KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
KARUM 75 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
75 mg klopidogrele eşdeğer 97,875 mg klopidogrel hidrojen sülfat içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 2,7 mg
Hidrojene hint yağı 4,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Pembe renkli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar

Sekonder aterotrombotik olayların önlenmesi:

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

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

- Erişkin hastalarda: Akut Koroner Sendrom
- ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendrom (kararsız angina veya non-Q dalga miyokard infarktüsü) geçiren hastalarda, perkütan koroner müdahaleyi takiben stent yerleştirme işlemi yapılan hastalarda asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte kullanılır.
- ST segment yükselmesi olan akut miyokard infarktüsü, perkütan koroner müdahale yapılan hastalarda (stent yerleştirme işlemi yapılan hastalar dahil) veya trombolitik/fibrinolitik tedaviye uygun olan medikal olarak tedavi edilen hastalarda ASA ile birlikte kullanılır.

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

- Erişkin orta ila yüksek riskli TİA (ABCD2[1] skoru ≥4) veya minör IS (NIHSS[2] ≤3) hastalarında, olayın başlamasından sonraki 24 saat içinde.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi
Yetişkinler

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

• Akut Koroner Sendrom
ST elevasyonsuz akut koroner sendromu (unstabil angina ya da Q-dalgasız miyokard infarktüsü) olan hastalarda, klopidogrel tedavisine 300 mg veya 600 mg'lık tek bir yükleme dozuyla başlanmalıdır. Perkütan koroner girişimin amaçlandığı 75 yaşın altındaki hastalarda 600 mg'lık bir yükleme dozu düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4). Klopidogrel tedavisine günde bir kez 75 mg'lık doz ile devam edilmelidir (günde 75 mg ila 325 mg dozunda asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte). Yüksek doz ASA kanama riski artışı ile ilişkili olduğundan ASA dozunun 100 mg'dan fazla olmaması önerilir. Optimal tedavi süresi resmi olarak saptanmamıştır. Klinik çalışma verileri 12 aya dek kullanımını desteklemektedir ve maksimum yarar 3 ayda görülmüştür (bkz. Bölüm 5.1).

Trombolitik/fibrinolitik tedaviye uygun olan medikal olarak tedavi edilen hastalarda klopidogrel tedavisine, trombolitiklerle birlikte veya yalnızca ASA ile kombine olarak 300 mg'lık tek bir yükleme dozuyla başlanmalı ve günde bir kez 75 mg'lık doz ile devam edilmelidir. 75 yaş üzeri tıbbi olarak tedavi edilen hastalar için klopidogrel tedavisine yükleme dozu olmadan başlanmalıdır. Kombine tedaviye, semptomlar başladıktan sonra olabildiğince erken başlanmalı ve en az dört hafta süreyle devam edilmelidir. Klopidogrelin ASA ile birlikte dört haftadan uzun süreyle kullanımının yararı araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Perkütan koroner girişim (PKG)
Primer PKG uygulanan hastalarda ve fibrinolitik tedavi alımından 24 saat sonra PKG uygulanacak hastalarda, klopidogrel 600 mg yükleme dozunda başlatılmalıdır. 75 yaş ve üzeri hastalarda 600 mg yükleme dozu dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Fibrinolitik tedavi aldıktan sonraki 24 saat içinde PKG uygulanacak hastalarda klopidogrel 300 mg yükleme dozu verilmelidir. Klopidogrel tedavisine günde bir kez 75 mg ile birlikte 75 mg – 100 mg/gün ASA ile devam edilmelidir. Kombine tedavi semptomlar başladıktan sonra mümkün olduğu kadar erken başlatılmalı ve 12 aya kadar devam edilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

[1] Yaş, Kan basıncı, Klinik özellikler, Süre ve Diabetes mellitus teşhisi
[2] Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği

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

Atriyal fibrilasyonlu hastalara, klopidogrel 75 mg'lık tek doz halinde verilmelidir. ASA (75-100 mg/gün) uygulamasına klopidogrel ile kombine olarak başlanmalı ve devam edilmelidir (bkz. Bölüm 5.l).

Uygulama şekli
Oral yoldan kullanılır.
Klopidogrel yemekle beraber veya yemek aralarında alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
• Böbrek yetmezliği/Karaciğer yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan hastalarda klopidogrel ile elde edinilen terapötik deneyim sınırlıdır. (bkz. Bölüm 4.4).
Kanama diyatezi olabilecek orta şiddette karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki deneyim sınırlıdır. (bkz. Bölüm 4.4). Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

• Pediyatrik popülasyonda
Çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği tespit edilmemiş olduğundan klopidogrel kullanılmamalıdır.

• Geriyatrik popülasyon:
ST-segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromu (kararsız anjina veya Q dalgası oluşturmayan miyokard infarktüsü) olan ve perkütan koroner girişimi amaçlanan 75 yaşın altındaki hastalarda 600 mg yükleme dozu düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

ST-segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsü olan ve trombolitik/fibrinolitik tedaviye uygun olan medikal olarak tedavi edilen 75 yaşın üzerindeki hastalarda klopidogrel tedavisine, yükleme dozu verilmeden başlanmalıdır.

Primer PKG uygulanan ve fibrinolitik tedavi aldıktan sonraki 24 saat içerisinde PKG uygulanacak 75 yaş ve üzeri hastalarda 600 mg yükleme dozu dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

• Farmakogenetik
CYP2C 19 için zayıf metabolize edici olma durumu, klopidogrele cevabın azalması ile ilişkilidir. Zayıf metabolize ediciler için optimum doz rejimi henüz tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.2)

4.3. Kontrendikasyonlar
- İlacın bileşimindeki etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Ciddi karaciğer hastalığı
- Peptik ülser veya intrakraniyal hemoraji gibi aktif patolojik kanamalar

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kanama ve hematolojik bozukluklar:

Kanama riski ve istenmeyen hematolojik etkiler nedeniyle, tedavi sırasında bu tür şüpheli semptomların ortaya çıkması durumunda, derhal kan hücreleri sayımı ve/veya diğer gerekli testler yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Diğer antiagregan ajanlarla olduğu gibi, klopidogrel de travma, cerrahi ya da diğer patolojik durumlara bağlı olarak kanama riski artmış olabilecek olan hastalarda ve ASA, heparin, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri, Cox-2 inhibitörleri dahil non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAII) veya selektif serotonin gerialım inhibitörleriyle veya CYP2C19 güçlü indükleyicileriyle veya pentoksifilin gibi kanama riski ile ilişkilendirilebilecek diğer ilaçları birlikte alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Kanama riskinin artması nedeniyle, akut kardiyoembolik olmayan iskemik inme veya TIA hastalarında inmenin ikincil önlenmesi için üçlü antiplatelet tedavi (klopidogrel + ASA + dipiridamol) önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.8). Hastalar, kanama belirtileri açısından gizli kanama dahil olmak üzere özellikle tedavinin ilk haftasında ve/veya invazif kardiyak girişimler veya ameliyat sonrasında dikkatle izlenmelidir. Kanama şiddetini artırabileceğinden, klopidogrelin oral antikoagülanlar ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

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

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

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

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

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

PKG uygulanan ST yükselmesi olan miyokard infarktüslü (STEMI) 75 yaş ve üzeri hastalardaki sınırlı klinik veriler ve artmış kanama riski nedeniyle, klopidogrel 600 mg yükleme dozunun kullanımı, yalnızca doktor tarafından hastanın kanama riskinin bireysel olarak değerlendirilmesinden sonra düşünülmelidir.

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP):

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

Yeni geçirilmiş iskemik inme:

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

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

Sitokrom P450 2C19 (CYP2C19):
Farmakogenetik: CYP2C19 zayıf metabolize edici hastalarda, tavsiye dozundaki klopidogrel, klopidogrel aktif metabolitini daha az oluşturur ve trombosit fonksiyonu üzerinde daha az etkilidir. Hastanın CYP2C19 genotipini belirlemek için testler mevcuttur.

Klopidogrelin aktif metabolitine dönüşmesi kısmen CYP2C19 aracılığı ile olduğundan, bu enzimin aktivitesini inhibe eden ilaçların kullanımının klopidogrel aktif metabolit kan düzeylerinde azalmaya yol açması beklenir. Bu etkileşmenin klinik önemi kesin değildir. Önlem olarak, CYP2C19 enziminin kuvvetli veya orta kuvvetli inhibitörleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (CYP2C19 inhibitörlerinin listesi için bkz. Bölüm 4.5, ayrıca bkz. Bölüm 5.2).

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

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

Tiyenopiridinler arasında çapraz reaksiyon:
Tiyenopiridinler arasında çapraz reaktivite bildirildiğinden, hastaların başka bir tiyenopiridine (örneğin tiklopidin, prasugrel) karşı aşırı duyarlılık öyküsü olup olmadığı değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Tiyenopiridinler hafiften şiddetliye kadar değişebilen alerjik reaksiyonlara (döküntü, anjiyoödem veya trombositopeni ve nötropeni gibi hematolojik reaksiyonlar) neden olabilirler. Daha önce bir tiyenopiridine karşı alerjik reaksiyon ve/veya hematolojik reaksiyon gelişen hastalarda, bir başka tiyenopiridine karşı aynı veya farklı bir reaksiyonun gelişme riskinde artış olabilir. Tiyenopiridine karşı bilinen bir alerjisi olan hastalarda hipersensitivite

bulgularının izlenmesi önerilir.

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

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

Yardımcı maddeler:
KARUM laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
KARUM bileşimindeki hidrojene hint yağı mide bulantısı ve ishale sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Kanama riski ile ilişkilendirilebilecek ilaçlar:
Potansiyel katkı etkisi nedeni ile kanama riskinde artış bulunmaktadır. Dolayısıyla klopidogrelin, kanama riski ile ilişkilendirilebilecek ürünler ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

Asetilsalisilik asit (ASA):
Asetilsalisilik asit ADP-uyarımlı trombosit agregasyonunun klopidogrel ile inhibisyonunu değiştirmemiştir. Fakat klopidogrel asetilsalisilik 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 (bkz. Bölüm 4.4). Bununla birlikte, klopidogrel ve ASA, bir yıl süreyle birlikte uygulanmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

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

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

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

Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI):
SSRI'ler trombosit aktivasyonunu etkileyerek kanama riskini artırdıklarından, SSRI'lerin klopidogrelle birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

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

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

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

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

Proton pompa inhibitörleri (PPI)
KARUM ile eş zamanlı omeprazol ya da esomeprazol kullanımından kaçınılmalıdır. Klopidogrelin aktif metabolitinin oluşumunda CYP2C19 inhibitör etkisi olmayan ya da minimal düzeyde olan başka bir asit düşürücü ilaç kullanılması düşünülmelidir. Lansoprazol ve pantoprazolün omeprazol ya da esomeprazole göre klopidogrelin antitrombosit aktivitesi üzerindeki etkisi daha azdır.

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

Hem gözlemsel hem klinik çalışmalarda, bu farmakokinetik/farmakodinamik etkileşimin majör kardiyovasküler olaylar açısından klinik etkilerine dair tutarsız veriler bildirilmiştir. Önlem olarak, omeprazol veya esomeprazol ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

Desteklenmiş anti-retroviral tedavi (ART): Desteklenmiş anti-retroviral tedaviler (ART) ile tedavi edilen HIV hastalarının vasküler olay riski yüksektir.

Ritonavir veya kobisistat destekli ART ile tedavi edilen HIV hastalarında önemli ölçüde azalmış trombosit inhibisyonu gösterilmiştir. Bu bulguların klinik önemi belirsiz olmakla birlikte, tıkanmanın açılması sonrası tekrar tıkanma olayları yaşayan veya klopidogrel yükleme tedavisi programı altında trombotik olaylarla karşılaşan ritonavir ile desteklenmiş ART ile tedavi edilen HIV ile enfekte hastaların spontan raporları vardır. Ortalama trombosit inhibisyonu, klopidogrel ve ritonavirin birlikte kullanılmasıyla azaltılabilir. Bu nedenle, klopidogrelin ART ile desteklenmiş tedavilerle birlikte kullanılması önerilmemelidir.

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

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

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

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

Yukarıda açıklanan spesifik tıbbi ürün etkileşim bilgileri dışında, aterotrombotik hastalığı olan hastalarda klopidogrel ve yaygın olarak uygulanan bazı tıbbi ürünlerle etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, klopidogrel klinik çalışmalarına katılan hastalar, klinik olarak anlamlı advers etkileşim kanıtı bulunmayan diüretikler, beta blokerler,

ADE inhibitörü (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü), kalsiyum antagonistleri, kolesterol düşürücü ajanlar, koroner vazodilatörler, antidiyabetik ajanlar (insülin dahil), antiepileptik ajanlar ve GPIIb/IIIa antagonistleri dahil olmak üzere çeşitli tıbbi ürünleri eşzamanlı olarak almıştır.

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

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

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler
Özel popüslasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon:
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda, tedavi süresince tıbben etkili doğum kontrol yöntemlerinin kullanılması uygun olacaktır.

Gebelik dönemi
Klopidogrelin gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Bir önlem olarak, elde edilecek yararın risklere baskın olduğu durumlar haricinde, klopidogrelin gebelik sırasında kullanımından kaçınılması önerilir.

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

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

KARUM gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Klopidogrelin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen farmakokinetik/toksikolojik veriler, klopidogrel ve metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Bir önlem olarak, KARUM ile tedavi sırasında emzirilmemelidir.

Üreme yeteneği/fertilite
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda klopidogrelin fertiliteyi değiştirdiği gösterilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Klopidogrelin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profilinin özeti
Klopidogrel, güvenlilik açısından, 12.000'i 1 yıl ya da daha uzun süre tedavi alan hastalar olmak üzere, 44.000'den fazla sayıda hastada değerlendirilmiştir. CAPRIE çalışmasında, 75 mg/gün klopidogrel yaş, cinsiyet ve ırk özelliklerinden bağımsız olarak 325 mg/gün ASA'ya benzer bulunmuştur. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ve ACTIVE-A çalışmalarında gözlenen klinik olarak anlamlı advers etkiler aşağıda tartışılmaktadır. Klinik çalışmalara ek olarak, spontan olarak advers reaksiyonlar rapor edilmiştir.

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

CAPRIE çalışmasında, klopidogrel veya ASA ile tedavi edilen hastalarda, herhangi bir genel kanama insidansı %9,3 olarak bulunmuştur. Şiddetli olgu insidansı, klopidogrel ve ASA için benzer bulunmuştur.

CURE çalışmasında, cerrahiden en az beş gün önce tedavisi kesilen hastalarda, koroner bypass graft cerrahisinden sonraki 7 gün içerisinde majör kanamalarda bir artış olmamıştır. Bypass graft cerrahisinin beş günü içerisinde tedavi altında kalan hastalarda, olay oranı klopidogrel + ASA grubunda %9,6, plasebo + ASA grubunda ise %6,3 olarak bulunmuştur.

CLARITY çalışmasında, klopidogrel + ASA grubunda, plasebo + ASA grubuna kıyasla kanamada genel bir artış vardı. Majör kanama insidansı her iki grup arasında benzerdi. Bu, başlangıç özelliklerine ve fibrinolitik tedavi veya heparin tedavisinin tipine göre tanımlanan hasta alt-grupları genelinde tutarlıdır.

COMMIT çalışmasında serebral olmayan majör kanama veya serebral kanamanın genel oranları düşüktür ve her iki grupta benzerdi.

ACTIVE-A çalışmasında, majör kanama oranı, klopidogrel+ASA grubunda (%6,7), plasebo+ASA (%4,3) grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Majör kanama, her iki grupta da daha çok ekstrakraniyal kaynaklıdır (klopidogrel+ASA grubunda %5,3; plasebo+ASA grubunda %3,5) ve çoğunlukla gastrointestinal sistemde ortaya çıkmıştır (%3,5'e kıyasla %1,8). Klopidogrel+ASA tedavi grubunda, plasebo+ASA grubuna kıyasla intrakraniyal kanama daha fazla görülmüştür (sırasıyla %1,4'e karşılık %0,8). Gruplar arasında, fatal kanama (klopidogrel + ASA grubunda %1,1; plasebo +ASA grubunda %0,7) ve hemorajik inme oranları (sırasıyla %0,8 ve %0,6) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

TARDIS çalışmasında, üç tıbbi ürünle (ASA + klopidogrel + dipiridamol) yoğun antiplatelet tedavi alan yakın zamanda iskemik inme geçirmiş hastalarda, tek başına klopidogrel veya kombine ASA ve dipiridamol tedavi ile karşılaştırıldığında daha fazla kanama ve daha şiddetli kanama görülmüştür (düzeltilmiş ortak OR 2,54, % 95 GA 2,05-3,16 $p<0.0001$).

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

Çok yaygın: ≥%1/10, yaygın (≥%1/100 ila <%1/10), yaygın olmayan (≥%1/1.000 ila <%1/100), seyrek (≥%1/10.000 ila <%1/1.000), çok seyrek <%1/10.000, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor):

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni, eozinofili
Seyrek: Nötropeni, şiddetli nötropeni dahil
Çok seyrek: Trombotik trombositopenik purpura (TTP) (bkz. Bölüm 4.4), aplastik anemi, pansitopeni, agranulositoz, şiddetli trombositopeni, granulositopeni, anemi, edinilmiş hemofili A.

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

Psikiyatrik hastalıklar
Çok seyrek: Konfüzyon, halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: İntrakraniyal kanama (fatal sonuçlanan bazı vakalar bildirilmiştir), baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi
Çok seyrek: Tat duyusunda bozulma, agüzi (tat alamama)

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Seyrek: Vertigo

Kardiyak hastalıkları
Bilinmiyor: Klopidogrele hassasiyet reaksiyonu bağlamında oluşan Kounis sendromu (Vasospastik alerjik anjina/alerjik miyokardiyal infarktüsü)

Vasküler hastalıkları
Yaygın: Hematom
Çok seyrek: Ciddi kanama, ameliyat yarasında kanama, vaskülit, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın: Epistaksis
Çok seyrek: Solunum yolunda kanama (hemoptizi, akciğerlerde kanama), bronkospazm, interstitiyel pnömoni, eozinofilik pnömoni

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Gastrointestinal kanama, dispepsi, karın ağrısı, diyare
Yaygın olmayan: Bulantı, gastrit, şişkinlik, kabızlık, kusma, gastrik ülser, duodenal ülser
Seyrek: Retroperitoneal kanama
Çok seyrek: Fatal sonuçlanan gastrointestinal ve retroperitoneal kanama, pankreatit, kolit (ülseratif veya lenfositik kolit dahil), stomatit

Hepato-bilier hastalıkları
Çok seyrek: Hepatit, akut karaciğer yetmezliği, anormal karaciğer fonksiyon testi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Ciltte ezik
Yaygın olmayan: Kızarıklık, kaşıntı, deride kanama (purpura)
Çok seyrek: Eritematöz veya eksfoliyatif kızarıklık, ürtiker, anjiyoödem, büllöz dermatit (erythema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), toksik epidermal nekroliz), ilaca bağlı aşırı duyarlılık sendromu, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç kaynaklı döküntü (DRESS), egzema, liken planus

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Seyrek: Jinekomasti

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok seyrek: Kas-iskelet sisteminde kanama (hematrozis), artralji, artrit, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Hematüri
Çok seyrek: Glomerülonefrit, kan kreatininde artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Ameliyat alanında kanama
Çok seyrek: Ateş

Araştırmalar
Yaygın olmayan: Kanama süresinde uzama, nötrofil sayısında azalma, trombosit sayısında azalma

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Klopidogrel ile doz aşımı, kanama zamanında uzamaya ve takiben kanama komplikasyonlarına yol açabilir. Kanama gözlendiğinde gerekli tedavinin uygulanması düşünülmelidir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Kan ve kan yapıcı organlar, antitrombotik ajanlar, heparin hariç trombosit agregasyonu inhibitörleri
ATC Kodu: B01AC04.

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

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

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

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

Klinik etkililik ve güvenlilik:
Klopidogrelin güvenliliği ve etkililiği, 100.000'den fazla hastanın dahil edildiği 7 çift-kör çalışmayla değerlendirilmiştir: Klopidogrelin ASA ile karşılaştırıldığı CAPRIE çalışması, klopidogrelin plaseboyla karşılaştırıldığı CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT ve ACTIVE-A çalışmaları (bu çalışmalarda her iki ilaç da, ASA ve diğer standart tedavilerle birlikte uygulanmıştır).

Yakın zamanda geçirilmiş miyokard 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 birkaç günde ASA almıştır.

Klopidogrel, ASA ile karşılaştırıldığında yeni iskemik olayların (miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve vasküler ölümden oluşan birleşik sonlanım noktası) insidansını anlamlı olarak azaltmıştır. Tedavi amaçlı analizde, 2 yıl süreyle tedavi edilen her 1.000 hasta için yeni bir iskemik olay yaşaması engellenmiş ek 10 [GA: 0 - 20] hastaya karşılık gelecek şekilde klopidogrel grubunda 939 olay ve ASA grubunda 1.020 olay gözlemlenmiştir (bağıl risk azalması (RRR) %8,7; [%95 GA: 0,2 – 16,4]; p=0,045). İkincil sonlanım noktası olarak toplam mortalite analizi, klopidogrel (%5,8) ve ASA (%6) arasında anlamlı bir fark göstermemiştir.

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

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

Akut koroner sendrom:
CURE çalışmasına ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu (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. Hastalarda yeni iskemi olayı ile uyumlu EKG değişiklikleri veya kardiyak enzimlerin veya troponin I veya T'nin normal üst sınırının en az iki katı olması gerekiyordu. Hastalar, her iki gruba da kombinasyon halinde ASA (günde tek doz 75-325 mg) ve diğer standart tedavileri verilmek üzere, ya klopidogrel (300 mg'lık yükleme dozunun ardından 75 mg/gün dozda, N=6.259) ya da plasebo (N=6.303) grubuna randomize edilmiştir. Hastalar bir yıla kadar tedavi edilmiştir. CURE çalışmasında 823 (%6,6) hasta eşzamanlı GPIIb/IIIa reseptör antagonisti tedavisi almıştır. Hastaların %90'ından fazlasına heparin uygulanmış ve eşzamanlı heparin tedavisinden klopidogrel ile plasebo arasındaki bağıl kanama oranı anlamlı olarak etkilenmemiştir.

Primer sonlanım noktasına [kardiyovasküler (KV) ölüm, miyokard infarktüsü (MI) veya inme] ulaşan hastaların sayısı, klopidogrel ile tedavi edilen grupta 582 (%9,3), plasebo ile tedavi edilen grupta ise 719 (%11,4) olarak bulunmuştur, bu da, klopidogrel ile tedavi edilen grupta %20 oranında rölatif risk azalması olduğunu göstermektedir (%95 Güven Aralığı %10-28; p=0,00009). (Rölatif risk azalması hastalar konservatif olarak tedavi edildiğinde %17, stentli veya stentsiz perkütan translüminal koroner girişimi ile %29 ve koroner bypass graft cerrahisi (CABG) durumunda ise %10 olarak bulunmuştur). Yeni kardiyovasküler olaylar (birincil sonlanım noktası), 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 ve 9-12 ay çalışma aralıklarında sırasıyla %22 (GA: 8,6; 33,4), %32 (GA: 12,8; 46,4), %4 (GA: -26,9; 26,7), %6 (GA: -33,5; 34,3) ve %14 (GA: -31,6; 44,2)) bağıl risk azalmalarıyla önlenmiştir. Böylece 3 aylık tedavi sonrasında, klopidogrel + ASA grubu ile gözlemlenen yarar artmamış, ama kanama riski devam etmiştir. (bkz. Bakınız 4.4)

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

Ko-primer sonlanım noktasına (KV ölüm, Mİ, inme veya refrakter iskemi) ulaşan hasta sayısı, klopidogrel tedavisi alan grupta 1.035 (%16,5), plasebo tedavisi alan grupta ise 1.187 (%18,8) oranında bulunmuştur, bu da klopidogrel ile tedavi edilen grupta %14'lük rölatif risk azalması olduğunu göstermektedir (%95 Güven aralığı %6-%21, p=0,0005). Bu yarar, çoğunlukla MI insidansındaki istatistiksel olarak anlamlı azalmadan kaynaklanmıştır [klopidogrel ile tedavi

edilen grupta 287 (%4,6) ve plasebo ile tedavi edilen grupta 363 (%5,8)]. Stabil olmayan anjina nedeniyle yeniden hastaneye yatış oranında bir etki gözlemlenmemiştir.

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

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

ST-segment elevasyonlu miyokard infarktüsü:
Akut ST-segment elevasyonlu MI (STEMI) geçiren hastalarda, klopidogrelin etkililiği ve güvenliliği, 2 randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör çalışmayla [CLARITY, CLARITY'nin prospektif bir alt grup analizi (CLARITY PKG) ve COMMIT Çalışmaları] değerlendirilmiştir.

CLARITY çalışmasına, ST elevasyonlu miyokard infarktüsünü takiben 12 saat içinde başvuran ve trombolitik tedavi planlanan 3.491 hasta dahil edilmiştir. Hastalara, ASA (150-325 mg'lık yükleme dozunu takiben 75-162 mg/gün dozunda), bir fibrinolitik ajan ve gerektiğinde heparin ile kombine olarak, klopidogrel (300 mg'lık yükleme dozunun ardından 75 mg/gün dozunda, N=1.752) veya plasebo (N=1.739) uygulanmıştır. Hastalar 30 gün süreyle takip edilmiştir. Primer sonlanım noktası, taburcu edilmeden önce çekilen anjiyogramda 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. Hasta popülasyonu %19,7'si kadın ve %29,2'si 65 yaş ve üzeri hastaları içermektedir. Hastaların toplam %99,7'si fibrinolitik (fibrin spesifik: %68,7'si, fibrin spesifik olmayan: %31,1'i), %89,5'i heparin, %78,7'si beta bloker, %54,7'si ADE inhibitörleri ve %63'ü statin kullanmıştır.

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

CLARITY PKG alt grup analizi, PKG uygulanan 1.863 STEMI hastasını içermektedir. 300 mg yükleme dozu klopidogrel alan hastalar (N=933), plasebo alanlara kıyasla (N=930) PKG'yi takiben kardiyovasküler ölüm, MI veya inme insidansında anlamlı bir azalmaya sahiptir (tedavi öncesi klopidogrel ile %3,6'ya karşı plasebo ile %6,2, OR: 0,54; %95 GA: 0,35-0,85; p=0.008). 300 mg yükleme dozunda klopidogrel alan hastalar, PKG'yi takip eden 30 gün boyunca plasebo alanlara kıyasla kardiyovasküler ölüm, MI veya inme insidansında anlamlı bir azalmaya sahiptir (ön tedavi klopidogrel ile %7,5'e karşılık plasebo ile %12,0,

OR: 0,59; %95 GA: 0,43-0,81; p=0.001). Ancak, CLARITY çalışmasının genel popülasyonunda değerlendirildiğinde bu bileşik sonlanım noktası, ikincil sonlanım noktası olarak istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Her iki tedavi arasında majör veya minör kanama oranlarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (tedavi öncesi klopidogrel ile %2'a karşı plasebo ile %1,9, p>0.99). Bu analizin bulguları, STEMI'de klopidogrel yükleme dozunun erken kullanımını ve PKG uygulanan hastalarda rutin klopidogrel ön tedavisi stratejisini desteklemektedir.

2x2 faktöriyel tasarımlı COMMIT çalışmasına, EKG bozukluklarının (ST elevasyonu, ST depresyonu veya sol dal bloğu) eşlik ettiği şüpheli MI semptomlarının başlangıcını takiben 24 saat içinde başvuran 45.852 hasta dahil edilmiştir. Hastalara, 28 gün süreyle veya hastaneden taburcu oluncaya kadar, 162 mg/gün dozunda ASA (162 mg/gün) ile kombine olarak, klopidogrel (75 mg/gün dozunda, N=22.961) veya plasebo (N=22.891) uygulanmıştır. Ko-primer sonlanım noktaları, herhangi bir nedenle ölüm ve ilk olarak ortaya çıkan yeniden infarktüs oluşumu, inme veya ölümdür. Popülasyonun %27,8'i kadın, %58,4'ü 60 yaş ve üzeri (%26'sı 70 yaş ve üzeri) ve %54,5'i fibrinolitik kullanmış hastadan oluşuyordu.

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

PKG Uygulanan Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Klopidogrel 600 mg yükleme dozu:
CURRENT-OASIS-*7 (Tekrarlayan Olayları Azaltmak İçin Klopidogrel ve Aspirin'in Optimal Doz Kullanımı – İskemik Sendromlarda Stratejileri Değerlendirmek İçin Yedinci Organizasyon)*

Bu randomize faktöriyel çalışma, erken PKG'ye yönelik akut koroner sendromlu (AKS) 25.086 kişiyi içermektedir. Hastalar, çift doza (1. günde 600 mg, ardından 2-7. günlerde 150 mg, ardından günde 75 mg) karşı standart doz (1. Günde 300 mg, ardından günde 75 mg) klopidogrele ve yüksek doza (günde 300-325 mg) karşı düşük doz (günde 75-100 mg) ASA'ya rastgele ayrılmıştır. Kayıtlı 24.835 AKS hastasına koroner anjiyografi yapılmıştır ve 17.263 hastaya PKG uygulanmıştır. PKG tedavisi alan 17.263 hasta arasında, standart dozla karşılaştırıldığında, çift doz klopidogrel birincil sonlanım noktası oranını azaltmıştır (%3,9'a karşı %4,5 ayarlanmış HR= 0,86, % 95 GA 0,74-0,99, p=0.039) ve stent trombozunu önemli ölçüde azaltmıştır (% 1,6'ya karşı % 2,3, HR: 0,68; %95 GA: 0,55 0,85; p=0.001). Standart doz klopidogrele göre çift dozda majör kanama daha yaygındır (%1,6'ya karşı %1,1, HR=1,41, % 95 GA 1,09-1,83, p=0.009). Bu çalışmada klopidogrel 600 mg yükleme dozu, 75 yaş ve üzeri hastalarda ve 75 yaşın altındaki hastalarda tutarlı etkililik göstermiştir.

ARMYDA-6 MI *(Anjiyoplasti-Miyokard İnfarktüsü Sırasında Miyokardiyal Hasarın Azaltılması İçin Antiplatelet Tedavi)*

Bu randomize, prospektif, uluslararası, çok merkezli çalışma, STEMI için acil PKG durumunda 600 mg ile 300 mg klopidogrel yükleme dozu ile ön tedaviyi değerlendirmiştir. Hastalara PKG öncesinde klopidogrel 600 mg yükleme dozu (N=103) veya klopidogrel 300 mg yükleme dozu (N=98) verilmiştir, ardından PKG'den sonraki günden 1 yıla kadar 75 mg/gün reçete edilmiştir. 600 mg klopidogrel yükleme dozu alan hastalar, 300 mg yükleme dozu alanlara kıyasla önemli ölçüde azalmış infarktüs boyutuna sahiptir. 600 mg yükleme dozunda PKG'den sonra Grade <3 MI akışında daha az sıklıkta tromboliz vardır (%5,8'e karşı %16,3, p=0.031), taburculukta iyileştirilmiş sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)

(52,1 ±%9,5'e karşı 48,8 ±%11,3, p=0.026) ve 30 günlük majör kardiyovasküler olaylar daha azdır (% 5,8'e karşı % 15, p=0.049). Kanama veya giriş yeri komplikasyonlarında artış gözlenmemiştir (30. Günde ikincil sonlanım noktaları).

HORIZONS-AMI *(Akut Miyokard İnfarktüsünde Sonuçların Revaskülarizasyon ve Stentlerle Uyumlaştırılması)*

Bu post-hoc analiz denemesi, 600 mg klopidogrel yükleme dozunun trombosit aktivasyonunun daha hızlı ve daha fazla inhibisyonunu sağlayıp sağlamadığını değerlendirmek için yapılmıştır. Analiz, kardiyak kateterizasyondan önce ana denemedeki 3.311 hastada (N=1.153; 300 mg yükleme dozu grubu; N=2.158; 600 mg yükleme dozu grubu) 30 günlük klinik sonuçlar üzerinde 300 mg'a kıyasla 600 mg'lık bir yükleme dozunun etkisini incelemiştir, ardında taburcu olduktan sonra 6 ay ve üzeri süre boyunca 75 mg/gün dozu izlenmiştir. Sonuçlar, daha yüksek kanama oranları olmadan 600 mg yükleme dozu ile önemli ölçüde daha düşük 30 günlük düzeltilmemiş mortalite (%1,9'a karşı %3,1, p=0.03), yeniden infarktüs (%1,3'e karşı %2,3, p=0.02) ve kesin veya olası stent trombozu (%1,7'ye karşı %2,8, p=0.04) oranları göstermiştir. Çok değişkenli analize göre, 600 mg yükleme dozu, 30 günlük majör advers kardiyak olayların daha düşük oranlarının bağımsız bir göstergesiydi (HR: 0,72 [%95 GA: 0,53–0,98], p=0.04). Majör kanama oranı (KABG ile ilişkili olmayan) 600 mg yükleme dozu grubunda %6,1 ve 300 mg yükleme dozu grubunda %9,4 idi (p=0.0005). Minör kanama oranı 600 mg yükleme dozu grubunda %11,3, 300 mg yükleme dozu grubunda %13,8 idi (p=0.03).

PKG Sonrası STEMI Hastalarında Uzun Süreli (12 Ay) Klopidogrel Tedavisi:
CREDO *(Gözlem Sırasında Olumsuz Olayların Azaltılması İçin Klopidogrel)*

Bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma, PKG sonrası klopidogrel ile uzun süreli (12 aylık) tedavinin faydasını değerlendirmek için Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da yürütülmüştür. PKG'den 3 ila 24 saat önce 300 mg klopidogrel yükleme dozu (N=1.053) veya plasebo (N=1.063) almak üzere randomize edilmiş 2.116 hasta vardır. Tüm hastalar ayrıca 325 mg aspirin almıştır. Bundan sonra, her iki grupta da tüm hastalar 28. Güne kadar 75 mg/gün klopidogrel almıştır. 29. günden 12. aya kadar klopidogrel grubundaki hastalara 75 mg/gün klopidogrel, kontrol grubundaki hastalara ise plasebo verilmiştir. Her iki grup da çalışma boyunca ASA almıştır (81 ila 325 mg/gün). 1 yılda, klopidogrel ile kombine ölüm, MI veya inme riskinde plaseboya kıyasla anlamlı azalma gözlenmiştir (% 26,9 bağıl azalma, %95 GA: %3,9 - %44,4; p=0,02; mutlak azalma %3). 1 yılda majör kanama (klopidogrel ile %8,8'e karşı plasebo ile %6,7, p=0.07) veya minör kanama (klopidogrel ile %5,3'e karşı plasebo ile %5,6, p=0.84) oranında anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Bu çalışmanın ana bulgusu, klopidogrel ve ASA'nın en az 1 yıl devam etmesi, majör trombotik olaylarda istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir azalmaya yol açmasıdır.

EXCELLENT *(Stentleme Sonrası Geç Kaybı Azaltmada Xience/Promus'a Karşı Cypher'ın Etkililiği)*
Bu prospektif, açık etiketli, randomize çalışma, ilaç salınımlı stentlerin implantasyonundan sonra 6 aylık ikili antiplatelet tedavinin (DAPT) 12 aylık DAPT'den daha düşük olup olmayacağını değerlendirmek için Kore'de gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, 6 aylık DAPT (ASA 100–200 mg/gün artı 6 ay boyunca 75 mg/gün klopidogrel ve ardından 12 aya kadar tek başına ASA) veya 12 aylık DAPT (12 aya kadar 100-200 mg/gün ASA artı 75 mg/gün klopidogrel) almak üzere randomize edilmiş, implantasyon uygulanan 1.443 hasta dahil edilmiştir. 6 aylık ve 12 aylık DAPT grupları arasında birincil sonlanma noktası olan hedef damar yetmezliği insidansında (kardiyak ölüm, MI veya hedef damar revaskülarizasyonundan oluşan bileşik) anlamlı bir fark gözlenmemiştir (HR: 1.14; % 95 GA: 0.70 1.86); p=0.60).

Ayrıca çalışma, 6 aylık ve 12 aylık DAPT grupları arasında güvenlilik sonlanma noktasında (ölüm, MI, inme, stent trombozu veya TIMI majör kanamadan oluşan bileşik) anlamlı bir fark göstermemiştir (HR: 1.15; %95 GA: 0.64-2,06; p=0.64). Bu çalışmanın ana bulgusu, hedef damar yetmezliği riskinde 6 aylık DAPT'nin 12 aylık DAPT'den daha düşük olmamasıdır.

Akut Koroner Sendromda (AKS) $P2Y_{12}$ İnhibitör Ajanlarının De-Eskalasyonu
AKS'nin akut fazından sonra aspirin ile ilişkili olarak daha potent bir $P2Y_{12}$ reseptör inhibitöründen klopidogrele geçiş, klinik sonuç verileri ile birlikte araştırmacı destekli (ISS) iki randomize çalışmada – TOPIC ve TROPICAL-ACS – değerlendirilmiştir.

Daha potent $P2Y_{12}$ inhibitörleri olan tikagrelor ve prasugrel ile kendi pivot çalışmalarından elde edilen klinik yarar, rekürren iskemik olaylarda (akut ve subakut stent trombozu (ST), miyokard infarktüsü (MI) ve acil revaskülarizasyon) anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmektedir. İskemik yarar ilk yıl süresince tutarlı olsa da tedaviye başladıktan sonra ilk günlerde AKS'den sonra iskemik rekürrenste daha büyük bir azalma gözlenmiştir.

Bunun aksine post-hoc analizler, daha potent $P2Y_{12}$ inhibitörleri ile kanama riskinde, ağırlıklı olarak AKS sonrası ilk aydan sonra idame faz sırasında olmak üzere istatistiksel açıdan anlamlı artışlar ortaya koymuştur. TOPIC ve TROPICAL-ACS çalışmaları etkililik sürerken kanama olaylarının nasıl azaltılabileceğini araştırmak için tasarlanmıştır.

TOPIC (*Akut Koroner Sendromdan Sonra Trombosit İnhibisyonunun Zamanlaması*)
Bu randomize, açık etiketli çalışmaya PKG gerektiren AKS hastaları alınmıştır. Aspirin ve daha potent bir $P2Y_{12}$ inhibitörü alan ve bir ayda advers etki izlenmeyen hastalar sabit doz aspirin artı klopidogrel (de-eskalasyon yapılmış ikili antitrombosit tedavisi (DAPT)) tedavisine geçiş yapmak veya kendi ilaç rejimlerine devam etmek üzere (değiştirilmemiş DAPT) atanmıştır.

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

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

TROPICAL-ACS (*Akut Koroner Sendromlarına Yönelik Kronik Antitrombosit Tedavisi Sırasında Trombosit İnhibisyonuna Yanıt Verme Durumunun Test Edilmesi*)
Bu randomize açık etiketli çalışmaya başarılı PCI sonrasında biyobelirteçleri pozitif olan 2.610 AKS'li hasta alınmıştır. Hastalar prasugrel 5 veya 10 mg/gün (0-14. Günler) (N=1306) veya ASA (<100 mg/gün) ile kombinasyon halinde prasugrel 5 veya 10 mg/gün (0-7. Günler) ve sonrasında klopidogrel 75 mg/güne de-eskalasyon yapılan tedavi (8-14. Günler) (N=1304) almak üzere rastgele atanmıştır. On dördüncü günde trombosit fonksiyon testi (PFT)

yapılmıştır. Yalnızca prasugrel alan hastalar 11,5 ay boyunca prasugrel almaya devam etmiştir.

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

Primer sonlanım noktası (12 ayda bileşik KV ölüm, MI, inme ve BARC kanama derecesi ≥2 insidansı) benzer etkililik göstererek karşılanmıştır. Yönlendirilmiş de-eskalasyon grubundaki 95 hastada (%7) ve kontrol grubunda 118 hastada (%9) bir olay meydana gelmiştir (benzer etkililik için p=0,0004). Yönlendirilmiş de-eskalasyon, iskemik olayların bileşik riskinde (de-eskalasyon grubunda %2,5 ve kontrol grubunda %3,2; benzer etkililik için p=0,0115) veya BARC kanama derecesi ≥2 olan ana sekonder sonlanım noktasında (de-eskalasyon grubunda %5 ve kontrol grubunda %6 (p=0,23)) bir artışa neden olmamıştır. Tüm kanama olaylarının kümülatif insidansı (BARC sınıf 1 ila 5) yönlendirilmiş de-eskalasyon grubunda %9 (114 olay) ve kontrol grubunda %11 (137 olay) olmuştur (p=0,14).

Akut Minör IS veya Orta ila Yüksek Riskli TIA'da İkili Antiplatelet Tedavisi (DAPT)
CHANCE ve POINT adlı randomize araştırmacı destekli çalışmalarda (ISS) akut minör IS veya orta ila yüksek riskli TIA'dan sonra inmeyi önlemek için bir tedavi olarak klopidogrel ve ASA kombinasyonlu DAPT, klinik güvenlilik ve etkililik sonucu verileriyle değerlendirilmiştir.

CHANCE (*Engelleyici Olmayan Akut Serebrovasküler Olay Görülen Yüksek Riskli Hastalarda Klopidogrel*)
Bu randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü klinik çalışmaya, akut TIA (ABCD2 skoru ≥4) veya akut minör inme (NIHSS ≤3) geçiren 5.170 Çinli hasta dahil edilmiştir. Her iki gruptaki hastalara 1. gün açık etiketli ASA verilmiştir (tedaviyi uygulayan doktorun takdirine bağlı olarak ASA dozu 75 ila 300 mg arasında değişiklik göstermektedir). Randomizasyon ile klopidogrel-ASA grubuna dahil olan hastalar 1. gün 300 mg klopidogrel yükleme dozu, ardından 2. günden 90. güne kadar günde 75 mg klopidogrel ve 2. günden 21. güne kadar 75 mg ASA dozu almıştır. Randomizasyon ile ASA grubuna dahil olan hastalar ise, 1. günden 90. güne kadar klopidogrelin bir plasebo versiyonunu ve 2. günden 90. güne kadar günde 75 mg ASA dozu almıştır.

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

POINT (*Yeni TIA ve Minör İskemik İnmede Platelet Odaklı İnhibisyon*)
Bu randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü klinik çalışmaya, akut TIA (ABCD2 skoru ≥4) veya minör inme (NIHSS ≤3) görülen 4881 uluslararası hasta dahil edilmiştir. Her

iki gruptaki tüm hastalar 1. günden 90. güne kadar açık etiketli ASA (tedaviyi uygulayan doktorun takdirine bağlı olarak 50-325 mg dozda) almıştır. Randomizasyon ile klopidogrel grubuna dahil olan hastalar, 1. gün 600 mg klopidogrel yükleme dozu, ardından 2. günden 90. güne kadar günde 75 mg klopidogrel almıştır. Plasebo grubuna dahil olan hastalar ise 1-90. günlerde klopidogrel plasebo almıştır.

Primer etkililik sonucu, 90. günde majör iskemik olayların (IS, MI veya iskemik vasküler olaya bağlı ölüm) bir bileşimi olmuştur. Bu tek başına ASA alan 160 hastada (%6,5) ve klopidogrel-ASA alan 121 hastada (%5) meydana gelmiştir (HR, 0,75; %95 GA, 0,59 ila 0,95; P = 0,02). Sekonder sonuç IS ise, klopidogrel-ASA alan 112 hastada (%4,6) görülürken tek başına ASA alan 155 hastada (%6,3) ortaya çıkmıştır (HR, 0,72; %95 GA, 0,56-0,92; P = 0,01). Primer güvenlilik sonucu majör kanama, klopidogrel-ASA alan 2432 hastanın 23'ünde (%0,9) ve tek başına ASA alan 2449 hastanın 10'unda (%0,4) meydana gelmiştir (HR, 2,32; %95 GA, 1,1 ila 4,87; P = 0,02). Klopidogrel-ASA alan 40 hastada (% 1,6) ve tek başına ASA alan 13 hastada (%0,5) minör kanama gözlenmiştir (HR, 3,12; %95 GA, 1,67 ila 5,83; P < 0,001).

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

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

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

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

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

Çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan ACTIVE-A çalışmasında (N=7.554), 75 mg/gün klopidogrel + ASA (N=3.772) ile plasebo+ASA (N=3.782) karşılaştırılmıştır. Önerilen ASA dozu 75-100 mg/gün olmuştur. Hastalar 5 yıl süreyle tedavi edilmiştir.

ACTIVE programına randomize edilen hastalar belgelenmiş atriyal fibrilasyonu bulunan hastalardır (ya sürekli atriyal fibrilasyonu olan ya da son 6 ayda aralıklı olarak en az 2 AF atağı geçirmiş olan ve aşağıdaki risk faktörlerinden en az birine sahip hastalar: ≥75 yaş ya da ilaç tedavisi gerektiren diabetes mellitus veya belgelenmiş MI ya da belgelenmiş koroner arter hastalığı olan 55 – 74 yaş arasında olmak; sistemik hipertansiyon tedavisi görüyor olmak; inme, geçici iskemik atak (TIA) ya da MSS dışı sistemik emboli öyküsü; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%45 olacak şekilde sol ventrikül disfonksiyonu; belgelenmiş periferik vasküler hastalık. Ortalama $CHADS_2$ puanı 2 bulunmuştur (0-6).

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

ACTIVE-A çalışmasına katılan hastaların %73'ü hekim değerlendirmesi, INR (uluslararası normalleştirilen oran) izlemine uyum sağlayamama, düşme veya kafa travmasına yatkınlığı veya spesifik kananma riski nedeniyle VKA kullanamamıştır; hastaların %26'sı için hekim kararı hastanın VKA kullanma konusundaki isteksizliğine bağlı verilmiştir.

Hasta popülasyonunun %41,8'ini kadınlar oluşturmuştur. Ortalama yaş 71 olup hastaların %41.6'sı 75 yaş ve üzeri oluşturmuştur. Hastaların toplam %23'ü anti-aritmik, %52,1'i beta bloker, %54,6'sı ADE inhibitörü ve %25,4'ü statin kullanmıştır.

Birincil sonlanım noktasına ulaşan hasta sayısı (ilk inme, MI, CNS dışı sistemik emboli veya vasküler ölüm gerçekleşene kadar geçen süre) öncelikli olarak inme insidansındaki büyük azalma nedeniyle klopidogrel+ASA ile tedavi edilen grupta 832 (%22,l), plasebo+ASA ile tedavi edilen grupta 924 (%24,4) (bağıl risk azalması %11,1'dir; %95 GA: %2,4 - %19,1; p=0,013) olmuştur. İnme, klopidogrel+ASA alan 296 hastada (%7,8) ve plasebo+ASA alan 408 hastada (%10,8) meydana gelmiştir (bağıl risk azalması %28,4; %95 GA: %16,8 - %38,3; p=0,0001).

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

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

klopidogrel verilmiştir. Bu çalışmanın uzun dönem takibinde yeni güvenlilik endişeleri kaydedilmemiştir.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Günde 75 mg tek veya tekrarlanan oral dozlardan sonra, klopidogrel hızla absorbe olur. Değişmemiş klopidogrelin ortalama pik plazma seviyeleri (75 mg tek oral dozdan sonra yaklaşık 2,2-2,5 ng/mL'dir), dozun uygulanmasından yaklaşık 45 dakika sonra ortaya çıkar. Klopidogrel metabolitlerinin idrardaki atılımı esas alındığında absorpsiyonu en az %50'dir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Klopidogrel büyük oranda karaciğerde metabolize olur. *In vitro* ve in *vivo,* klopidogrel iki ana metabolik yola göre metabolize olur: biri esterazlar aracılığı ile olur ve inaktif karboksilik asit türevine hidroliz ile sonuçlanır (karboksilik asit türevi dolaşımdaki metabolitlerin %85'ini temsil eder). Diğeri multiple sitokrom P450 aracılığı ile olur. Klopidogrel ilk önce ara metabolit 2-okso klopidogrele metabolize olur. Takiben 2-okso klopidogrelin metabolizması ile klopidogrelin tiyol türevi olan aktif metabolit oluşur. Aktif metabolit büyük ölçüde CYP2C19 enzimi tarafından olmak üzere CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4 gibi diğer CYP enzimlerinin de katkılarıyla oluşur. *In vitro* ortamda izole edilen aktif tiyol metaboliti hızla ve geri dönüşümsüz olarak trombosit reseptörlerine bağlanarak, trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bu metabolit plazmada izole edilememiştir.

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Farmakogenetik

CYP2C19 hem ara metabolit 2-okso klopidogrelin hem de aktif metabolitin oluşumu ile ilişkilidir. Klopidogrel aktif metabolitinin farmakokinetik ve antitrombosit etkileri, *ex vivo*

trombosit agregasyon miktar tayini ile ölçüldüğü gibi, CYP2C19 genotipine göre farklılık gösterir.

CYP2C19*1 gen çiftinden her biri tam fonksiyonel metabolizmaya tekabül ederken, CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 gen çiftleri fonksiyonel değildir. CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 gen çiftleri, zayıf metabolize edici Kafkasya (%85) ve Asya (%99) ırklarındaki azalmış fonksiyonlu gen çiftlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Metabolizmanın olmaması veya azalması ile ilişkili olan diğer gen çiftleri daha az sıklıkta görülür ve CYP2C19*4, *5, *6, *7 ve *8'i içerir. Düşük metabolizer olan bir hastada, yukarıda tanımlandığı şekilde iki adet fonksiyonsuz gen çifti olacaktır. Zayıf CYP2C19 metabolize edici genotipleri için yayınlanan sıklıklar yaklaşık Kafkasyalılarda %2, Siyahlarda %4 ve Çinlilerde %14'tür. Hastanın CYP2C19 genotipinin tespiti için testler mevcuttur.

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

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

Klopidogrel ile tedavi edilen hastalarda CYP2C19 genotipinin klinik sonuçlar üzerindeki etkisi prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, genotipleme sonuçları olan klopidogrel ile tedavi edilen hastalarda bu etkiyi değerlendirmek için bir dizi retrospektif analiz yapılmıştır: CURE (N=2721), CHARISMA (N=2428), CLARITY-TIMI 28 (N=227), TRITON-TIMI 38 (N=1477) ve ACTIVE-A (N=601) ve bir dizi yayınlanmış kohort çalışması.

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

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

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

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

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

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

Klopidogrel aktif metabolitinin aşağıdaki özel popülasyonların farmakokinetiği bilinmemektedir.

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

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

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

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

Sıçan ve babunlarda çok yüksek dozlarda klopidogrelin yetersiz gastrik tolerabilite (gastrit, gastrik erozyon ve/veya kusma) bildirilmiştir.

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

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

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
Mannitol
Mikrokristal selüloz
Polietilen glikol
L-HPC
Hidrojene hint yağı
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz)
Hidroksipropil metilselüloz
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 ve 90 film kaplı tablet içeren Al/Al blister ve karton kutu ambalaj

6.6. Beşerî tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2019/646

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 25.11.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
07.03.2024