki gruptaki hastalara 1. gün açık etiketli ASA verilmiştir (tedaviyi uygulayan doktorun takdirine bağlı olarak ASA dozu 75 ila 300 mg arasında değişiklik göstermektedir). Randomizasyon ile klopidoğrel-ASA grubuna dahil olan hastalar 1. gün 300 mg klopidoğrel yükleme dozu, ardından 2. günden 90. güne kadar günde 75 mg klopidoğrel ve 2. günden 21. güne kadar 75 mg ASA dozu almıştır. Randomizasyon ile ASA grubuna dahil olan hastalar ise, 1. günden 90. güne kadar klopidoğrel'in bir plasebo versiyonunu ve 2. günden 90. güne kadar günde 75 mg ASA dozu almıştır.

Primer etkililik sonucu, akut minör IS veya yüksek riskli GİA'dan sonraki ilk 90 gün içinde herhangi yeni bir inme olayı (iskemik ve hemorajik) olmuştur. Bu ASA grubundaki 303 hastaya (% 11,7) kıyasla klopidoğrel-ASA grubundaki 212 hastada (% 8,2) meydana gelmiştir (risk oranı [HR], 0,68; % 95 güven aralığı [GA], 0,57 ila 0,81; $P < 0,001$). Klopidoğrel-ASA grubunda 204 hastada (% 7,9) IS görülürken ASA grubunda 295 (% 11,4) hastada görülmüştür (HR, 0,67; % 95 GA, 0,56-0,81; $P < 0,001$). İki çalışma grubunun her birinde 8 hastada (her grubun % 0,3'ü) hemorajik inme meydana gelmiştir. Klopidoğrel-ASA grubundaki 7 hastada (% 0,3) ve ASA grubundaki 8 hastada (% 0,3) orta veya şiddetli kanama gözlenmiştir. ($P = 0,73$). Herhangi bir kanama olayı oranı, ASA grubunda % 1,6 iken klopidoğrel-ASA grubunda % 2,3 olmuştur (HR, 1,41; % 95 GA, 0,95 – 2,1; $P = 0,09$).

POINT (Yeni GİA ve Minör İskemik İnmede Platelet Odaklı İnhibisyon)

Bu randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü klinik çalışmaya, akut GİA (ABCD2 skoru ≥ 4) veya minör inme (NIHSS ≤ 3) görülen 4.881 uluslararası hasta dahil edilmiştir. Her iki gruptaki tüm hastalar 1. günden 90. güne kadar açık etiketli ASA (tedaviyi uygulayan doktorun takdirine bağlı olarak 50-325 mg dozda) almıştır. Randomizasyon ile klopidoğrel grubuna dahil olan hastalar, 1. gün 600 mg klopidoğrel yükleme dozu, ardından 2. günden 90. güne kadar günde 75 mg klopidoğrel almıştır. Plasebo grubuna dahil olan hastalar ise 1- 90. günlerde klopidoğrel plasebo almıştır.

Primer etkililik sonucu, 90. günde majör iskemik olayların (IS, MI veya iskemik vasküler olaya bağlı ölüm) bir bileşimi olmuştur. Bu tek başına ASA alan 160 hastada (% 6,5) ve klopidoğrel-ASA alan 121 hastada (% 5) meydana gelmiştir (HR, 0,75; % 95 GA, 0,59 ila 0,95; $P=0,02$). Sekonder sonuç IS ise, klopidoğrel-ASA alan 112 hastada (% 4,6) görülürken tek başına ASA alan 155 hastada (% 6,3) ortaya çıkmıştır (HR, 0,72; % 95 GA, 0,56-0,92; $P = 0,01$). Primer güvenlilik sonucu majör kanama, klopidoğrel-ASA alan 2.432 hastanın 23'ünde (% 0,9) ve tek başına ASA alan 2.449 hastanın 10'unda (% 0,4) meydana gelmiştir (HR, 2,32; % 95 GA, 1,1 ila 4,87; $P = 0,02$). Klopidoğrel-ASA alan 40 hastada (% 1,6) ve tek başına ASA alan 13 hastada (% 0,5) minör kanama gözlenmiştir (HR, 3,12; % 95 GA, 1,67 ila 5,83; $P < 0,001$).

CHANCE ve POINT Zamana Bağlı Analizi

DAPT'a 21 günden fazla devam etmenin etkililik üzerinde bir faydası saptanmamıştır. DAPT'ın kısa dönemli zamana bağlı etkisini analiz etmek için atanılan tedaviye göre majör iskemik olayların ve majör kanamaların zamana bağlı dağılımı yapılmıştır.

Tablo 1- CHANCE ve POINT'te atılan tedaviye göre majör iskemik olayların ve majör kanamaların zamana bağlı dağılımı (CLP: Klopidoğrel)

CHANCE ve POINT'teki sonuçlar	Atılan tedavi	Olay sayısı			
		Toplam	1.hafta	2.hafta	3.hafta
Majör iskemik olaylar	ASA (n=5035)	458	330	36	21
	CLP+ASA(n=5016)	328	217	30	14
	Fark	130	113	6	7
Majör hemoraji	ASA (n=5035)	18	4	2	1
	CLP+ASA(n=5016)	30	10	4	2
	Fark	-12	-6	-2	-1

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) adayları 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, klopidoğrel+ASA tedavisine kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir.

Çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan ACTIVE-A çalışmasında (N=7.554), 75 mg/gün klopidoğrel + ASA (N=3.772) ile plasebo+ASA (N=3.782) 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 (GİA) 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 $< 50 \times 10^9/l$); klopidoğrel ya da oral antikoagülan (OAC) gereksinimi; ya da her iki bileşenden birine karşı intoleranstır.

ACTIVE-A çalışmasına katılan hastaların % 73'ü hekim değerlendirmesi, INR (uluslararası normalleştirilen oran) izlemine uyum sağlayamama, düşme veya kafa travmasına yatkınlığı veya spesifik kanama riski nedeniyle VKA kullanamamıştır;

hastaların VKA kullanamamıştır; hastaların % 26'sı için hekim kararı hastanın VKA kullanma konusundaki isteksizliğine bağlı verilmiştir.

Hasta popülasyonunun % 41,8'ini kadınlar oluşturmuştur. Ortalama yaş 71 olup hastaların % 41,6'sı 75 yaş ve üzeri oluşturmuştur. Hastaların toplam % 23'ü anti-aritmik, % 52,1'i beta bloker, % 54,6'sı ACE inhibitörü ve % 25,4'ü statin kullanmıştır.

Birincil sonlanım noktasına ulaşan hasta sayısı (ilk inme, MI, CNS dışı sistemik emboli veya vasküler ölüm gerçekleşene kadar geçen süre), öncelikli olarak inme insidansındaki büyük azalma nedeniyle klopidogrel+ASA ile tedavi edilen grupta 832 (% 22,1), plasebo+ASA ile tedavi edilen grupta 924 (% 24,4) olmuştur (bağlı risk azalması % 11,1'dir; % 95 GA: % 2,4 - % 19,1; p=0,013).

İnme, klopidogrel +ASA alan 296 hastada (% 7,8) ve plasebo + ASA alan hastaların 408 hastada (% 10,8) meydana gelmiştir (bağlı risk azalması, % 28,4; % 95 GA, % 16,8- % 38,3; p=0,0001).

Pediyatrik popülasyon:

86 yeni doğan veya tromboz riski altındaki 24 aylığa kadar olan bebekler arasında yapılan doz arttırılmalı bir çalışmada (PICOLO), klopidogrel art arda 0,01, 0,1 ve 0,2 mg/kg dozları yenidoğan ve bebeklerde, 0,15 mg/kg dozu sadece yeni doğanlarda olmak üzere değerlendirilmiştir. Klopidogrel 75 mg/gün alan yetişkinlerinki ile karşılaştırılabilir olan 0,2 mg/kg'lık doz, % 49,3'lük ortalama yüzde inhibisyonu (5 µM ADP-indüklenmiş trombosit agregasyonu) sağlamıştır. Randomize, çift kör, paralel bir grup çalışmasında (CLARINET), sistemikten pulmoner arteriyel şant ile palyasyona uğrayan siyanotik konjenital kalp hastalığı olan 906 pediyatrik hastalara randomize olarak 0,2 mg/kg (n=467) veya plasebo (n=439) klopidogrel, ikinci basamak cerrahi işleme kadar arka plan tedavisi olarak verilmiştir. Şantın palyasyonu ve çalışılan ilacın hastaya ilk verildiği gün arasında ortalama 20 gün vardır. Yaklaşık olarak hastaların % 88'i beraberinde asetilsalisilik asit kullanmıştır (1-23 mg/kg/gün doz aralıklarında). Trombotik kaynaklı bir olayı takiben 120 günlük yaştan önce birincil kompozit sonlanım noktası, şant trombozu veya kardiyak müdahale ile ilgili gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (klopidogrel grubu için 89 [% 19,1] ve plasebo grubu için 90 [% 20,5]) (bkz. Bölüm 4.2).

Klopidogrel ve plasebo grupları arasında en çok bildirilen yan etki kanamadır. Fakat gruplar arasında kanama oranları arasında çok ciddi bir fark yoktur. Bu çalışmanın uzun dönem güvenlik takibinde, bir yaşına gelmiş ve hala şantı bulunan 26 hastaya 18 aylık olana kadar klopidogrel verilmiştir. Bu çalışmanın uzun dönem takibinde yeni güvenlik endişeleri kaydedilmemiştir.

CLARINET ve PICCOLO testleri kullanırken hazırlanan çözeltilerle yürütülmüştür. Yetişkinlerde yapılan karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmasında, konstitüye klopidogrel solüsyonlarının ruhsatlı tablete kıyasla; benzer derecede ve sirküle olan ana (inaktif) metabolitin nispeten yüksek oranda absorpsiyona uğradığı gösterilmiştir.

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. Klopidoğrel metabolitlerinin idrardaki atılımı esas alındığında absorpsiyonu en az % 50'dir.

Dağılım:

Klopidoğrel ve dolaşımında bulunan ana metaboliti (inaktif), *in vitro* 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:

Klopidoğrel büyük oranda karaciğerde metabolize olur. *In vitro* ve *in vivo*, klopidoğrel 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. Klopidoğrel ilk önce ara metabolit 2-okso klopidoğrele metabolize olur. Takiben 2-okso klopidoğrel'in metabolizması ile klopidoğrel'in tiyol türevi olan aktif metabolit oluşur. Aktif metabolit büyük ölçüde CYP2C19 enzimi tarafından olmak üzere CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4 gibi diğere CYP enzimlerinin de katkılarıyla oluşur. *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 klopidoğrel yükleme dozunu takiben olanın 2 katıdır. Dozun verilmesinden sonra C_{maks} 'a 30-60 dakikada ulaşılır.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Aktif metabolitin C_{maks} değeri, tek doz 300 mg klopidoğrel yükleme dozunu takiben 4 günlük 75 mg idame dozundan sonra, olanın 2 katıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Farmakogenetik

CYP2C19 hem ara metabolit 2-okso klopidoğrel'in hem de aktif metabolitin oluşumu ile ilişkilidir. Klopidoğrel 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. Metabolizmanın olmaması veya azalması ile ilişkili olan diğere gen çiftleri daha az sıklıkta görülür ve CYP2C19*4, *5, *6, *7 ve *8'i içerir.

Düşük metabolizer olan bir hastada, yukarıda tanımlandığı şekilde iki adet fonksiyonsuz 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 edicilerinden yüksek, 300 mg/75 mg rejimi alan diğer CYP2C19 metabolize edicilerinkine benzer bulunmuştur.

Yukarıdaki sonuçlara uygun olarak, kararlı durumda 335 klopidogrel ile tedavi edilen deneklerin 6 çalışmasını içeren bir meta analizde, aktif metabolit maruziyetinin ara metabolizörler için % 28 ve trombosit agregasyonu inhibisyonu (5 µM ADP) sırasında zayıf metabolizörler için % 72 azaldığı gösterilmiştir, yaygın metabolizörlere kıyasla IPA'da sırasıyla % 5,9 ve % 21,4'lük farklılıklar ile azalmıştır.

Klopidogrel ile tedavi edilen hastalarda CYP2C19 genotipinin klinik sonuçlar üzerindeki etkisi prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, genotipleme sonuçları olan klopidogrel ile tedavi edilen hastalarda bu etkiyi değerlendirmek için bir dizi retrospektif analiz yapılmıştır: CURE (n = 2.721), CHARISMA (n = 2.428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1.477) ve ACTIVE-A (n = 601) ve bir dizi yayınlanmış kohort çalışması.

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 klirensi dakikada 5 ile 15 ml arasında) bulunan hastalarda, ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun inhibisyonu sağlıklı gönüllülerde gözlenenden 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 inhibisyon gözlenmiştir, ancak kanama süresi uzamasında fark olmamıştır. Büyük, kontrollü klinik çalışmada (İskemik olay riski olan hastalarda klopidogrel'e karşı asetilsalisilik asit (ASA) , 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.

Sıçan ve babunlarda çok yüksek dozlarda klopidogrel'in yetersiz gastrik tolerabilite (gastrit, gastrik erozyon ve/veya kusma) de bildirilmiştir.

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 ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz anhidroz (inek sütü kaynaklı)
Avicel pH 102
Aerosil 200
Kroskarmelloz sodyum
Talk
Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Hipromelloz (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Triasetin
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Oda sıcaklığında (25°C altında) saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC / TE/ PVDC Al folyo blister içinde 28 ve 90 film tablet

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç San. A.Ş.
Kağıthane/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

217/3

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 25.09.2008

Ruhsat yenileme tarihi: 30.04.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: