

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLOGEL-A 75/100 mg Kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

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

#### Yardımcı maddeler:

Mannitol DC (E421)	102,65 mg
Kroskarmeloz sodyum	12,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Kapsül

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Aterotrombotik olayların önlenmesi:

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

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

- Erişkin hastalarda: Akut Koroner Sendrom

Medikal olarak tedavi edilmesi gereken veya perkütan koroner girişim yapılan (stentli veya stentsiz) veya koroner arter bypass graft cerrahisi (KABG) geçirenler de dahil olmak üzere akut koroner sendromu olan (ST elevasyonsuz unstabil angina ya da Q-dalgasız miyokard infarktüsü veya ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü) hastalardaki; kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü veya inme kombine sonlanım oranının yanı sıra kardiyovasküler

ölüm, miyokard infarktüsü, inme veya refrakter iskemi kombine sonlanım oranının azaltılması.

- Atriyal fibrilasyonda aterotrombotik ve tromboembolik olayların önlenmesi:  
Vasküler olaylar açısından en az bir risk faktörlü, Vitamin K Antagonisti (VKA) tedavisi alamayan ve değişik kanama riski olan atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda, inme de dahil olmak üzere aterotrombotik ve tromboembolik olayların önlenmesi

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

Yetişkinlerde

- Geçirilmiş Miyokard İnfarktüsü, Geçirilmiş İnme veya Periferik Arter Hastalığı

KLOGEL-A günde 1 kez verilmelidir.

KLOGEL-A klopidogrel ve asetilsalisilik asidin ayrı ayrı verildiği başlangıç tedavisinin ardından kullanılır.

- Akut Koroner Sendrom

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

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

Atriyal fibrilasyonlu hastalara, KLOGEL-A tek doz halinde verilmelidir.

#### **Uygulama şekli:**

Oral yoldan kullanılır. KLOGEL-A yemekle beraber veya yemek aralarında alınabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Böbrek yetmezliği**

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

##### **Karaciğer yetmezliği**

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda KLOGEL-A kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Kanama diyatezi olabilecek orta derecede karaciğer hastalığı bulunan hastalarda terapötik deneyim kısıtlıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle, KLOGEL-A bu tip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği tespit edilmemiş olduğundan KLOGEL-A kullanılmamalıdır.

**Farmakogenetik:**

CYP2C19 için zayıf metabolize edici olma durumu, klopidogrelle cevabın azalması ile ilişkilidir. Zayıf metabolize ediciler için optimum doz rejimi henüz tespit edilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.2)

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Klopidogrel, asetilsalisilik asit, diğer salisilatlar veya ilacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık (bkz. 6.1 Yardımcı maddelerin listesi)
- Salisilatların veya benzer etkiye sahip maddelerin, özellikle de non-steroid antiinflamatuar ilaçların kullanımıyla tetiklenen astım öyküsü varlığında
- Akut gastrointestinal ülserler, peptik ülser
- Kanama diyatezi (hemofili veya diğer hemorajik bozukluklar)
- İntrakraniyal hemoraji gibi aktif patolojik kanamalar
- Şiddetli karaciğer hastalığı
- Şiddetli böbrek yetmezliği
- Şiddetli kardiyak yetmezlik
- 15 mg/hafta veya daha yüksek dozda metotreksat ile kombine kullanım
- Gebeliğin son trimesteri (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon)

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**Klopidogrel**

**Kanama ve hematolojik bozukluklar**

Kanama riski ve istenmeyen hematolojik etkiler nedeniyle, tedavi sırasında bu tür şüpheli semptomların ortaya çıkması durumunda, derhal kan hücre sayımı ve/veya diğer gerekli testler yapılmalıdır (Bkz. 4.8 İstenmeyen Etkiler). Diğer antiagregan ajanlarla olduğu gibi, 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 olduğu non-steroid antiinflamatuar ilaçlar veya trombolitikler ve selektif serotonin geri alım inhibitörleriyle birlikte alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar, kanama belirtileri açısından gizli kanama dahil olmak üzere özellikle tedavinin ilk haftasında ve/veya invazif kardiyak girişimler veya ameliyat sonrasında dikkatle izlenmelidir. Kanama

şiddetini artırabileceğinden, KLOGEL-A'nın oral antikoagüanlar ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (Bkz. 4.5 Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim ve Diğer Etkileşim Biçimleri).

Bir hastaya elektif cerrahi operasyon uygulanacağı ve antiagregan etki istenmediği takdirde, KLOGEL-A 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.

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

Hastalara, KLOGEL-A klopidogrel kullanımı sırasında 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 KLOGEL-A kullanmakta olduğunu bildirmesi gerekir.

KLOGEL-A ile eş zamanlı omeprazol ya da esomeprazol kullanımından kaçınılmalıdır. Klopidogrel'in 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 klopidogrel'in antitrombosit aktivitesi üzerindeki etkisi daha azdır.

**Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP):**

Trombotik trombositopenik purpura (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, mikroanjyopatik hemolitik anemi (periferik yaymada fragmante şistositler (fragmente eritrositler) görülebilir), nörolojik bulgular, böbrek disfonksiyonu ve ateş ile karakterizedir.

**Yeni geçirilmiş iskemik inme**

Veri eksikliği nedeniyle, akut iskemik inmenin ilk 7 günü boyunca klopidogrel kullanımı tavsiye edilemez.

**Edinilmiş hemofili:**

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

Sitokrom P450 2C19 (CYP2C19):

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

Klopidogrel'in 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.

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 riski daha yüksektir. Çapraz reaktivite açısından takip önerilir.

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit aşağıdaki durumlarda özel bir dikkat gösterilerek kullanılmalıdır:

- Analjeziklere/antiinflamatuvar ajanlara/antiromatizmallere karşı aşırı duyarlılık durumunda ve diğer alerjilerin varlığında.
- Kronik ve tekrarlayan ülser hastalığı da dahil olmak üzere gastrointestinal ülser öyküsü ya da gastrointestinal kanama öyküsü varlığında.
- Antikoagülanlarla eşzamanlı tedavi söz konusu olduğunda (Bkz. Bölüm 4.5).
- Renal fonksiyonun ya da kardiyovasküler dolaşımın bozulmuş olduğu hastalarda (örn, renal vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, hacim depleasyonu, majör cerrahi, sepsis ya da majör hemorajik olaylar); keza asetilsalisilik asit, böbrek yetmezliği ve akut renal yetmezlik riskini daha da artırabilir.
- Şiddetli glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda asetilsalisilik asit hemolizi veya hemolitik anemiye indükleyebilir. Hemoliz riskini artıran faktörler yüksek doz, ateş ve akut enfeksiyonlardır.

- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu varlığında.
- İbuprofen, asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini etkiler. Asetilsalisilik asit kullanıp, ağrı için de ibuprofen alan hastalar doktorlarına danışmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).
- Asetilsalisilik asit bronkospazm gelişimini, astım ataklarını ya da diğer aşırı duyarlık reaksiyonlarını tetikleyebilir. Risk faktörleri arasında önceden var olan astım, saman nezlesi, nazal polipler ya da kronik solunum yolu hastalıkları yer alır. Aynı durum diğer maddelere karşı alerjik reaksiyon (deri reaksiyonları, kaşıntı, ürtiker gibi) sergileyen hastalar için de geçerlidir.
- Uygulama sonrasında trombosit agregasyonu üzerinde birkaç gün süreyle devam eden inhibitör etkisine bağlı olarak, asetilsalisilik asit, cerrahi müdahaleler (diş çekimi gibi küçük operasyonlar dahil) sırasında ya da sonrasında kanama eğiliminde artışa yol açabilir.
- Düşük dozlarda, asetilsalisilik asit ürik asit atılımını azaltır. Bu durum, yatkınlığı olan kişilerde gut ataklarını tetikleyebilir.
- Asetilsalisilik asit içeren ürünler çocuklarda ve ergenlerde görülen, ateşli veya ateşsiz seyreden viral enfeksiyonlarda bir doktora danışılmadan kullanılmamalıdır. Bazı viral hastalıklarda, özellikle de influenza A, influenza B ve varisella enfeksiyonlarında, çok seyrek görülen ancak acil tıbbi müdahale gerektiren Reye sendromu riski söz konusudur. Eşzamanlı olarak asetilsalisilik asit kullanıldığında bu risk artabilir; bununla birlikte herhangi bir nedensellik ilişkisi gösterilmemiştir. Bu hastalıklarda gözlenen sürekli kusma Reye sendromunun bir işareti olabilir. Çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.
- Kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalıkların tedavisi için uzun süreli asetilsalisilik asit tedavisine başlamadan önce her bir hasta için bireysel yarar risk değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Yeterli olarak kontrol edilmemiş hipertansiyon hastaları dikkatlice izlenmelidir.

KLOGEL-A mannitol içermektedir; ancak dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

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

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Klopidogrel ile ilişkili etkileşimler

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 Oran (INR)ını değiştirmemiş olsa da; klopidogrelin varfarin ile eşzamanlı uygulanması hemostaz üzerinde bağımsız etkilerden dolayı kanama riskini artırır.

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri:

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

Asetilsalisilik asit:

Asetilsalisilik asit ADP-uyanmlı trombosit agregasyonunun klopidogrel ile inhibisyonunu değiştirmemiştir. Fakat klopidogrel asetilsalisilik asitin kollajen uyanmlı trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerini potansiyalize etmiştir. Bununla birlikte, bir gün süreyle günde iki kez 500 mg asetilsalisilik asidin 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, KLOGEL-A kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Bununla birlikte, klopidogrel ve asetilsalisilik asit, 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 platelet 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 (Bkz. Bölüm 4.8) . KLOGEL-A ile diğer trombolitik ilaçların birlikte kullanımının güvenliliği belirlenmemiştir ve dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4) .

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

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir klinik araştırmada, 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 KLOGEL-A birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI) :

SSRI'ler trombosit aktivasyonunu etkileyerek kanama riskini artırdıklarından, SSRI'lerin klopidogrelle birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

Diğer eşzamanlı tedaviler:

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 pompası inhibitörleri (PPI)

KLOGEL-A 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.

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 (CYP2C19 inhibitörü olan simetidin hariç) ve antasidler gibi mide asidini azaltan diğer ilaçların klopidogrelin antitrombosit aktivitesini engellediğine dair kanıt yoktur.

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, klopidogrel'in farmakodinamik aktivitesi fenobarbital veya östrojenin eş zamanlı uygulanmasından anlamlı düzeyde etkilenmemiştir.

Digoksin ya da teofilinin farmakokinetiği, klopidogrel ile eş zamanlı kullanımda değişmemiştir. Antiasitler, klopidogrel'in absorpsiyonunu değiştirmemiştir.

İnsan karaciğer mikrozomları üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, klopidogrel'in karboksilik asit metabolitinin CYP2C9 aktivitesini inhibe edebileceğini göstermiştir. Bu durum, CYP2C9 tarafından metabolize edilen fenitoin, tolbutamid, tamoksifen, torsemid, fluvastatin ve NSAİİ'ler gibi ilaçların plazma düzeylerinin potansiyel olarak artmasına yol açabilir. CAPRIE çalışmasından elde edilen veriler CYP2C9 tarafından metabolize edilen 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, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri, kolesterol düşürücü ilaçlar, koroner vazodilatörler, antidiyabetik ajanlar, hormon replasman tedavisi) klinik açıdan anlamlı herhangi bir advers etkileşim gözlenmemiştir.

Asetilsalisilik asit ile ilişkili etkileşimler:

- Eşzamanlı kullanımı kontrendike olan ilaçlar:

15mg/hafta ya da daha yüksek dozlarda kullanılan metotreksat:

Metotreksatın hemotolojik toksisitesinde artış (genel olarak antiinflamatuvar ilaçlar metotreksatın renal klirensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler; bkz. Bölüm 4.3).

- Kullanım önlemleri gerektiren kombinasyonlar:

15 mg/hafta'dan daha düşük dozda kullanılan metotreksat:

Metotreksatın hematolojik toksisitesinde artış (genel olarak antiinflamatuvar ilaçlar metotreksatın renal klirensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler).

İbuprofen:

İbuprofenin eşzamanlı kullanımı, asetilsalisilik asit tarafından indüklenen geri dönüşümsüz platelet inhibisyonunu antagonize eder. Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda ibuprofen tedavisi, asetilsalisilik asidin kardiyovasküler koruyucu özelliklerini sınırlayabilir.

Antikoagülanlar, trombolitikler, antiplatelet ilaçlar:

Kanama zamanı uzayabilir. Asetilsalisilik asitin trombolitiklerden önce alınması kanama riskini arttırabilir.

Diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte salisilat kullanımı:  
Sinerjik etkiye bağlı olarak ülser ve gastrointestinal kanama riski artabilir.

Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri (SSRI):  
Sinerjik etkiye bağlı olarak ülser ve üst gastrointestinal kanama riskini artırabilir.

Digoksin:  
Renal atılımındaki azalmaya bağlı olarak, digoksinin plazma konsantrasyonu yükselebilir.

Antidiyabetikler, örn: İnsülin, sülfonilüre:  
Yüksek asetilsalisilik asit dozları, asetilsalisilik asidin hipoglisemik etkisi ve sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerin plazma proteinine bağlanma yerinden uzaklaştırılması ile hipoglisemik etkiyi artırabilir.

Diüretiklerin asetilsalisilik asit ile kombinasyonu:  
Renal prostaglandin sentezinin azalmasına bağlı olarak glomerüler filtrasyonda azalma olur.

Addisson hastalığında yerine koyma tedavisi için kullanılan hidrokortizon dışındaki sistemik glukokortikoidler:  
Kortikosteroid tedavisi sırasında kandaki salisilat düzeyleri azalır ve kortikosteroidler ile salisilatların eliminasyonunun artması nedeniyle kortikosteroid tedavisi sonlandırıldıktan sonra salisilat doz aşımı riski ortaya çıkabilir. Gastrointestinal ülser ya da kanama riskinde artış olabilir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADE) asetilsalisilik asit ile kombinasyonu:  
Vazodilatör prostaglandinlerin inhibisyonuna bağlı olarak glomeruler filtrasyonda azalma olur. Ayrıca, antihipertansif etki azalır.

Valproik asit:  
Valproik asidi proteinlere bağlanma yerinden uzaklaştırarak valproik asit toksisitesine yol açabilir.

Alkol:  
Asetilsalisilik asidin ve alkolün aditif etkisine bağlı olarak gastrointestinal mukoza hasarında artış ve kanama süresinde uzama olabilir.

Karbonik anhidraz enzimleri:

Her ne kadar yüksek dozlar için bazı bilgiler spesifik edilmiş olsa da bu etkileşim potansiyel olarak bulunabilir, ancak klinik olarak önemi bulunmamaktadır.

Sülfinpirazon, benzbromaron, probenesid gibi ürikozürükler:  
Ürikozürük etki azalır (renal tübüler ürik asit eliminasyon çekişmesi).

Asetilsalisilik asit, aşağıdaki ilaçların etkisini artırabilir:

- İbritumomab, omacetaksin, tositumomab

Aşağıdaki ilaçlar, asetilsalisilik asidin etkisini artırabilir:

- Kalsiyum kanal blokerleri, dasatinib, glukosamin, ketorolak (nazal/sistemik), multivitaminler, omega-3 yağlı asitleri, polisülfat sodyum, potasyum fosfat, vitamin E, amonyum klorür, tipranavir, treprostini

Asetilsalisilik asit, aşağıdaki ilaçların etkisini azaltabilir:

- Hiyaluronidaz, multivitaminler (ADEK, folat), tiludronat

Aşağıdaki ilaçlar, asetilsalisilik asidin etkisini azaltabilir:

- Ketorolak (nazal/sistemik)

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:**

Şiddetli karaciğer/ böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

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

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda, tedavi süresince tıbben etkili doğum kontrol yöntemlerinin kullanılması uygun olacaktır.

### **Gebelik dönemi**

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 doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Asetilsalisilik asitle gerçekleştirilen hayvan çalışmalarında reproduktif toksisite gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişimi istenmeyen şekilde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalar erken gebelik döneminde prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların kullanılmasının düşük ve malformasyon riskini artırabileceğini düşündürür. Riskin doz ve tedavi süresine göre artış gösterdiğine inanılır (Eldeki veriler asetilsalisilik asit alımı ile düşük riskini arttığına dair ilişkiyi destekler nitelikte değildir). Asetilsalisilik asit için malformasyona yönelik epidemiyolojik çalışma verileri tutarlı olmamakla birlikte, artan gastroşizis (karın duvarının doğuştan yarıklı şekilde açık olması) riski göz ardı edilmemelidir. 14.800 anne ve çocuğunda yapılan prospektif çalışmalarda erken gebelikte (1. ve 4. aylar) kullanımının malformasyon oranında artış ile ilişkisi bulunmamıştır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanıldığında, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri fetüste aşağıdaki etkilere neden olabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Oligohidramniyonun eşlik ettiği renal yetmezliğe kadar varabilen renal fonksiyon bozukluğu

Anne ve yeni doğan üzerinde ise aşağıdaki etkilere neden olabilir:

- Kanama zamanının uzamasına ve düşük dozlarda dahi antiagregan etkiye neden olabilir.
- Rahim kasılmalarının inhibisyonuna, böylece de geç ya da uzun doğuma neden olabilir.

KLOGEL-A birinci ve ikinci trimesterde açıkça zorunlu olmadığı müddetçe kullanılmamalıdır. Gebeliğin üçüncü trimesterinde ise KLOGEL-A kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

### **Laktasyon dönemi**

Klopidogrel insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen farmakokinetik/toksikolojik veriler, klopidogrel ve metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Salisilatlar ve metabolitleri ise düşük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. KLOGEL-A ile tedavi sırasında emzirilmemelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

Salisilatların çeşitli hayvan türlerinde teratojenik etkileri olduğu bulunmuştur. Prenatal maruziyet sonucunda, implantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler ve öğrenme kapasitesinde bozukluklar bildirilmiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Klopidogrel uygulaması sonrasında araç kullanma yeteneğinde veya psikometrik performansta herhangi bir bozulma gözlenmemiştir. Aynı şekilde, asetilsalisilik asidin de araç ve kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkisi gözlenmemiştir. KLOGEL-A tedavisi sırasında hastalar araç ve makine kullanabilir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Klopidogrel

Klinik deneyim

Klopidogrel, güvenilirlik 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.

21

CAPRIE çalışmasında, klopidogrel veya ASA ile tedavi edilen hastalarda, genel kanama insidansı %9.3 olarak bulunmuştur. Ciddi olgu insidansı, klopidogrel grubunda ve ASA grubunda benzer olmuştur (Klopidogrel %1.4, ASA %1.6).

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

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

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

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

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Kan ve lenfatik sistem ile ilgili bozukluklar**

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni, eozinofili

Seyrek: Nötropeni, şiddetli nötropeni dahil

Çok seyrek: Trombotik, trombositopenik purpura (TTP) (bkz. Bölüm 4.4), aplastik anemi, pansitopeni, agranülositoz, şiddetli trombositopeni, granülositopeni, anemi  
Bilinmiyor: Edinilmiş hemofili A

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anaflaktik reaksiyonlar, serum hastalığı  
Bilinmiyor: Tienopiridinler (örneğin tiklodipin, prasugrel) arasında çapraz reaktif ilaç aşırı duyarlılığı (Bkz. Bölüm 4.4)

#### **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

#### **Göz hastalıkları**

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

#### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Seyrek: Vertigo

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hematom  
Çok seyrek: Ciddi kanama, ameliyat sırasında kanama, vaskülit, hipotansiyon

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Epistaksis  
Çok seyrek: Solunum yollarında kanama (hemoptizi, akciğerlerde kanama), bronkospazm, interstisyel pnömoni, eozinofilik pnömoni

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Gastrointestinal kanama, dispepsi, karnın üst kısmında ağrı, diyare  
Yaygın olmayan: Bulantı, gastrit, şişkinlik, kabızlık, kusma, gastrik ülser, duodenal ülser  
Seyrek: Retroperitoneal kanama  
Çok seyrek: Fatal sonuçlanan gastrointestinal ve retroperitoneal kanama, pankreatit, kolit (ülseratif veya lenfotik kolit dahil), stomatit

#### **Hepatobilyer hastalıklar**

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

#### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Ciltte ezik

Yaygın olmayan: Kızarıklık, kaşıntı, deride kanama (purpura)

Çok seyrek: Makülopapüler, eritematöz veya ekfoliyatif kızarıklık, ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem, büllöz dermatit (eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), toksik epidermal nekroliz), ilaca bağlı aşırı duyarlılık sendromu, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç kaynaklı döküntü (DRESS), egzema, liken planus

### **Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları**

Seyrek: Jinekomasti

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

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

### **Böbrek ve idrar 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

Asetilsalisilik asit

İstenmeyen etkiler sıklık ve sistem organ sınıfı açısından aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek/Çok seyrek: Özellikle hipertansiyonu kontrol edilemeyen ve / veya münferit vakalarda potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilecek, antikoagülanlarla eş zamanlı tedavi gören hastalarda serebral kanama gibi ciddi kanamalar bildirilmiştir.

Şiddetli glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6DP) eksikliği formları olan hastalarda hemoliz ve hemolitik anemi bildirilmiştir.

Muhtemelen kanama süresinin uzadığı, burun kanaması, dişeti kanaması, kütanöz kanama veya ürogenital kanama gibi kanamalar (Bkz. Bölüm 4.4).

Bu etki, kullanımdan sonra 4 ila 8 gün kadar sürebilir.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Özellikle astım hastalarında cilt, solunum yolları, gastrointestinal kanal ve kardiyovasküler sistemde aşırı duyarlılık reaksiyonları. Semptomlar arasında hipotansiyon, dispne atakları, rinit, geniz tıkanması, anafilaktik şok ve anjiyonötik ödem bulunabilir.

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Hipoglisemi

Düşük dozlarda asetilsalisilik asit ürik asit atılımını azaltır. Bu durum eğilimi olan hastalarda gut ataklarına neden olabilir.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi, işitme bozukluğu, kulak çınlaması veya zihin karışıklığı aşırı doz belirtileri olabilir (Bkz. Bölüm 4.9).

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Mide yanması, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve ishal, gastrointestinal kanaldan az miktarda kan kaybı (mikro hemoraj)

Yaygın olmayan: Çok seyrek vakalarda perforasyona yol açabilecek yaygın olmayan gastrointestinal ülserler, gastrointestinal kanama (uzun süreli 100 mg asetilsalisilik asit kullanımı, gastrointestinal kanaldan gizli kan kaybına bağlı olarak demir eksikliği anemisine neden olabilir), gastrointestinal enflamasyon.

Dışkının koyu renkli olması (melena) veya kan kusma durumunda (her ikisi de ciddi mide kanamasının belirtileridir) derhal doktora bildirilmelidir.

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Çok seyrek: Yüksek karaciğer değerleri.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Cilt reaksiyonları (eritema eksudativum multiformeye kadar varan çok seyrek vakalar).

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Çok seyrek: Böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri 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:

Klopidogrel ile doz aşımı, kanama zamanında uzamaya ve takiben kanama komplikasyonlarına yol açabilir. Kanama gözleendiğinde gerekli tedavinin uygulanması düşünölmelidir.

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

Asetilsalisilik asit

Salisilat toksisitesi (2 gün süreyle > 100 mg/kg/günlük doz toksisite oluşturabilir) kronik, terapötik olarak kazanılmış intoksikasyondan ve çocukların ilacı kazara yutması ya da rastlantısal intoksikasyonlar da dahil olmak üzere potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilecek akut intoksikasyonlardan (doz aşımı) kaynaklanabilir.

Belirti ve semptomların özgül olmaması nedeniyle kronik salisilat zehirlenmesi sinsi seyredebilir. Hafif kronik salisilat toksisitesi ya da salisilizm genel olarak yalnızca yüksek dozların tekrarlayan kullanımlarından sonra oluşur. Semptomları; baş dönmesi, vertigo, kulak çınlaması, sağırılık, terleme, bulantı ve kusma, baş ağrısı ve konfüzyondur; bunlar dozun düşürölmesiyle kontrol edilebilir. Kulak çınlaması, 150 ila 300 mikrogram/ml düzeyindeki plazma konsantrasyonlarında oluşabilir. Daha ciddi advers olaylar 300 mikrogram/ml'nin üzerindeki konsantrasyonlarda gözlenir.

Akut intoksikasyonun temel özelliğı asit-baz dengesinde yaşa ve intoksikasyonun şiddetine göre değışebilecek şiddetli bozulmadır. Çocuklardaki en yaygın görünüm metabolik asidozdur. Zehirlenmenin şiddeti tek başına plazma konsantrasyonlarından kestirilemez. Asetilsalisilik asidin emilimi gastrik boşalmanın azalmasına, midede konkresyon oluşumuna bağılı olarak ya da enterik preparatların alımı sonucu gecikebilir. Asetilsalisilik asit intoksikasyonunun yönetimi, durumun düzeyi, evresi ve klinik semptomları göz önünde bulundurularak ve standart zehirlenme yönetimi tekniklerine uygun olarak belirlenir. Öncelikli olarak yapılması gerekenler ilacın atılımının hızlandırılması ile elektrolit ve asitbaz metabolizmasının düzeltilmesi olmalıdır.

Salisilat zehirlenmesinin karmaşık patofizyolojik etkilerine bağlı olarak belirti ve semptomlar/tetkiklere ilişkin bulgular aşağıdakileri kapsayabilir:

<b>Belirti ve semptomlar</b>	<b>Tetkiklere ilişkin bulgular</b>	<b>Terapötik önlemler</b>
<b>HAFİF VE ORTA ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON</b>		Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkali diürez
Taşipne, hiperventilasyon, solunumsal alkaloz	Alkalemi, alkalüri	Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Diyaforez		
Bulantı, kusma		
<b>ORTA VE ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON</b>		Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkalın diürez, şiddetli olgularda hemodiyaliz
Kompansatuvar metabolik asidozun eşlik ettiği solunumsal alkaloz	Asidemi, asidüri	Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Hiperpireksi		Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Solunumsal: hiperventilasyon, nonkardiyojenik pulmoner ödemden solunum durması, asfiksiye kadar değişir		
Kardiyovasküler: disaritmler, hipotansiyondan kardiyovasküler areste kadar değişir	Kan basıncında, EKG’de değişiklikler gibi	
Sıvı ve elektrolit kaybı; dehidratasyon, oligüri ila böbrek yetmezliği	Hipokalemi, hipernatremi, hiponatremi, böbrek fonksiyonunda değişiklikler gibi	Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Glukoz metabolizmasında bozulma, ketoz	Hiperglisemi, hipoglisemi (özellikle çocuklarda) Keton düzeylerinde artış	
Kulak çınlaması, sağırılık		
Gastrointestinal kanama		
Hematolojik: trombosit inhibisyonundan koagülopatiye kadar değişir	Örnek; PT’de uzama, hipoprotrombinemi	
Nörolojik: letarji, konfüzyondan koma ve nöbetlere uzanan bir aralıkta klinik görünümle seyreden toksik ensefalopati ve MSS baskılanması		

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Heparin hariç platelet agregasyonu inhibitörleri  
ATC Kodu: B01AC30

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

İrreversibl 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.

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.

Asetilsalisilik asit, trombositlerde tromboksan A2 sentezini engelleyerek trombosit agregasyonunu inhibe eder. Etki mekanizması, siklooksijenaz-1 ve 2 (COX-1 ve 2) geri döndürülemez şekilde inhibisyonuna dayanır. Trombositlerin bu enzimi yeniden sentezlemesi mümkün olmadığından, bu inhibe edici etki özellikle trombositlerde belirgindir. Asetilsalisilik asidin, trombositler üzerinde ayrıca diğer inhibe edici etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, çeşitli vasküler endikasyonlarda kullanılır.

Asetilsalisilik asit, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri ile asidik, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar grubuna aittir. Daha yüksek oral dozlar, ağrıyı dindirmek ve soğuk algınlıkları veya grip gibi hafif ateşli durumlarda, ateşin düşürülmesi ve eklem ve kas ağrılarının dindirilmesi ve akut veya romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar bozukluklarda kullanılır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Klopidogrel'in güvenliliği ve etkililiği, 88 000'den fazla hastanın dahil edildiği 5 çift-kör çalışmayla değerlendirilmiştir: Klopidogrel'in ASA ile karşılaştırıldığı CAPRIE çalışması, klopidogrel'in plaseboyla karşılaştırıldığı CURE, CLARITY, COMMIT ve ACTIVE-A çalışmaları (bu çalışmalarda her iki ilaç da, ASA ve diğer standart tedavilerle birlikte uygulanmıştır).

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

CAPRIE çalışması, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü (<35 gün), yeni geçirilmiş iskemik inme (7 gün ile 6 ay arasında) veya yerleşmiş periferik arter hastalığı (PAH) ile kendisini gösteren aterosklerozlu 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 enfarktüsü hastaları kapsayan alt grupta yer alan hastaların çoğu akut miyokard enfarktüsünü takip eden ilk beş günde ASA almıştır.

Klopidogrel, ASA ile karşılaştırıldığında yeni iskemik olay (kombine sonlanım noktaları miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve vasküler ölüm) insidansını anlamlı düzeyde düşürmüştür. İkincil sonlanım noktası olarak toplam mortalite analizi, klopidogrel (% 5.8) ile ASA (% 6.0) arasında bir fark göstermemiştir.

Durumun niteliğine göre (miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve PAH) yapılan bir alt-grup analizinde, en yüksek yarar oranı ( $p=0.003$ 'te istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmak üzere) çalışmaya PAH nedeniyle alınan hastalarda (özellikle miyokard enfarktüsü öyküsü de bulunan hastalar) gözlenirken, inme geçirmiş hastalarda bu oran daha düşüktür. (ASA'dan istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklı değil). Ayrıca, yaşla yapılan bir alt grup analizi, klopidogrel'in 75 yaş üzerindeki hastalarda ortaya çıkarttığı yararın  $\leq 75$  yaş hastalarındakine göre daha az olduğunu göstermiştir.

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

Akut koroner sendrom

CURE çalışmasına akut koroner sendromlu (unstable angina ya da Q-dalgasız miyokard enfarktüsü) ve en son göğüs ağrısı ya da iskemik uyumlu semptom atağının başlamasından sonraki 24 saat içinde gelen 12.562 hasta katılmıştır. 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.

Primer sonlanım noktasına [kardiyovasküler (KV) ölüm, miyokard enfarktüsü (MI) veya inme] ulaşan hastaların sayısı, klopidogrel ile tedavi edilen grupta 582 (%9.3), plasebo alan grupta ise 719 (%11.4) olarak bulunmuştur. Bu da, klopidogrel ile tedavi edilen grupta %20

oranında rölatif risk azalması olduğunu göstermektedir (%95 Güven Aralığı % 10-28; p=0.00009). (Rölatif risk azalması hastalar konservatif olarak tedavi edildiğinde %17, stentli veya stentsiz perkütan koroner girişimi ile %29 ve koroner bypass graft cerrahisi (CABG) durumunda ise %10 olarak bulunmuştur). Yeni kardiyovasküler olaylar önlenmiştir. Böylece 3 aylık tedavi sonrasında, klopidogrel + ASA grubu ile elde edilen yarar artmamış, ama hemoraji riski devam etmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

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).

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'in etkililiği, ASA dozundan (75-325 mg günde tek doz) bağımsız olarak gözlenmiştir.

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

CLARITY çalışmasına, ST elevasyonlu miyokard enfarktüsünü takiben 12 saat içinde başvuran ve trombolitik tedavi planlanan 3491 hasta dahil edilmiştir. Hastalara, ASA (150-325 mg'lık yükleme dozunu takiben 75-162 mg/gün dozunda), bir fibrinolitik ajan ve gerektiğinde heparin ile kombine olarak, klopidogrel (300 mg'lık yükleme dozunun ardından 75 mg/gün dozunda, n=1752) veya plasebo (n=1739) uygulanmıştır. Hastalar 30 gün süreyle takip edilmiştir. Primer sonlanım noktası, taburcu edilmeden önce çekilen anjiyogramda enfarktüse bağlı arter oklüzyonu veya ölüm veya koroner anjiyografi öncesinde tekrarlayan MI kompozitinin ortaya çıkmasıdır. Anjiyografi geçirmeyen hastalarda, primer sonlanım noktası ölüm veya 8. gün'e kadar tekrarlayan MI veya hastaneden taburcu olmadır.

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).

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 enfarktüs oluşumu, stok veya ölümdür.

Klopidogrel herhangi bir nedene bağılı ölüm için rölatif riski anlamlı düzeyde, %7 (p=0.029) oranında azaltmıştır. Yeniden enfarktüs oluşumu, inme veya ölüm kombinasyonunun rölatif riskini ise %9 oranında (p=0.002) azaltmıştır.

Atriyal fibrilasyon:

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

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

Çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan ACTIVE-A çalışmasında (N=7554), 75 mg/gün klopidogrel+ASA (N=3772) ile plasebo+ASA (N=3782) 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 - 74yaş 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<sub>2</sub> 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<sup>9</sup>/l); klopidogrel ya da oral antikoagülan (OAC) gereksinimi; ya da her iki bileşenden birine karşı intoleranstır.

ACTIVE-A çalışmasına katılan hastaların %73'ü VKA tedavisi alamayan hastalardır. Primer sonlanım noktasına (inme, MI, MSS dışı sistemik embolizm veya vasküler ölümün ilk ortaya çıkışına kadar geçen süre) ulaşan hastaların sayısı, klopidogrel+ASA ile tedavi edilen grupta 832 (%22,1), plasebo+ASA ile tedavi edilen grupta 924 (%24,4) olmuştur (rölatif risk azalması %11,1'dir; %95 GA: %2,4 - %19,1 ; p=0,013).

Klopidogrel+ASA ile tedavi edilen grupta majör vasküler olay riskindeki azalma, öncelikle inme insidansındaki önemli düşüşe bağlıdır. İnme, klopidogrel+ASA alan hastaların 296'sında (%7,8), plasebo+ASA alan hastaların 408'inde (%10,8) ortaya çıkmıştır (rölatif risk azalması %28,4; %95 GA: %16,8 - %38,3; p=0,00001).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Klopidogrel

#### Emilim:

Günde 75 mg tek veya tekrarlanan oral dozlardan sonra, klopidogrel hızla absorbe edilir. Değişmemiş klopidogrelin ortalama pik plazma seviyeleri (75 mg tek oral dozun ardından yaklaşık 2.2-2.5 ng/ml'dir) dozun verilmesinden yaklaşık olarak 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) üzerinde 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. *In vitro*, bu metabolik yol CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ve CYP2B6 aracılığı ile olur. *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.

### **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, CYP2CL9\*2 ve CYP2CI9\*3 gen çiftleri fonksiyonel değildir. CYP2CL9\*2 ve CYP2C19\*3 gen çiftleri, zayıf metabolize edici Kafkasya (%85) ve Asya (%99) ırklarındaki azalmış fonksiyonlu gen çiftlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Zayıf metabolize edici bir hastada yukarıda tanımlanan fonksiyonsuz 2 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 mM 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.

Klopidogrelle tedavi edilen hastalarda CYP2C19 genotipinin klinik sonuçlar üzerine etkisi, prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, klopidogrelle tedavi edilen ve genotip sonuçları olan hastalarda bu etkiyi değerlendirmek için yapılmış retrospektif analizler vardır.

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

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

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

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

### Özel popülasyonlar

#### Karaciğer yetmezliği:

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

#### Böbrek yetmezliği

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

Klopidogrel aktif metabolitinin aşağıdaki özel popülasyonların farmakokinetiği bilinmemektedir.

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

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

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

#### Asetilsalisilik asit

##### Emilim

Asetilsalisilik asit oral uygulama sonrası, gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamen emilir. Hızlı salımlı dozaj formlarının alımından sonra maksimum plazma düzeylerine, asetilsalisilik asit için 10 – 20 dakika ve salisilik asit için 0,3 – 2 saat sonra ulaşılır. Asetilsalisilik asit içeren enterik kaplı tabletlerin aside karşı dirençli lak kaplaması nedeniyle, etkin madde mide yerine bağırsağın alkalın ortamında salıverilir. Bu nedenle, enterik kaplı tabletlerin absorpsiyonu düz tabletlere kıyasla, uygulamadan sonra 3 – 6 saat gecikir.

##### Dağılım

Asetilsalisilik asit ve salisilik asit, plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlanır ve hızla vücuda dağılır.

Salisilik asit anne sütüne geçer ve plasenta bariyerini geçer.

Biyotransformasyon:

Asetilsalisilik asit, absorpsiyon sırasında ve sonrasında, ana etkin metaboliti olan salisilik aside dönüşür.

Salisilik asit, ağırlıklı olarak hepatik metabolizma tarafından elimine edilir. Metabolitleri, salisilurik asit, salisilfenil glukuronid, salisilasetil glukuronid, gentisik asit ve gentisurik asittir.

Eliminasyon:

Salisilik asidin metabolizması karaciğer enzimi kapasitesi ile sınırlı olduğundan eliminasyon kinetiği doza bağlıdır. Eliminasyon yarı ömrü, bu nedenle, düşük dozlar sonrasında 2 – 3 saat arasında değişir ve yüksek dozlar sonrasında yaklaşık 15 saate çıkar.

Salisilik asit ve metabolitleri, esas olarak böbrek yoluyla atılır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Asetilsalisilik asit kinetiği ilk geçiş sürecini takip eder. Bu sebeple, terapötik dozlarda farmakokinetiği doğrusaldır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Klopidogrel**

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

Klopidogrel, sıçan ve babunlara çok yüksek dozlarda verildiğinde, midede tolere edilemediği de bildirilmiştir (gastrit, gastrik erozyon ve/veya kusma).

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

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

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

Asetilsalisilik asit:

Asetilsalisilik asidin klinik öncesi güvenlilik profili iyi belgelenmiştir.

Hayvan çalışmalarında salisilatların, yüksek dozlarda böbrek hasarı dışında, başka bir organik hasara neden olmadığı gösterilmiştir.

Asetilsalisilik asit, mutajenik potansiyeline bağlı olarak, *in vitro* ve *in vivo* olarak mutajenisite yönünden ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Genel bulgular, mutajenik etkiye ilişkin herhangi bir kanıt ortaya çıkarmamıştır. Aynı durum karsinogenisite çalışmaları açısından da geçerlidir.

Salisilatlar, hayvan çalışmalarındaki birkaç hayvan numunesinde, teratojenik etkiler göstermiştir. Doğum öncesi maruz kalma sonrasında, implantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler ve yavrularda öğrenme yeteneği bozukluğu tanımlanmıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6. 1. Yardımcı maddelerin listesi**

Hidroksi Propil Selüloz

Kroskarmeloz Sodyum

Kolloidal Silikon Dioksit

Stearik Asit

Hipromelloz E15

Hipromelloz Ftalat (HP55s)

Trietilsitrat

Talk

Titanyum Dioksit (E171)

Mikrokristalin Selüloz

Mannitol DC (E421)

Polietilenglikol

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

24 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

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

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

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

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.  
Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü  
Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3  
Esenler / İSTANBUL  
Tel : 0850 201 23 23  
Faks : 0212 482 24 78  
E-mail: bilgi@neutec.com.tr

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

237/17

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 18.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

