

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLOPİTRO 75 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

75 mg Klopidoğrele eşdeğer 112.100 mg Klopidoğrel Besilat içerir.

Mannitol 50.40 mg

Laktoz monohidrat 2.6 mg

Yardımcı maddeler için bakınız 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

CLOPİTRO 75 mg film kaplı tablet, pembe, bikonveks, yuvarlak, film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Aterotrombotik olayların azaltılması:

- 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.

- 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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

- Yetişkinlerde ve Yaşlılarda
 - 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 (unstabil 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).

ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda klopidogrel tedavisine, trombolitiklerle birlikte veya yalnızca ASA ile kombine olarak bir yükleme dozuyla başlanmalı ve günde bir kez 75 mg'lık doz ile devam edilmelidir. 75 yaşın üzerindeki hastalarda, klopidogrel tedavisine yükleme dozu verilmeden başlanmalıdır. 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. 5.1 Farmakodinamik Özellikler).

Klopidogrel yemekle beraber veya yemek aralarında alınabilir.

- Çocuklar ve gençlerde

18 yaşından küçük hastalarda güvenliliği ve etkililiği tespit edilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Renal hastalığı olanlarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda kullanılmaz.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak bazı yaşlı hastaların daha hassas oldukları göz ardı edilmemelidir.

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
- Laktasyon (Bkz. 4.6 Gebelik ve Laktasyonda Kullanım)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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. 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, non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar, heparin, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri veya trombolitiklerle 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, klopidogrel ile warfarin ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (Bkz. 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 major 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.

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, mikroanjiyopatik hemolitik anemi (periferik yaymada fragmente şistositler (fragmente eritrositler) görülebilir), nörolojik bulgular, böbrek disfonksiyonu ve ateş ile karakterizedir.

Klopidogrel'in akut iskemik inmede kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda klopidogrel ile elde edilen terapötik deneyim sınırlıdır. Bu nedenle, klopidogrel bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

Klopidogrel ile birlikte proton pompa inhibitörü ilaç kullanımında klopidogrel'in etkinliğinde azalma olduğu yönünde çalışmalar vardır. Bu durum klopidogrel kullanımı esnasında dikkate alınmalıdır.

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

Bu ilaç 50.40 mg mannitol içerir. Hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıda tanımlanan spesifik ilaç etkileşimi bilgisine ek olarak, klopidogrel ile yapılan klinik çalışmalara katılan hastalar diüretikler, beta blokörler, ADE inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri, kolesterol düşürücü ajanlar, koroner vazodilatatörler, antidiyabetik ajanlar (insülin dahil), antiepileptik ajanlar, hormon replasman tedavisi ve GPIIb/IIIa antagonistleri dahil olmak üzere ortaya klinik olarak anlamlı bir yan etkiler göstermeden birlikte kullanmışlardır.

Warfarin:

Bakınız 4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler.

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri:

Bakınız 4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler.

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 (Bakınız 4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler). Bununla birlikte, klopidogrel ve ASA, bir yıl süreyle birlikte uygulanmıştır.

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.

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 klopidogrelin trombolitik ajanlarla birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

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

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, 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 ve klopidogrel birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Diğer eşzamanlı tedaviler:

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, simetidin veya östrojenin eş zamanlı uygulanmasından anlamlı düzeyde etkilenmemiştir.

Diğoksin ya da teofilinin farmakokinetiği, klopidogrel ile eş zamanlı kullanımda değişmemiştir. Antiasitler, klopidogrelin absorpsiyonunu değiştirmemiştir.

İnsan karaciğer mikrozomları üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, klopidogrelin karboksilik asit metabolitinin Sitokrom P₄₅₀ 2C9 aktivitesini inhibe edebileceğini göstermiştir. Bu durum, Sitokrom P₄₅₀ 2C9 tarafından metabolize edilen fenitoin, tolbutamid, tamoksifen, torsemid, fluvastatin ve NSAID'ler gibi ilaçların plazma düzeylerinin potansiyel olarak artmasına yol açabilir. CAPRIE çalışmasından elde edilen veriler fenitoin ve tolbutamidin klopidogrel ile birlikte güvenli bir biçimde kullanılabileceğini göstermektedir.

Klopidogrel ile birlikte proton pompa inhibitörü ilaç kullanımında klopidogrel'in etkinliğinde azalma olduğu yönünde çalışmalar vardır. Bu durum klopidogrel kullanımı esnasında dikkate alınmalıdır.

Yukarıda belirtilen spesifik etkileşim çalışmalarının yanı sıra, klopidogrel ile ilgili klinik çalışmalara katılan ve aynı anda birçok değişik ilaç alan hastalarda (diüretikler, beta blokörler, anjiyotensin 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

Klopidogrel için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Tedbir olarak, klopidogrelin gebelik sırasında kullanılmaması önerilir.

Gebelik dönemi

Gebelik kategorisi: B

Klopidogrel için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Sıçan ve tavşanlarda üreme üzerine yapılan çalışmalarda klopidogrelle bağlı olarak fertilitede bozulma veya fetüste herhangi bir zarar görülmemiştir (bkz. kısım 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

CLOPİTRO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Klopidogrelin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, klopidogrel ve metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir.

Laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

4.7. Araç ve makina 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

CLOPİTRO kullanımıyla ilişkilendirilen ve klinik çalışmalarda gözlenmiş advers etkiler aşağıda yer almaktadır.

Advers etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir: 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 ($\leq 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Üriner sistem enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Kanama, (majör, minör), kaşıntı, burun kanaması, hematom, anemi

Yaygın olmayan: Agranülositoz, aplastik anemi, granülositopeni, hipokromik anemi, lökopeni, pansitopeni, trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura

Seyrek: Nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, anaflaktoid reaksiyon, anjiyoödem

Yaygın olmayan: Ateş, hipersensitivite, seum hastalığı, Steven-Johnson sendromu

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Hiperkolesterolemi, gut, hiperürisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, depresyon, yorgunluk, genel ağrı, ateş, uykusuzluk, baş dönmesi, sıkıntı

Yaygın olmayan: Konfüzyon, hallüsinasyon,

Seyrek: Kafa içi kanama

Göz hastalıkları

Yaygın: Katarak, konjoktivit

Yaygın olmayan: Oküler hemoraji

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Göğüs ağrısı, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, çarpıntı, senkop

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Ödem, hipertansiyon

Yaygın olmayan: Vaskülit

Solunum sistemi, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne, rinit, bronşit, öksürük, Flu-like sendromu

Yaygın olmayan: Bronkospazm, hemoptizi, hemotoraks, pulmoner hemoraji, interstisyel pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Karın ağrısı, kusma, dispepsi, gastrit, kabızlık, kabızlık, , kusma

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, ishal, bulantı, stomatitis, tat bozuklukları, iskemik nekroz, retroperitoneal kanama, gastrointestinal kanama

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma

Yaygın olmayan: Akut karaciğer yetmezliği, bilirubinemi, yağlı karaciğer, hepatit, pankreatitis

Deri ve deri altı hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, ekzema

Yaygın olmayan: Büllöz döküntü, eritem multiform, liken planus, makülopapüler döküntü, purpura, toksik epidermal nekroz, ürtiker

Kas-iskelet sistemi hastalıkları

Yaygın: Artralji, sırt ağrısı, artrit, bacak krampı, nöralji, parestezi, güçsüzlük hissi

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın: Sistit

Yaygın olmayan: Hematüri

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klopidogrel ile doz aşımı, kanama zamanında uzamaya ve takiben kanama komplikasyonlarına yol açabilir.

Klopidogrel ile bir adet kasıtlı doz aşımı vakası bildirilmiştir. 34 yaşında bir kadın tek doz halinde 1.050 mg klopidogrel almış (75 mg'lık 14 adet standart tablete eşdeğer) ve herhangi bir istenmeyen etki gözlenmemiştir. Doz aşımında özel bir tedavi uygulanmamış ve hasta sekelsiz bir biçimde iyileşmiştir. Sağlıklı gönüllülerde tek doz halinde oral yoldan 600 mg klopidogrel uygulanmasından sonra (75 mg'lık 8 adet standart tablete eşdeğer) herhangi bir istenmeyen etki bildirilmemiştir. Kanama zamanı, günde 75 mg terapötik dozda tipik olarak gözlenenle aynı şekilde 1.7 faktör kadar uzamıştır.

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: Heparin hariç trombosit agregasyonu inhibitörleri

ATC Kodu: B01AC/04.

Klopidogrel, adenozin difosfatın (ADP) trombositteki reseptörüne bağlanmasını ve bu yolla selektif olarak glikoprotein GPIIb/IIIa kompleksinin ADP uyarımlı aktivasyonunu ve bunun sonucu olarak trombosit agregasyonunu inhibe eder. Trombosit agregasyonunu inhibe edebilmesi için klopidogrel'in biyotransformasyona uğraması gereklidir. Klopidogrel ayrıca, trombosit aktivasyonunun salgılanan ADP ile artmasını engelleyerek diğer agonistlerin yol açtığı trombosit agregasyonunu inhibe eder. Klopidogrel trombosit ADP reseptörünü irreversibl olarak modifiye etmek yoluyla etki gösterir. Dolayısıyla, klopidogrelle maruz kalan trombositler geri kalan yaşam süresinde de etkilenirler ve normal trombosit fonksiyonuna geri dönüş trombosit siklusu ile tutarlı bir hızda gerçekleşir.

Günde 75 mg düzeyinde uygulanan tekrarlanan dozlar ilk günden itibaren ADP-uyarımli 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.

Klopidogrel'in güvenliliği ve etkinliği, 80 000'den fazla hastanın dahil edildiği 4 çift-kör çalışmayla değerlendirilmiştir: Klopidogrel'in ASA ile karşılaştırıldığı CAPRIE çalışması, klopidogrel'in plaseboyla karşılaştırıldığı CURE, CLARITY ve COMMIT 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. Tedavi amaçlanan hasta grubu analizinde (ITT analizi), klopidogrel grubunda 939 olay, ASA grubunda ise 1020 olay gözlenmiştir (rölatif risk azalması (RRA) % 8.7 [%95 Güven Aralığı: 0.2-16.4]; p = 0.045); bu, 2 yıl boyunca tedavi edilen her 1000 hastada, 10 hastanın daha [Güven aralığı: 0-20] yeni bir iskemik olaydan korunmasına karşılık gelmektedir. 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 (RRA = %23.7; Güven Aralığı: 8.9 ile 36.2 arasında) alınan hastalarda (özellikle miyokard enfarktüsü öyküsü de bulunan hastalar) gözlenirken, inme geçirmiş hastalarda bu oran daha düşüktür (ASA'dan istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklı değil) (RRA = %7.3; Güven Aralığı : -5.7 ile 18.7 arasında). Yalnızca yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü nedeniyle çalışmaya alınan hastalarda, klopidogrel rakamsal olarak daha aşağıda bulunmuş ama ASA'dan istatistiksel anlamlılık

düzeyinde farklılık göstermemiştir (RRA = -%4.0; Güven Aralığı: -22.5 ile 11.7 arasında). Ayrıca, yaşla yapılan bir alt-grup analizi, klopidogrel'in 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 (unstable 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.

Çalışmaya alınan hastalarda ya yeni iskemiyle uyumlu EKG değişiklikleri bulunması ya da kardiyak enzimlerinin veya troponin I ya da T düzeylerinin üst sınırın en az iki katına çıkmış olması şartları aranmıştır. 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. Klopidogrel + ASA uygulanan 823 hastaya eşzamanlı olarak GIIb/IIIa reseptör antagonist tedavisi uygulanmıştır. Hastaların % 90'ından fazlasına heparinler uygulanmış ve klopidogrel ile plasebo arasındaki rölatif kanama oranı eşzamanlı olarak uygulanan heparin tedavisinden anlamlı ölçüde etkilenmemiştir.

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 (primer sonlanım noktası) 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 ve 9-12 aylık çalışma periyodları için sırasıyla % 22 (Güven Aralığı %8.6, 33.4), % 32 (Güven Aralığı % 12.8, 46.4), % 4 (Güven Aralığı % -26.9, 26.7), % 6 (Güven Aralığı % -33.5, 34.3) ve % 14 (Güven

Aralığı % -31.6, 44.2) rölatif risk azalması ile önlenmiştir. Böylece 3 aylık tedavi sonrasında, klopidogrel + ASA grubu ile elde edilen yarar artmamış, ama hemoraji riski devam etmiştir. (Bkz. Bakınız 4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler.)

Ayrıca CURE çalışmasında klopidogrel kullanımı trombolitik tedavi (Rölatif Risk Azalması: %43.3, Güven Aralığı %24.3, %57.5) ve GPIIb/IIIa inhibitör (Rölatif Risk Azalması: %18.2, Güven Aralığı %6.5, %28.3) ihtiyacını düşürmüştür.

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). Bu yarar MI olay insidansının istatistiksel olarak anlamlı derecede azalması ile de gözlenmiştir [klopidogrel tedavisi alan grupta 287 (% 4.6), plasebo alan grupta ise 363 (% 5.8) oranında]. Unstabil angina için hospitalizasyon oranında ise herhangi bir etki gözlenmemiştir.

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 ile gözlenen yararlar, diğer akut ya da uzun süreli kardiyovasküler tedavilerden (heparin/DMAH, GPIIb/IIIa antagonistleri, lipid düşürücü ilaçlar, beta blokörler ve ADE-inhibitörleri) bağımsızdır. Klopidogrel'in etkililiği, ASA dozundan (75-325 mg günde tek doz) bağımsız olarak gözlenmiştir.

Akut ST 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 3 941 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 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. Gün'e kadar tekrarlayan MI veya hastaneden taburcu olmadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %19.7'si kadın olup, yaşı ≥ 65 olan hastaların oranı %29.2'dir. Hastaların toplam %99.7'sine fibrinolitikler (fibrin spesifik: %68.7, fibrin spesifik olmayan: %31.1), %89.5'ine heparin, %78.7'sine beta blokörler, %54.7'sine ADE inhibitörleri ve %63'üne statinler uygulanmıştır.

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; $p < 0.001$). Bu yarar, hastaların yaşı ve cinsiyeti, enfarktüsün yeri ve uygulanan fibrinolitik veya heparinin tipi de dahil olmak üzere, önceden belirlenmiş bütün alt-gruplarda istikrarlıdır.

2x2 faktöriyel tasarımı 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 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, stok veya ölümdür. Hastaların %27.8'i kadın olup, yaşı ≥ 65 olan hastaların oranı %58.4'tür (%26 ≥ 70 yaş). Fibrinolitik uygulanan hastaların oranı %54.5'tir.

Klopidogrel herhangi bir nedene bağlı ölüm için rölatif riski anlamlı düzeyde, %7 ($p=0.029$) oranında azaltmıştır. Yeniden enfarktüs oluşumu, inme veya ölüm kombinasyonunun rölatif riskini ise %9 oranında ($p=0.002$) azaltmıştır. Bu yarar, yaş, cinsiyet, fibrinolitiklerle kombine veya kombine edilmeden uygulamada istikrarlıdır ve 24 saat gibi erken bir dönemde gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Klopidogrel bir trombosit agregasyonu inhibitörüdür.

Emilim:

75 mg'lık klopidogrel tekrarlayan dozlarda oral alımında hızla absorbe edilir. Klopidogrelin öğünlerle birlikte alınması biyoyararlanımını önemli ölçüde etkilemez.

Klopidogrel ile ilintili metabolitlerin idrarla atılma oranına göre, absorpsiyon en az %50'dir.

Dağılım:

Dolaşımdaki ana metabolit doruk plazma düzeyine (yaklaşık 3 mg/L) ilacın alınmasından yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. 50 ile 150 mg klopidogrel doz aralığında, dolaşımdaki ana metabolitin farmakokinetiği lineerdir (plazma konsantrasyonları, doz artışına paralel olarak artar).

Klopidogrel ve dolaşımdaki ana metaboliti, *in vitro* olarak insan plazma proteinlerine geri dönüşümlü olarak bağlanır (sırasıyla %98 ve %94 oranlarında). *In vitro* bağlanma, 100 µg/mL'ye kadar olan konsantrasyonlarda doyunluğa ulaşmaz.

Klopidogrelin ağızdan alınan 75 mg'lık tekrarlayan dozlarının iki saat sonrasında itibaren trombosit inhibe edici etkisi olmayan ana maddenin plazma konsantrasyonları çok düşüktür ve genellikle ölçülebilir miktarın altındadır (0,00025 mg/L).

Biyotransformasyon:

Klopidogrel büyük oranda karaciğer tarafından metabolize edilir. Dolaşımdaki ana metaboliti karboksilik asit türevidir ve trombosit agregasyonuna herhangi bir etkisi yoktur. Plazmada dolaşımda olan ilaçla ilgili maddelerin %85'ini bu bileşik temsil eder.

Klopidogrelin *in vitro* ve *in vivo*, karboksiliklerine ve türevlerine hidrolizi hızlı olur. Plazmada ve idrarda karboksilik ve türevinin glukuroniti de gözlemlenir.

Eliminasyon:

İnsanlarda, karbon 14'le işaretlenen klopidogrel, oral yoldan bir doz olarak alındıktan sonra ilacın yaklaşık %50'si idrarla ve yaklaşık %46'sı da ilacın kullanılmasından sonraki 5 gün içinde dışkı ile vücuttan atılır. Dolaşımdaki ana metabolitin eliminasyon yarı ömrü tek ve tekrarlayan defalar alınmasından sonra 8 saattir. Radyoaktif işaretlenmiş ilacın yaklaşık %2'si, 11 günlük bir yarılanma ömrü ile trombositlere kovalent olarak bağlanır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Lineer farmakokinetik gösterir.

Hastalarda karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Dolaşımdaki ana metabolitin plazma konsantrasyonları, sağlıklı genç gönüllülere kıyasla yaşlılarda (≥ 75 yaş) kayda değer ölçüde yüksektir ama bu yüksek plazma düzeyleri trombosit agregasyonunda ve kanama sürelerindeki farklılıklarla ilişkilendirilmemiştir. Yaşlılar için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Böbrek Yetmezliği:

75 mg'lık CLOPİTRO tekrarlayan günlük dozlarından sonra dolaşımdaki ana metabolitin plazma düzeyleri ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 5 ile 15 ml/L arası), orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klerensi 30 ile 60 ml/L arası) ya da sağlıklı kişilere kıyasla belirgin biçimde düşüktür. Her ne kadar ADP'nin yol açtığı trombosit agregasyonu sağlıklı gönüllülerdekinden daha düşük olsa da (%25), kanama süresinin uzaması günde 75 mg klopidogrel alan sağlıklı gönüllülerdekine benzerdir.

Cinsiyet:

Erkeklerde ve kadınlarda, dolaşımdaki ana metabolitin plazma düzeylerinde kayda değer bir farklılık gözlemlenmemiştir. Erkekler ve kadınlar arasındaki küçük bir kıyaslama çalışmasında, ADP'nin neden olduğu trombosit agregasyonu inhibisyonunun kadınlarda daha az olduğu gözlemlenmiş, ancak kanama sürelerinin uzamasında bir fark görülmemiştir. Daha büyük, kontrollü bir klinik çalışmada (İskemik Olay Riski Taşıyan Hastalarda Klopidogrel-Asetilsalisilik Asit; CAPRIE), klinik olaylar, diğer yan etkiler ve anormal klinik laboratuvar parametreleri görülme sıklığı erkeklerde ve kadınlarda aynı orandadır.

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, 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 diş i 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

Mikrokristalize selüloz

Mannitol

Hidroksipropil Selüloz

Krospovidon

Sitrik asit

Polietilen glikol 6000

Stearik Asit

Talk

Opadry II Pembe 32K14834*

*Hipromelloz, laktoz monohidrat, titanyum dioksit (E171), triasetin (E 1518) ve kırmızı demir oksit (E172) içerir.

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC-Alüminyum folyo blister içinde 28 film tablet

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

‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4

34349-Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI

230/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.04.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ