KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ATERVİX® 75 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her film tablet;
Etkin madde: 75 mg klopidogrele eş değer 97,875 mg klopidogrel bisülfat,
Yardımcı maddeler: 55,125 mg laktoz anhidrus, 2 mg sodyum stearil fumarat, 3,96 mg laktoz monohidrat içerir.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film tablet.
Pembe, yuvarlak, film kaplı tablet.

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 infarktüsü) 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 infarktüsü 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 etkliliği tespit edilmemiştir.

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 inhbitörleri 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, klopidogrelin varfarin 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 fragmante 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 edinilen 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.

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

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

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 blokerler, ACE 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.

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

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 (Bakınız 4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler) .

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 (Bakınız 4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler) .

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 ve klopidogrel birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır (Bakınız 4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler) .

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.

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

İnsan karaciğer mikrozomları üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, klopidogrelin karboksilik asit metabolitinin Sitokrom P_{450} 2C9 aktivitesini inhibe edebileceğini göstermiştir. Bu durum, Sitokrom P_{450} 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.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon:
Genel tavsiye
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 klopidogrele bağlı olarak fertilitede bozulma veya fetüste herhangi bir zarar görülmemiştir (bkz. kısım 5.3).
İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
ATERVİX® 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 makine kullanma üzerindeki etkiler
Klopidogrel uygulaması sonrasında araç kullanma yeteneğinde veya psikometrik performansta herhangi bir bozulma gözlenmemiştir. Klopidogrel tedavisi sırasında hastalar araba ve makine kullanabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik deneyim
Klopidogrel, güvenlilik açısından, 9.000'i 1 yıl ya da daha uzun süre tedavi alan hastalar olmak üzere, 42.000'den fazla sayıda hastada 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, iyi tolere edilmiştir. Klopidogrelin bu çalışmadaki genel tolere edilebilirliği yaş, cinsiyet ve ırk özelliklerinden bağımsız olarak ASA ile benzer bulunmuştur.

Hemorajik bozukluklar
CAPRIE çalışmasında, klopidogrel veya ASA ile tedavi edilen hastalarda, genel kanama insidansı % 9.3 olarak bulunmuştur. Ciddi olgu insidansı, klopidogrel grubunda % 1.4, ASA grubunda ise % 1.6 olarak bulunmuştur.

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, klopidogrel 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, hematüri ve göze ait kanamadır (esas olarak konjunktival kanama).

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

CURE çalışmasında, klopidogrel + ASA grubunun (major kanama : % 3.7, minor kanama : % 5.1) plasebo + ASA (major kanama : % 2.7, minor kanama : % 2.4) grubuyla karşılaştırıldığı, major ve minor kanamada artış gözlenmiştir. Majör kanama, başlıca gastrointestinal sistemde ve arteriyel ponksiyon yerlerinde ortaya çıkmıştır.

CURE çalışmasında, klopidogrel + ASA uygulaması, plasebo + ASA uygulamasıyla karşılaştırıldığında, klopidogrel grubunda yaşamı-tehdit edici ya da fatal kanama olaylarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmemiştir (olay oranları sırasıyla % 2.2'ye % 1.8 ve % 0.2'ye % 0.2). İntrakraniyal kanama insidansı her iki grupta da % 0.1 olarak bulunmuştur.

Diğer tip kanamalar açısından iki tedavi grubu arasında anlamlı fark gözlenmiştir :
Yaşamı tehdit etmeyen majör kanamalar (klopidogrel + ASA ile % 1.6 : plasebo + ASA ile % 1.0), primer gastrointestinal ve uygulama yerlerinde kanama ve minör kanamalar (klopidogrel + ASA ile % 5.1 : plasebo + ASA ile % 2.4). Klopidogrel + ASA kombinasyonundaki majör kanama olayı oranı, plasebo + ASA kombinasyonunda olduğu gibi, ASA dozuna bağlıdır. [Klopidogrel + ASA ile ⇒ < 100 mg : % 2.6, 100–200 mg : % 3.5, > 200 mg : % 4.9 ve Plasebo + ASA ile ⇒ < 100 mg : % 2.0, 100–200 mg : % 2.3, > 200 mg : % 4.0].

Cerrahiden en az beş gün önce tedavisi kesilen hastalarda, koroner bypass graft cerrahisinden sonraki 7 gün içerisinde majör kanamalarda bir artış olmamıştır (Klopidogrel + ASA % 4.4 ve plasebo + ASA % 5.3). Bypass graft cerrahisinin beş günü içerisinde tedavi altında kalan hastalarda, olay oranı klopidogrel + ASA grubunda % 9.6, plasebo + ASA grubunda ise % 6.3

olarak bulunmuştur.
CLARITY çalışmasında, klopidogrel + ASA grubunda, plasebo + ASA grubuna kıyasla kanama açısından artış gözlenmemiştir. Majör kanama insidansı her iki grup arasında benzer bulunmuştur (klopidogrel + ASA grubunda % 1.3, plasebo + ASA grubunda % 1.1). İnsidans oranları, başlangıç özelliklerine ve fibrinolitik tedavi veya heparin tedavisinin tipine göre tanımlanan hasta alt-grupları genelinde tutarlıdır. Ölümcül kanama insidansı (klopidogrel + ASA grubunda % 0.8, plasebo + ASA grubunda % 0.6) ve intrakraniyal kanama insidansı (klopidogrel + ASA grubunda % 0.5, plasebo + ASA grubunda % 0.7) düşüktür ve her iki grupta da benzer bulunmuştur.

COMMIT çalışmasında serebral olmayan majör kanama veya serebral kanama oranları düşüktür ve her iki grupta da benzer bulunmuştur (klopidogrel + ASA grubunda % 0.6, plasebo + ASA grubunda % 0.5).

Hematolojik
CAPRIE çalışmasında, klopidogrel alan 4 hastada (% 0.04) ve ASA alan 2 hastada (% 0.02) ciddi nötropeni (<0.45 x 10^9/l) gözlenmiştir. Klopidogrel alan 9599 hastanın 2'sinde nötrofil sayısı sıfıra düşerken bu durum ASA alan 9.586 hastanın hiçbirinde gözlenmemiştir. Klopidogrel ile miyelotoksisite riski oldukça düşük görünmesine rağmen, klopidogrel alan bir hasta ateş ya da diğer bir enfeksiyon belirtisi gösterdiğinde, miyelotoksisite riski olasılığı dikkate alınmalıdır.
Klopidogrel tedavisinde ise bir aplastik anemi vakası gözlenmiştir.

Ciddi trombositopeni insidansı (<80 x 10^9/l) klopidogrelde % 0.2, ASA'da ise % 0.1 oranında gözlenmiştir; trombosit sayımının ≤ 30 10^9/l olduğu çok nadir vakalar bildirilmiştir.

CURE ve CLARITY çalışmasında, her iki grupta kaydedilen trombositopenili ya da nötropenili hasta sayısı benzerdir.

CAPRIE, CURE, CLARITY ve COMMIT çalışmaları sırasında gözlenen, klinik açıdan anlamlı diğer istenmeyen etkiler, sistem-organ sınıflandırmasına ve görülme sıklığına göre aşağıda belirtilmektedir. Görülme sıklığı şu şekilde tanımlanmaktadır :
Yaygın (≥ % 1 - < % 10), yaygın olmayan (≥ % 0.1 - < % 1), seyrek (≥ % 0.01 - < % 0.1):

Santral ve periferik sistem ile ilgili bozukluklar
Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi
Seyrek: Vertigo

Gastrointestinal sistem ile ilgili bozukluklar
Yaygın: Dispepsi, karnın üst kısmında ağrı, diyare
Yaygın olmayan: Bulantı, gastrit, şişkinlik, kabızlık, kusma, gastrik ülser, düodenal ülser

Trombositler, kanama ve pıhtılaşma ile ilgili bozukluklar
Yaygın olmayan: Kanama süresinde uzama, trombosit sayısında azalma

Deri ve ekleri ile ilgili bozukluklar
Yaygın olmayan: Kızarıklık, kaşıntı

Eritrositler ve retiküloendoteliyel sistem ile ilgili bozukluklar
Yaygın olmayan: Lökopeni, nötrofil sayısında azalma, eozinofili

Pazarlama sonrası deneyim
Pazarlama sonrasında gözlenen istenmeyen etkiler, sistem-organ sınıflandırmasına ve görülme sıklığına göre aşağıda sunulmaktadır, < % 0.01'lik görülme sıklığı "çok seyrek" olarak tanımlanmaktadır:

Kan ve lenfatik sistem ile ilgili bozukluklar
Çok seyrek: Ciddi kanama vakaları, esas itibariyle deri, kas-iskelet sistemi, göz (konjunktival, oküler, retinal) ve solunum yolları ile ilgili kanamalar, hematüri ve ameliyat sırasında hemoraji; fatal sonuçları olan kanama vakaları (özellikle intrakraniyal, gastrointestinal ve retroperitoneal hemoraji)
Çok seyrek: Agranülositoz, aplastik anemi/pansitopeni, trombotik trombositopenik purpura (TTP).

Bağışıklık sistemi ile ilgili bozukluklar
Çok seyrek: Anaflaktik reaksiyonlar, serum hastalığı

Psikiyatrik bozukluklar
Çok seyrek: Konfüzyon, halüsinasyonlar
Sinir sistemi ile ilgili bozukluklar
Çok seyrek: Tat duyusunda bozulma

Vasküler bozukluklar
Çok seyrek: Vaskülit, hipotansiyon

Solunum sistemi ile ilgili bozukluklar
Çok seyrek: Bronkospazm, interstitiyel pnömoni

Gastrointestinal sistem ile ilgili bozukluklar
Çok seyrek: Kolit (ülseratif veya lenfositik kolit dahil), pankreatit, stomatit

Karaciğer-safra sistemi ile ilgili bozukluklar
Çok seyrek: Hepatit, akut karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı dokusu ile ilgili bozukluklar
Çok seyrek: Makülopapüler veya eritematöz kızarıklık, ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem, büllöz dermatit (erythema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz v.b.), egzama, liken planus

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemikler ile ilgili bozukluklar
Çok seyrek: Artralji, artrit, miyalji

Renal ve üriner bozukluklar
Çok seyrek: Glomerülopati

Genel bozukluklar
Çok seyrek: Ateş

Tetkikler
Çok seyrek: Anormal karaciğer fonksiyon testi, kan kreatinin düzeyinde artış

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 ekivalan) 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 ekivalan) herhangi bir istenmeyen etki bildirilmemiştir. Kanama zamanı, günde 75 mg terapötik dozda tipik olarak gözlenenle aynı şekilde 1.7 faktör kadar uzamıştır.

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

5. Farmakolojik özellikler

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Heparin hariç trombosit agregasyonu inhibitörleri
ATC Kodu: B01AC04.

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 klopidogrelin 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, klopidogrele 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-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.

Klopidogrelin güvenliliği ve etkinliği, 80 000'den fazla hastanın dahil edildiği 4 çift-kör çalışmayla değerlendirilmiştir: Klopidogrelin ASA ile karşılaştırıldığı CAPRIE çalışması, klopidogrelin plaseboyla karşılaştırıldığı CURE, CLARITY ve COMMIT çalışmaları (bu çalışmalarda her iki ilaç da, ASA ve diğer standart tedavilerle birlikte uygulanmıştır).

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

CAPRIE çalışması, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü (< 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 infarktüslü hastaları kapsayan alt-grupta yer alan hastaların çoğu akut miyokard infarktüsünü takip eden ilk beş günde ASA almıştır.

Klopidogrel, ASA ile karşılaştırıldığında yeni iskemik olay (kombine sonlanım noktaları miyokard infarktüsü, 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 infarktüsü, 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 infarktüsü 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 infarktüsü 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, klopidogrelin 75 yaş üzerindeki hastalarda ortaya çıkarttığı yararın, ≤. 75 yaş hastalardakine göre daha az olduğunu göstermiştir.

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

Akut koroner sendrom

CURE çalışmasına akut koroner sendromlu (unstabil angina ya da Q-dalgasız miyokard infarktüsü) 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 GBIIb/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 infarktüsü (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 klopidogrelin 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 blokerler ve ACE-inhibitörleri) bağımsızdır. Klopidogrelin etkililiği, ASA dozundan (75-325 mg günde tek doz) bağımsız olarak gözlenmiştir.

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

CLARITY çalışmasına, ST elevasyonlu miyokard infarktüsünü 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 infarktüse 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 blokeler, % 54.7'sine ACE 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, infarktüsün 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) 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 infarktüs 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 infarktüs 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

Günde 75 mg tekrarlanan oral dozlardan sonra, klopidogrel hızla absorbe olur. Bununla birlikte, ana bileşenin kanda bulunan konsantrasyonu çok düşük olup, 2 saatin ötesinde hesaplama limitinin (0.00025 mg/l) altında kalır. Klopidogrel metabolitlerinin idrardaki atılımı esas alındığında absorpsiyonu en az % 50'dir.

Klopidogrel büyük oranda karaciğerde metabolize olur ve inaktif haldeki ana metaboliti plazmada sirküle olan bileşiğin yaklaşık % 85'ini temsil eden karboksilik asit türevidir. Bu

metabolitin pik plazma düzeylerine (tekrarlayan 75 mg oral dozlardan sonra yaklaşık 3 mg/l), ilaç verildikten yaklaşık 1 saat sonra ulaşılmıştır.

Klopidogrel bir pro-ilaçtır. Bir tiyol türevi olan aktif metabolit, klopidogrelin 2-okzo-klopidogrele oksidasyonu ve daha sonra gerçekleşen hidrolizlerle oluşur. Oksidasyon aşaması, esas olarak, Sitokrom P_{450} izoenzimleri olan 2B6 ve 3A4 tarafından, daha az oranda ise 1A1, 1A2 ve 2C19 tarafından kontrol edilir. *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.

Dolaşımda bulunan ana metabolitin kinetiği, klopidogrelin 50 ile 150 mg doz aralığında lineerdir (plazma konsantrasyonları dozla orantılı olarak artmıştır).

Klopidogrel 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.

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

Günde 75 mg klopidogrelin 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 gözlenenden daha düşük (% 25) olmakla birlikte, kanama zamanının uzaması günde 75 mg klopidogrel alan sağlıklı gönüllülerde gözlenenle aynıdır. Ayrıca, klinik tolerans tüm hastalarda iyidir.

Klopidogrelin 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). Klopidogrelin 75 mg/gün ile 10 günlük kullanımı güvenilirdir ve iyi tolere edilmiştir. Klopidogrel için C_{max} değeri, sirozlu hastalarda hem tek doz hem de sabit durumda, normal gönüllülerdekinden çok daha yüksektir. Bununla birlikte, klopidogrelin ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu ve kanama zamanı üzerindeki etkisiyle birlikte dolaşımda

bulunan ana metabolitinin plazma düzeyleri bu gruplar arasında karşılaştırılabilir durumdadır.

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.

Klopidogrelin, 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.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz anhidrus
Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta
Sodyum stearil fumarat
Kaplama maddesi: Laktoz monohidrat, hidroksipropil metil selüloz, titanyum dioksit, triasetin, kırmızı demir oksit, sarı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum folyo – PVC/PE/PVDC blister

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

Özel bir gereklilik yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad : Biofarma İlaç San.ve Tic. A.Ş.
Adres : Akpınar Mah. Fatih Cad. No:17, 34885
Samandıra - Sancaktepe / İSTANBUL
Telefon : (0216) 398 10 63 - 4 hat
Faks : (0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

220/71

9. İLK RUHSAT/RUHSATIN YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.09.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ