

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLOGEL-A 75/100 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Asetil salisilik asit	100 mg
Klopidogrel	75 mg (97,85 mg Klopidogrel bisülfat'a eşdeğerdir)

Yardımcı maddeler:

Mannitol DC (E421)	102,65 mg
Ac-di-sol	12,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Kapsül

KLOGEL-A, renksiz şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde beyaz renkli toz karışımı ve beyaz renkli enterik kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Aterotrombotik olayların azaltılması:

- Klopidogrel ve asetilsalisilik asit alan yetişkin hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesinde endikedir. KLOGEL-A aşağıdaki durumların tedavisinin devamında kullanılan sabit doz kombinasyonudur;

- Akut Koroner Sendrom

Medikal olarak tedavi edilmesi gereken veya perkutan koroner girişim yapılan (stentli veya stentsiz) veya koroner arter bypass graft cerrahisi (KABG) 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

KLOGEL-A günde 1 kez verilmelidir.

KLOGEL-A klopidoğrel ve asetilsalisilik asitin ayrı ayrı verildiği başlangıç tedavisinin ardından kullanılır.

Akut Koroner Sendrom

ST elevasyonsuz akut koroner sendromu (unstabil angina ya da Q-dalgasız miyokard infarktüsü) olan hastalarda, tedavinin optimal devam süresi belirlenmemiştir. Klinik çalışmalar 12 aya kadar kullanımı desteklemektedir ve maksimum yarar 3 ayda görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.1).

ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda kombine tedaviye, semptomlar başladıktan sonra olabildiğince erken başlanmalı ve en az dört hafta süreyle devam edilmelidir. Klopidoğrel'in ASA ile birlikte dört haftadan daha uzun süre kullanımının yararı araştırılmamıştır (bkz. 5.1 Farmakodinamik Özellikler).

Eğer bir doz atlanırsa;

-Normal alınması gereken zamandan < 12 saat geçmişse: hastalar unutulmuş dozu hemen almalıdır ve bir sonraki dozu zamanında almalıdır.

-12 saatten daha uzun bir süre geçmişse: hastalar bir sonraki dozu zamanında almalıdır ve unutulmuş dozları dengelemek için çift doz almamalıdır.

Klopidoğrel yemekle beraber veya yemek aralarında alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda KLOGEL-A kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda terapötik deneyim kısıtlıdır. (Bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda KLOGEL-A kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Kanama diyatezi olabilecek orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda terapötik deneyim kısıtlıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Bundan dolayı KLOGEL-A bu tip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Doktora danışılmadan 16 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler)

4.3. Kontrendikasyonlar

- İlacın bileşimindeki etkin madde veya yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Ciddi karaciğer hastalığı
- Şiddetli böbrek yetmezliği
- Peptik ülser veya intrakraniyal hemoraji gibi aktif patolojik kanamalar
- Steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlara aşırı duyarlılık, astım, rinit ve nasal polip sendromu
- Hamileliğin 3. trimesterinde
- 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 hücre sayımı ve/veya diğer gerekli testler yapılmalıdır (Bkz. 4.8 İstenmeyen Etkiler). Diğer antiagregan ajanlarla olduğu gibi, klopidoğrel de travma, cerrahi ya da diğer patolojik durumlara bağlı olarak kanama riski artmış olabilecek olan hastalarda ve COX-2 inhibitörlerinin dahil olduğu diğer non-steroid antienflamatuvar 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, KLOGEL-A'nın oral antikoagüanlar ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (Bkz. 4.5 Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim ve Diğer Etkileşim Biçimleri).

Hastaların, herhangi bir cerrahi girişim planlanmadan ve herhangi bir yeni ilaca başlamadan önce hekimine ve diş hekimine klopidoğrel kullanmakta olduğunu bildirmesi gerekir. Eğer hastaya elektif cerrahi operasyon uygulanması söz konusu ise, ikili antitrombositler tedavi tekrar gözden geçirilmelidir ve tek başına bir antitrombositler ilaç verilmesi düşünülmelidir. Eğer hastanın antitrombositler tedaviyi geçici olarak sonlandırması gerekiyorsa KLOGEL-A cerrahi operasyondan 7 gün önce kesilmelidir.

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

Tekrarlayan iskemik olay riski yüksek, yakın zamanda geçici iskemik atak ya da inme geçirmiş hastalarda, ASA ve klopidoğrel kombinasyonunun majör kanamayı artırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden, yararının kanıtlandığı klinik durumlar dışında, böyle bir kombinasyon uygulanmasında tedbirli olunmalıdır.

Hastalara, klopidoğrel 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.

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

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

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

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

ASA ile ilişkili

Astım veya alerjik hastalıklarla ilgili geçmişi olan hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından risk altında olduğundan dikkatli olunmalıdır.

Gut hastalığı olan kişilerde ASA'nın düşük dozları urat konsantrasyonlarını artırır.

Çocuklara verildiğinde aspirin ile Reye sendromu arasında muhtemel bir ilişki bulunmaktadır. Reye sendromu beyin ve karaciğeri etkileyen ve ölümcül olabilen çok ender görülen bir hastalıktır. Bu nedenle spesifik olarak endike değilse (örn., Kawasaki hastalığı tedavisinde) 16 yaşın altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

Peptik ülser veya gastrointestinal kanama geçmişi veya gastrik ülserasyondan kaynaklanabileceği için gastrik kanamaya neden olabileceğinden minör üst gastrointestinal semptomları olanlarda dikkatli olunmalıdır. Gastrointestinal istenmeyen etkilere karın ağrısı, kusma, bulantı, mide yanması dahildir ve gastrointestinal kanama oluşabilir. Dispepsi gibi minör üst gastrointestinal semptomlar yaygındır ve tedavi sırasında gelişebilir, hekimler ülserasyon ve kanama belirtileri açısından tetikte olmalıdır. Hastalara gastrointestinal istenmeyen etkilerin semptomları, belirtileri ve oluştuğunda yapılması gerekenler anlatılmalıdır.

KLOGEL-A 102,65 mg mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

KLOGEL-A 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral antikoagülanlar:

Oral antikoagülanlar ile KLOGEL-A'nın birlikte uygulanması kanamayı arttırabileceğinden birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri:

KLOGEL-A glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Heparin:

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

Trombolitikler:

Klopidoğrel, 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 (Bkz. Bölüm 4.8) . KLOGEL-A ile diğer trombolitik ilaçların birlikte kullanımının güvenliliği belirlenmemiştir ve dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4) .

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

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir klinik araştırmada, klopidoğrel ve naproksenin birlikte uygulaması gizli gastrointestinal kan kaybını artırmıştır. Dolayısıyla, COX-2 inhibitörlerinin dahil olduğu NSAİİ'ler ve KLOGEL-A'nın birlikte kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4) .

DeneySEL veriler eş zamanlı olarak ibuprofen verilmesinin düşük dozda aspirinin platelet agregasyonu üzerine etkilerini inhibe edebileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, bu verilerin kısıtlı olması ve ex vivo verilere dayanarak klinik duruma ilişkin tahmin yürütülmesindeki zorluklar nedeniyle düzenli ibuprofen kullanımına ilişkin kesin bir sonuca varılamamaktadır ve zaman zaman ibuprofen kullanımının klinik açıdan ilişkili bir etkisi olması muhtemel görülmektedir.

Klopidoğrel ile diğer eş zamanlı tedavi: Klopidoğrel aktif metabolitine CYP2C19 ile kısmen metabolize olduğundan bu enzimin aktivitesini inhibe eden ilaçların kullanılması klopidoğrel'in aktif metabolitinin ilaç seviyelerinde düşüşü ile sonuçlanır. Bu etkileşimin

klirik anlamlılığı bilinmemektedir. Önlem olarak CYP2C19'u inhibe eden ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

CYP2C19'u inhibe eden ilaçlar arasında omeprazol, esomeprozol, fluvoxamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, siproflaksin, simetidin, karbamazepin, okskarbazepin ve kloramfenikol bulunmaktadır.

Proton pompası inhibitörleri (PPI): Yapılan çapraz geçişli bir çalışmada klopidogrel (75 mg/gün dozunun ardından 300 mg yükleme dozu) tek başına ve omeprazol ile (80 mg klopidogrel ile aynı zamanda) birlikte 5 gün boyunca uygulanmıştır. Klopidogrel ve omeprazol birlikte uygulandığında klopidogrelin aktif metabolitine maruziyet %45 (1.gün) ve %40(5. Gün) oranında düşmüştür. Klopidogrel ve omeprazol birlikte uygulandığında platelet agregasyonunun ortalama inhibisyonu 5 µM ADP ile %39 (24 saat) ve %21(5.gün) oranında düşmüştür. Başka bir çalışmada omeprazol ile klopidogrelin 12 saat ara ile uygulanması etkileşimi önlememiştir ve omeprazolün CYP2C19 üzerine inhibitör etkisinden kaynaklanabilir. Esomeprazolün klopidogrel ile benzer etkileşim vermesi beklenmektedir.

Önlem olarak omeprazol ve esomeprazolün birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Diğer PPI'ler ve klopidogrel ile farmakodinamik etkileşim üzerine kesin bir veri mevcut değildir.

Klopidogrel ile H₂ blokörleri gibi mide asidini azaltan ilaçlar (CYP2C19 inhibitörü olan simetidin hariç) veya antasitlerin klopidogrelin antiplatelet aktivitesi ile etkileşime girdiğine ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir.

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 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, ve NSAID'ler gibi ilaçların plazma düzeylerinin potansiyel olarak artmasına yol açabilir. CAPRIE çalışmasından elde edilen veriler fenitoin ve tolbutamidin klopidoğrel ile birlikte güvenli bir biçimde kullanılabileceğini göstermektedir.

ASA ile ilişkili etkileşimler:

Ürikozürükler (benzbromaron, probenesid, sülfipirazon): Ürik asidin yarışçı eliminasyonu ile ASA ürikozürük ilaçların etkisini inhibe edebilir.

Metotreksat: ASA'nın varlığından dolayı metotreksatın 20 mg/hafta'dan daha yüksek dozları ile birlikte KLOGEL-A kullanılırken dikkatli olunmalıdır. KLOGEL-A metotreksatın renal klerensini inhibe edebilir ve bu da kemik iliği toksisitesine yol açabilir.

ASA ile diğer etkileşimler: ASA'nın daha yüksek (anti-inflamatuar) dozlarıyla etkileşim bildirilen ilaçlar: anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, asetazolamid, antikonvulsanlar (fenitoin ve valproik asit), beta blokörler, diüretikler, ve oral hipoglisemik ilaçlar.

Klopidoğrel ve ASA ile diğer etkileşimler: 325 mg veya daha düşük idame dozlarında klopidoğrel artı ASA ile yapılan klinik çalışmalara katılan ve aynı anda birçok değişik ilaç alan (diüretikler, beta blokörler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri, kolesterol düşürücü ilaçlar, koroner vazodilatörler, antidiyabetik ajanlar, hormon replasman tedavisi) 30,000'den fazla hastada klinik açıdan anlamlı herhangi bir advers etkileşim gözlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon:

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi Birinci ve ikinci trimester için C, üçüncü trimester için D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kullanımı gerekli olmadığı sürece KLOGEL-A gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Klopidoğrel için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Sıçan ve tavşanlarda üreme üzerine yapılan çalışmalarda klopidoğrelle bağı olarak fertilitede bozulma veya fetüste herhangi bir zarar görülmemiştir (bkz. kısım 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

KLOGEL-A gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

ASA:

Düşük dozlar (100 mg/gün): Özel monitörizasyon gerektiren kısıtlanmış obstetrik kullanım için 100 mg/gün'e varan dozlarda yapılan klinik çalışmalarda güvenli bulunmuştur.

100-500 mg/gün:

100-500 mg/gün'e varan dozlarda kullanımına ilişkin klinik deneyim yeterli değildir. 500 mg/gün dozunun altındaki ve üzerindeki dozlar için olan tavsiyeler bu doz aralığı için geçerlidir.

500 mg/gün ve üzeri:

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişimini istenmeyen şekilde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalar erken gebelik döneminde prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların kullanılmasının düşük, kardiyak malformasyon ve gastroschisis (karın duvarının doğuştan yarık şeklinde açık olması) riskini artırabileceğine işaret eder. Kardiyovasküler malformasyon riski tam olarak %1'den az ile yaklaşık olarak %1.5'a kadar yükselir. Riskin doz ve tedavi süresine göre artış gösterdiğine inanılır.

Hayvan deneylerinde prostaglandin sentezi inhibitörü uygulandığında üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). 24. Amenore haftasına kadar (hamileliğin 5. ayı), açıkça gerekmedikçe asetilsalisik asit verilmemelidir. Eğer asetilsalisik asit hamile kalmak isteyen kadınlar tarafından veya amenorenin 24. haftasına (hamileliğin 5. ayı) kadar kullanılacaksa tedavi en düşük dozla mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır.

Gebeliğin 6. ayından itibaren, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri aşağıdaki etkilere neden olabilir:

- Fetüs üzerinde:
 - Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
 - Oligohidramnionun eşlik ettiği renal yetmezliğe kadar varabilen renal fonksiyon bozukluğu
- Anne ve yeni doğan üzerinde ise aşağıdaki etkilere neden olabilir:
 - Kanama zamanının uzamasına ve düşük dozlarda dahi anti agregan etkiye neden olabilir.
 - Rahim kasılmalarının inhibisyonuna, böylece de hamilelik döneminin uzamasına neden olabilir

Laktasyon dönemi

Klopidogrel'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. ASA anne sütüne geçer. Laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

KLOGEL-A ile fertilite verisi mevcut değildir. Klopidogrel'in hayvan çalışmalarında fertiliteyi değiştirdiği gösterilmiştir. Prostaglandin sentezi inhibitörü ilaçların ovulasyon üzerindeki etkisi ile kadın fertilesini olumsuz yönde etkilediğine dair bazı kanıtlar vardır. Tedavinin kesilmesi ile bu etki giderilebilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KLOGEL-A'nın araç ve makine kullanımı üzerine ihmal edilebilir bir etkisi vardır. KLOGEL-A tedavisi sırasında hastalar araba ve makine kullanabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik deneyim

Klopidogrel'in güvenliliği 9.000'den fazlası 1 yıl ya da daha uzun süre ve 30.000'den fazlası klopidogrel artı ASA tedavisi alan hastalar olmak üzere, 42.000'den fazla hastada yapılan klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. CAPRIE, CURE, CLARITY ve COMMIT çalışmalarında gözlenen klinik olarak anlamlı advers etkiler aşağıda tartışılmaktadır. CAPRIE çalışmasında, 75 mg/gün klopidogrel, 325 mg/gün ASA ile karşılaştırıldığında, yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olmaksızın benzerlik göstermiştir.

Pazarlama sonrası deneyimlerde de tedavinin ilk aylarında en yaygın olarak bildirildiği gibi klinik çalışmalarda da en yaygın bildirilen etki kanama olmuştur.

Hemorajik bozukluklar

CAPRIE çalışmasında, klopidogrel veya ASA ile tedavi edilen hastalarda, genel kanama insidansı %9.3 olarak bulunmuştur. Ciddi olgu insidansı, klopidogrel ve ASA grubunda benzer olmuştur.

Klopidogrel alan hastalar arasında, gastrointestinal kanamaya %2.0 oranında rastlanmış ve bu hastaların % 0.7'si hastaneye yatırılmıştır. ASA alan hastalar arasında ise bu oranlar sırasıyla % 2.7 ve %1.1 olarak bulunmuştur.

Diğer kanama insidansı, klopidoğrel alan hastalarda, ASA alan hastalara göre daha yüksektir (sırasıyla % 7.3 ve % 6.5). Bununla birlikte, ciddi olay insidansı her iki tedavi grubunda aynı bulunmuştur (sırasıyla %0.6 ve %0.4). Her iki tedavi grubunda en sık bildirilen olaylar purpura/çürük/hematom ve burun kanamasıdır. Az sıklıkta bildirilen diğer olaylar hematom, hematuri ve göze ait kanamadır (esas olarak konjunktival kanama).

İntrakraniyal kanama insidansı, klopidoğrel alan hastalarda % 0.4, ASA alan hastalarda ise % 0.5 olmuştur.

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

CLARITY çalışmasında, klopidoğrel + ASA grubunda, ASA grubuna kıyasla kanama açısından artış gözlenmemiştir. Major kanama insidansı her iki grup arasında benzer bulunmuştur. İnsidans oranları, başlangıç özelliklerine ve fibrinolitik tedavi veya heparin tedavisinin tipine göre tanımlanan hasta alt-grupları genelinde tutarlıdır. Ölümcül kanama insidansı (klopidoğrel + ASA grubunda %0.8, plasebo + ASA grubunda %0.6) ve intrakraniyal kanama insidansı (klopidoğrel + ASA grubunda %0.5, plasebo + ASA grubunda %0.7) düşüktür ve her iki grupta da benzer bulunmuştur.

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

Klinik çalışmaları sırasında veya spontan olarak bildirilen istenmeyen etkiler, 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 lenfatik sistem ile ilgili bozukluklar

Çok seyrek: Agranulositoz, aplastik anemi/pansitopeni, trombotik trombositopenik purpura (TTP) (Bkz. Bölüm 4.4), şiddetli trombositopeni, granülositopeni, anemi.

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofili, trombosit sayısında azalma

Seyrek: Şiddetli nötropeninin dahil olduğu nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Anaflaktik reaksiyonlar, serum hastalığı

Bilinmiyor: Anaflaktik şok, besin alerjisinin alerjik semptomlarının ağırlaşması

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Hipoglisemi, gut (Bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik bozukluklar

Çok seyrek: Konfuzyon, halusinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: İntrakraniyal kanama (bazı durumların ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir), baş ağrısı, parestezi, sersemlik

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Göz kanaması (konjunktival, oküler, retinal)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Bilinmiyor: İşitme kaybı, çınlama

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hematom

Çok seyrek: Ciddi hemoraj, ameliyat sırasında hemoraji, vaskülit, hipotansiyon, ciddi hemoraj

Solunum sistemi ile ilgili bozukluklar

Çok seyrek: Bronkospazm, interstitiyel pnomoni, solunum yolu kanaması (hemoptzi, pulmonae hemoraj)

Yaygın: Epitaksi

Gastrointestinal hastalıkları

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

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

Seyrek: Retroperitoneal kanama

Çok seyrek, bilinmiyor: Ölümle sonuçlanan gastrointestinal ve retroperitoneal kanama, pankreatit, kolit (ülseratif veya lenfotik kolitin dahil olduğu), stomatit

Bilinmiyor: Gastro-duodenal ülser/perforasyonlar, gastralji gibi üst gastrointestinal semptomlar (Bkz. Bölüm 4.4),

Hepatobiliyer hastalıkları

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

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Yaygın: Çürük,

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, kanama (purpura),

Çok seyrek: Bulloz dermatit (toksik epidermal nekroliz, Steven Johnson sendromu, eritema muliforme), anjioödem, eritematöz döküntü, ürtiker, egzema, liken planus

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemikler ile ilgili bozukluklar

Çok seyrek: Artralji, artrit, miyalji, muskuloskeletal kanama

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri

Çok seyrek, bilinmiyor*: Akut renal yetmezlik (özellikle daha önceden renal yetmezliği olan hastalarda, kalp dekompanseasyonu, nefritik sendrom, veya diüretiklerle beraber tedavi)*, glomerulonefrit, kan kreatinin artışı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Panksiyon bölgesinde kanama

Çok seyrek: Ateş

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kanama zamanının uzaması, nötrofil sayısında azalma, platelet sayısında azalma

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

KLOGEL-A ile yapılmış olan doz aşımı verisi mevcut değildir.

Klopidogrel:

Klopidogrel ile doz aşımı, kanama zamanında uzamaya ve takiben kanama komplikasyonlarına yol açabilir. Kanama gözlenirse uygun tedavi düşünülmelidir.

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

Asetilsalisilik asit

Santral sinir sistemi bozukluklarının baskın olduğu kronik doz aşımı tablosu ("salisilizm") ve temel özelliği asit-baz dengesinde şiddetli bir bozukluk olan akut entoksikasyon farklı tablolardır.

Asit-baz dengesi ve elektrolit dengesi (örn., potasyum kaybı) bozukluklarına ek olarak, hipoglisemi, deri döküntüleri, gastrointestinal hemoraji, hiperventilasyon, kulak çınlaması, bulantı, kusma, görme ve işitme bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi ve konfüzyonu içeren semptomlar görülebilir.

Şiddetli entoksikasyon durumunda delirium, tremor, dispne, terleme, dehidratasyon, hipertermi ve koma ortaya çıkabilir. Ölümle sonuçlanan entoksikasyonlarda, ölüm genellikle solunum yetmezliğine bağlıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Heparin hariç platelet agregasyonu inhibitörleri

ATC Kodu: B01AC30

Klopidogrel metabolitleri platelet agregasyonunun inhibitörü olan bir ön ilaçtır. Klopidogrel platelet agregasyonunu inhibe eden aktif metaboliti üretmek için CYP450 enzimleri aracılığı ile metabolize olmalıdır. Klopidogrel, adenosin 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. ADP dışındaki agonistler tarafından indüklenen platelet agregasyonu, salınan ADP aracılığıyla platelet aktivasyonunun amplifikasyonunun bloke edilmesiyle de gerçekleşir.

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

Asetilsalisilik asit platelet agregasyonunu prostaglandin sentezinde yer alan siklo-oksijenaz enzimlerinin geri dönüşsüz şekilde inhibisyonuna dayanır. Asetilsalisilik asit aynı zamanda, trombositlerdeki tromboksan A2 sentezini bloke ederek trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bu etki plateletin ömrü boyunca devam eder.

Deneyisel veriler eş zamanlı olarak ibuprofen verilmesinin düşük dozda aspirinin platelet agregasyonu üzerine etkilerini inhibe edebileceğini göstermiştir. Yapılan bir çalışmada tek doz 400 mg ibuprofen çabuk salımlı aspirinin (81 mg) alınmasının ardından 30 dakika içinde veya 8 saat içinde alınmıştır ve tromboksan veya platelet agregasyonu oluşumunda ASA'nın azalmış bir etkisi oluşmuştur. Bununla birlikte, bu verilerin kısıtlı olması ve ex vivo verilere dayanarak klinik duruma ilişkin tahmin yürütülmesindeki zorluklar nedeniyle düzenli ibuprofen kullanımına ilişkin kesin bir sonuca varılamamaktadır ve zaman zaman ibuprofen kullanımının klinik açıdan ilişkili bir etkisi olması muhtemel görülmemektedir.

Klopidogrel artı ASA'nın güvenliliği ve etkinliği 61900'den fazla hastanın katıldığı üç çift kör çalışmada değerlendirilmiştir: CURE, CLARİTY ve COMMIT çalışmaları klopidogrel artı ASA ile tek başına ASA'yı karşılaştırmıştır ve her iki tedavi de diğer standart tedavi ile kombine olarak verilmiştir.

CURE çalışmasına akut koroner sendromlu (unstabil angina ya da Q-dalgasız miyokard enfarktüsü) ve en son göğüs ağrısı ya da iskemiyle uyumlu semptom atağının başlamasından

sonraki 24 saat içinde gelen 12.562 hasta katılmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda ya yeni iskelemlle uyumlu EKG değışiklikleri 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 (gunde tek doz 75-325 mg) ve diğler standart tedavileri verilmek üzere, ya klopidoğrel (300 mg'lık yükleme dozunun ardından 75 mg/gun dozda) ya da plasebo grubuna randomize edilmiş ve bir yıl süreyle tedavi altında tutulmuştur. Klopidoğrel + ASA uygulanan 823 hastaya eşzamanlı olarak GBIİb/IIIa reseptor antagonist tedavisi uygulanmıştır. Hastaların % 90'ından fazlasına heparinler uygulanmış ve klopidoğrel ile plasebo arasındaki rölâtif kanama oranı eşzamanlı olarak uygulanan heparin tedavisinden anlamlı ölçüde etkilenmemiştir.

Primer sonlanım noktasına [kardiyovasküler (KV) olum, miyokard enfarktüsü (MI) veya inme] ulaşan hastaların sayısı, klopidoğrel ile tedavi edilen grupta 582 (% 9.3) , plasebo alan grupta ise 719 (%11.4) olarak bulunmuştur. Bu da, klopidoğrel ile tedavi edilen grupta %20 oranında rölâtif risk azalması olduğunu göstermektedir (%95 Güven Aralığı % 10-28; p=0.00009). (Rölâtif risk azalması hastalar konservatif olarak tedavi edildiğinde %17, stentli veya stentsiz perkutan 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) rölâtif risk azalması ile önlenmiştir. Böylece 3 aylık tedavi sonrasında, klopidoğrel + ASA grubu ile elde edilen yarar artmamış, ama hemoraji riski devam etmiştir. (Bkz. Bölüm 4.4 .)

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

Ko-primer sonlanım noktasına (KV olum, Mİ, inme veya refrakter iskeleml) ulaşan hasta sayısı, klopidoğrel tedavisi alan grupta 1035 (%16.5), plasebo alan grupta ise 1187 (%18.8) oranında bulunmuştur. Bu da klopidoğrel ile tedavi edilen grupta %14'luk rölâtif 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 [klopidoğrel 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. Özellikle stent yerleştirmesine giren (Stent-CURE) 2172 hastada yapılan (toplam CURE populasyonunun %17'si) plasebo ile klopidoğrel karşılaştırılmalı post-hoc analizde %26.2'lik anlamlı rölatif risk azalması ko-primer sonlanım noktası açısından (Kardiyovasküler ölüm, miyokardiyal enfarktüs, inme) ve ayrıca ikinci ko-primer sonlanım noktası (Kardiyovasküler ölüm, miyokardiyal enfarktüs, inme veya refrakter iskemi) için %23.9'luk rölatif risk azalması ile klopidoğrel'in üstünlük sağladığını göstermiştir. Ayrıca, klopidoğrel'in bu hasta alt grubundaki güvenlik profili herhangi bir kaygıyı arttırmamıştır. Bu alt gurplardan alınan sonuçlar diğer çalışma sonuçlarıyla aynı doğrultuda olmuştur.

Akut ST elevasyonlu MI geçiren hastalarda, klopidoğrel'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, klopidoğrel (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 olum 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 blokeler, %54.7'sine ACE inhibitörleri ve %63'üne statinler uygulanmıştır.

Klopidoğrel grubunda yer alan hastaların %15'i ve plasebo grubundaki hastaların %21.7'si primer sonlanım noktasına ulaşmış olup, bu sonuç, klopidoğrel 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 tasarımlı COMMIT çalışmasına, EKG bozukluklarının (ST elevasyonu, ST depresyonu veya sol dal bloğu) eslik 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, klopidoğrel (75 mg/gün dozunda, n=22 961) veya plasebo (n=22 891) uygulanmıştır. Ko-primer sonlanım noktaları, herhangi bir nedenle olum ve ilk olarak ortaya çıkan yeniden enfarktüs oluşumu, stok veya olumdur. Hastaların %27.8'i kadın olup, yaşı ≥ 65 olan hastaların oranı %58.4'tur (%26 ≥ 70 yas). Fibrinolitik uygulanan hastaların oranı %54.5'tir.

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

Pediyatrik populasyon

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) koroner ateroskleroz tedavisinde pediyatrik poulasyonun tüm alt gruplarında KLOGEL-A ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu ortadan kaldırmıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Klopidoğrel

Emilim

Günde 75 mg tekrarlanan ve tek oral dozlardan sonra, klopidoğrel hızla absorbe edilir. Değişmemiş klopidoğrelin ortalama pik plazma seviyeleri (75 mg tek oral dozun ardından yaklaşık 2.2-2.5 ng/ml) dozun verilmesinden yaklaşık olarak 45 dakika sonra gözlenir. Klopidoğrel metabolitlerinin idrardaki atılımı esas alındığında absorpsiyonu en az % 50'dir.

Dağılım

Klopidoğrel ve dolaşımda bulunan ana metaboliti, in vitro ortamdaki insan plazma proteinlerine geri dönüşümlü olarak bağlanır (sırasıyla % 98 ve % 94). Bu bağlanma, in vitro ortamdaki geniş bir konsantrasyon aralığının üzerinde doyurulabilir değildir.

Metabolizma

Klopidogrel büyük oranda karaciğerde metabolize olur. İn vitro ve in vivo olarak klopidogrel iki metabolik yola göre metabolize olur; biri inaktif karboksilik asit türevine hidrolizine yol açan esterazlar diğeri ise çoklu sitokrom P450 aracılığıyla. Klopidogrel ilk olarak 2-okso-klopidogrel ara metabolitine metabolize olur. Ardından 2-okso-klopidogrel ara metabolitinin metabolizmaya uğraması bir tiyol türevi olan klopidogrel aktif metabolitinin oluşumu ile sonuçlanır. İn vitro olarak bu metabolik yol CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ve CYP2B6 aracılığıyla gerçekleşir. İn vitro olarak izole edilen aktif tiyol metaboliti platelet reseptörlerine hızlıca ve geridönüşümsüz olarak bağlanır ve bu da platelet agregasyonunu inhibe eder.

Eliminasyon

İnsanlarda, ¹⁴C ile işaretlenmiş klopidogrelin oral dozunu takiben, 120 saatlik bir aralıktaki yaklaşık % 50 oranında idrarla ve yaklaşık % 46 oranında feçesle atılır. 75 mg tek doz klopidogrelin ardından yaklaşık 6 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir. Dolaşımdaki ana metabolitin eliminasyon yarı ömrü tek ve tekrarlanan uygulamalardan sonra 8 saattir.

Farmakogenetikler

Birçok polimorfik CYP450 enzimi klopidogrelle aktive eder. CYP2C19 aktif metaboliti ve ara metabolit olan 2-oxo-klopidogrelin oluşumuna katılır. Ex vivo platelet agregasyon analizleri olarak ölçülen klopidogrel aktif metabolitinin farmakokinetiği ve antiplatelet etkileri CYP2C19 genotipine göre farklılaşmaktadır. CYP2C19*1 alleli tamamen işlevsel metabolizmaya tekabül ederken, CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 allelleri düşük metabolizmaya karşılık gelir. CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 allelleri beyaz ırka azalmış fonksiyon allellerinin %85'i ve Asyalılarda %99'u olarak hesaplanmıştır. Düşük metabolizma ile ilişkili diğer allelleri CYP2C19 * 4 * 5 * 6 * 7, ve 8 * içermektedir fakat bunların genel popülasyonda sıklığı daha azdır. CYP2C19 fenotipleri ve genotipleri için yayınlanmış sıklıklar aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

CYP2C19 fenotip ve genotip görülme sıklığı

Frekans (%)

	Beyaz ırk	Siyah ırk	Çin ırkı
Geniş ölçüde metabolizma: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Orta derecede metabolizma: CYP2C19*1/*2 veya *1/*3	26	29	50
Zayıf metabolizma: CYP2C19*2/*2, *2/*3 veya *3/*3	2	4	14

Klopidogrel'in aktif metabolitinin farmakokinetiği üzerinde CYP2C19 genotip etkisi 227 kişide yapılan 7 çalışmada değerlendirilmiştir. Orta ve zayıf metabolizerlerdeki azalmış CYP2C19 metabolizması klopidogelin 300- veya 600- mg yükleme dozu ve 75 mg idame dozlarının verilmesinin ardından aktif metabolitin C_{max} ve AUC değerlerini %30-50 oranında düşürmüştür. Daha az aktif metabolite maruziyet daha düşük platelet inhibisyonu veya daha yüksek rezidüel platelet reaktivitesi ile sonuçlanır. Klopidogrel'e azalmış antiplatelet cevaplarının orta ve zayıf metabolizerler için 4,520 kişinin katıldığı 21 çalışmada gösterilmiştir. Genotip grupları arasındaki antiplatelet cevabındaki bağıl fark cevabın değerlendirilmesi için kullanılan yöntemlere bağlı olarak çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir, ama bu tipik olarak %30'dan daha fazladır.

CYP2C19 genotipi ve klopidogrel tedavi sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için 2 klinik çalışma post hoc analizleri (CLARİTY[n=465] ve TRİTON-TİMİ 38 [n=1.477] çalışmalarının alt çalışması ve 5 grup çalışmasında (toplam n=6,489) değerlendirilmiştir. CLARİTY ve grup çalışmalarının birinde (n=765; Trenk), kardiyovasküler olay oranları genotip ile anlamlı ölçüde değişmemiştir.

Farmakogenetik testleri CYP2C19 aktivitesinde değişkenlik ile ilişkili genotiplerini belirleyebilir.

Diğer CYP450 enzimlerinin genetik varyantları klopidogrel'in aktif metabolitinin oluşumu üzerine etkili olabilir.

Özel popülasyonlar

Böbrek yetmezliği

Günde 75 mg klopidoğrelın tekrarlayan dozlarından sonra dolaşımda bulunan ana metabolitin plazma düzeyleri, ciddi böbrek hastalığı (kreatinin klirensi dakikada 5 ile 15 ml arasında) bulunan hastalarda, orta derecede böbrek hastalığı (kreatinin klirensi dakikada 30 ile 60 ml arasında) bulunan ve diğer çalışmalara katılan sağlıklı gönüllülerdekine göre daha düşüktür. ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun inhibisyonu sağlıklı gönüllülerde gözlenenenden daha düşük (%25) olmakla birlikte, kanama zamanının uzaması günde 75 mg klopidoğrel alan sağlıklı gönüllülerde gözlenenle aynıdır. Ayrıca, klinik tolerans tüm hastalarda iyidir.

Hepatik yetmezlik

Klopidoğrelın farmakokinetiği ve farmakodinamiği, hem sağlıklı gönüllüler hem de sirozlu hastalarda olmak üzere tek ve çoklu dozlu çalışmalarda değerlendirilmiştir (Child-Pugh sınıf A ya da B). Klopidoğrelın 75 mg/gün ile 10 günlük kullanımı güvenilirdir ve iyi tolere edilmiştir. Klopidoğrel için C_{max} değeri, sirozlu hastalarda hem tek doz hem de sabit durumda, normal gönüllülerdekinden çok daha yüksektir. Bununla birlikte, klopidoğrelın ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ve kanama zamanı üzerindeki etkisiyle birlikte dolaşımda bulunan ana metabolitin plazma düzeyleri bu gruplar arasında karşılaştırılabilir durumdadır.

İrk

Orta ve zayıf CYP2C19 metabolizması ile sonuçlanan CYP2C19 allelerinin prevalansı ırk/etnik köken ile ilişkili olarak farklılaşır (Bknz. Farmakogenetik). Literatürden Asya popülasyonuna dair sınırlı veri bu CYP genotipinin klinik çıkarımı için değerlendirilmesinde etkili olmuştur.

Asetilsalisilik asit

Emilim

KLOGEL-A içeriğindeki ASA emilimin ardından salisilik asite hidrolize olur. Dozun verilmesinin ardından 1 saat içinde oluşan pik plazma seviyeleri özellikle de dozun alınmasının ardından 1.5-3 saat içinde saptanabilir.

Dağılım

ASA plazma proteinlerine zayıf olarak bağlanır ve görünür dağılım hacmi düşüktür (10 l) . Metaboliti salisilik asit plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ama bu bağlanması konsantrasyona bağlıdır (nonlinear). Düşük konsantrasyonlarda (<100 mikrogramlar/ml) salisilik asitin yaklaşık %90'ı albumine bağlanır. Salisilik asit merkezi sinir sistemi, fetal dokular ve anne sütü dahil olmak üzere tüm dokulara ve sıvılara geniş ölçüde dağılır.

Metabolizma ve eliminasyon

KLOGEL-A içeriğindeki ASA plazmada salisilik asite hızlıca hidrolize olur. 75 ila 100 mg ASA dozları için yarılanma ömrü 0.3 ila 0.4 saattir. Salisilik asit karaciğerde salisilürik asit oluşturmak üzere birincil olarak konjuge olur. KLOGEL-A içeriğindeki salisilik asitin plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 2 saattir. Salisilat metabolizması doyurulabilir ve total vücut klerensi daha yüksek serum konsantrasyonlarında karaciğerin hem salisilik asit hem de fenolik glukuronid oluşturma yeteneği sınırlı olmasından dolayı düşmektedir. Toksik dozların ardından (10-20 g) plazma yarı ömrü 20 saatten daha fazla olabilir. Yüksek ASA dozlarında salisilik asitin eliminasyonu sıfır derece kinetiklerini (örneğin eliminasyon oranı plazma konsantrasyonu ile sabit ilişkilidir) 6 saatlik veya daha yüksek görünür yarı ömür ile izler. Değişmemiş aktif maddenin renal atılımı üriner pH'ya bağlıdır. Üriner Ph 6.5'un üzerine yükseldiğinde serbest salisilatın renal klerensi <5% 'den >80%.'e yükselmektedir. Terapötik dozun ardından yaklaşık %10'u salisilik asit olarak % 75'i salisilürik asit %10'u fenolik ve %5'i salisilik asitin açıl glukuronidleri olarak idrarda atılmaktadır. Her iki bileşiğin farmakokinetik ve metabolik karakteristiklerine dayanarak klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimler muhtemel değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klopidogrel: 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 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.

Asetilsalisilik asit:

Tek doz çalışmaları ASA'nın oral toksisitesinin düşük olduğunu göstermiştir. Tekrarlanan doz toksisite çalışmaları 200 mg/kg/gün'e varan dozlarda sıçanlarda iyi tolere edildiğini; muhtemelen kaninlerin NSAİİ'lerin ülserojenik etkilerine yüksek duyarlılığından dolayı köpeklerin daha duyarlı olduğunu göstermiştir. ASA genotoksik veya klastojenik bulunmamıştır. ASA ile yapılmış formal karsinogenesis çalışmaları olmamasına rağmen tümör promotörü olmadığı gösterilmiştir.

Üreme toksisitesi verisi ASA'nın birçok laboratuvar hayvanında teratojenik olduğunu göstermiştir.

Hayvan deneylerinde prostaglandin sentezi inhibitörü uygulandığında pre ve post implantasyon kaybı ve embriyonal/fetal ölümlerinde artış görülmüştür. Bunlara ek olarak, hayvanlara organogenetik periyotta prostaglandin sentezi inhibitörü verildiğinde kardiyovasküler malformasyonlar dahil olmak üzere çeşitli malformasyon sıklığının arttığı rapor edilmiştir.

6. FARMASOTİK ÖZELLİKLERİ

6. 1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksi Propil Selüloz

Ac-di-sol

Aerosil 200

Stearik Asit

Hipromelloz E15

Hipromelloz Ftalat (HP55s)

Trietilsitrat

Talk

Titanyum Dioksit (E171)

Avicel pH102

Mannitol DC (E421)

Polietilenglikol (PEG 6000)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 kapsül PVC/PVDC-Alüminyum blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Opto İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Maltepe Mahallesi General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 2/14

Zeytinburnu/ İSTANBUL

Telefon: 0212 481 67 38

Faks: 0212 481 67 38

e-mail: info@optoilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

237/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ