

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hemafluid 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 75 mg kłopidogrelu (*Clopidogrelum*) w postaci wodorosiarczanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Różowe, okrągłe tabletki powlekane z nadrukiem $\frac{\text{'SZ'}}{75}$ na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kłopidogrel wskazany jest u dorosłych w profilaktyce przeciwzakrzepowej w objawowej miażdżycy:

- u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwinnym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) lub z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych.
- u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:
 - bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent w czasie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA).
 - z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w skojarzeniu z ASA, u pacjentów leczonych zachowawczo, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku
Kłopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg, z jedzeniem lub bez jedzenia.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

- bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg, a następnie kontynuować dawką 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się aby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny wynik leczenia obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1).
- z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć od dawki nasycającej 300 mg, a następnie podawać dawkę 75 mg raz na dobę w skojarzeniu z ASA i lekami trombolitycznymi lub bez leków trombolitycznych. U pacjentów

w wieku powyżej 75 lat leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć bez podawania dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści ze skojarzonego stosowania kłopidogrelu i ASA przez ponad 4 tygodnie w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).

- **Farmakogenetyka**
Wolny metabolizm z udziałem izoenzymu CYP2C19 wiąże się z osłabioną odpowiedzią na działanie kłopidogrelu. Nie ustalono dotychczas optymalnego schematu dawkowania dla osób wolno metabolizujących z udziałem CYP2C19 (patrz punkt 5.2).
- **Dzieci i młodzież**
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kłopidogrelu u dzieci i młodzieży.
- **Zaburzenia czynności nerek**
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek doświadczenie terapeutyczne jest ograniczone (patrz punkt 4.4).
- **Zaburzenia czynności wątroby**
U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którzy mogą mieć skłonność do krwawień, doświadczenie terapeutyczne jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienie, takie jak wrzód trawienny lub krwotok śródczaszkowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na ryzyko krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć badanie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, gdy tylko objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia pojawią się w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, kłopidogrel należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych oraz u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa lub niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym inhibitory Cox-2. Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, gdyż może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe nie jest chwilowo wskazane, podawanie kłopidogrelu należy przerwać 7 dni przed operacją. Przed każdym planowanym zabiegiem i przed zażyciem każdego nowego leku pacjent powinien poinformować lekarza i dentystę o przyjmowaniu kłopidogrelu. Kłopidogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

Pacjenci powinni być poinformowani, że tamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj, jeśli przyjmują kłopidogrel (sam lub w skojarzeniu z ASA) i że powinni powiadomić lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu (miejsce oraz czas trwania).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

Bardzo rzadko po leczeniu kłopidogrelem (niekiedy po krótkiej ekspozycji) donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - TTP). Charakteryzuje się ona trombocytopenią i mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną,

skojarzoną ze zmianami neurologicznymi, z zaburzeniami czynności nerek lub z gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym stanem wymagającym natychmiastowego leczenia, włącznie z plazmaferazą.

Niedawno przebyty udar niedokrwienny

Ze względu na brak danych stosowanie kłopidogrelu nie jest zalecane w ciągu pierwszych 7 dni od ostrego udaru niedokrwiennego.

Izoenzym CYP2C19 cytochromu P450

Farmakogenetyka: W oparciu o dane z piśmiennictwa można stwierdzić, że u pacjentów z genetycznie uwarunkowaną słabą aktywnością izoenzymu CYP2C19 mniejsza jest ekspozycja na czynny metabolit kłopidogrelu, słabsze hamowanie agregacji płytek krwi oraz z reguły częstsze zdarzenia sercowo-naczyniowe po przebytym zawale mięśnia sercowego w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością izoenzymu CYP2C19 (patrz punkt 5.2).

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do aktywnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie zostało potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania leków hamujących działanie CYP2C19 (wykaz inhibitorów CYP2C19 patrz punkt 4.5, patrz także punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu kłopidogrelu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Dlatego kłopidogrel należy stosować ostrożnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Doświadczenie u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień, jest ograniczone. Dlatego kłopidogrel należy stosować ostrożnie w tej populacji (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe:

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych, gdyż może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4).

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa: kłopidogrel należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie inhibitory glikoprotein IIb/IIIa (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy (ASA): ASA nie modyfikował hamowania przez kłopidogrel agregacji płytek indukowanej ADP, natomiast kłopidogrel nasilał działanie ASA na indukowaną kolagenem agregację płytek. Jednak jednoczesne stosowanie 500 mg ASA dwa razy na dobę przez jeden dzień nie zwiększało znacząco wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przyjmowaniem kłopidogrelu. Farmakodynamiczna interakcja między kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak, kłopidogrel i ASA były podawane razem przez okres do jednego roku (patrz punkt 5.1).

Heparyna: w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób stosowanie kłopidogrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez kłopidogrel. Farmakodynamiczna interakcja między kłopidogrelem i heparyną jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne: bezpieczeństwo jednoczesnego podawania kłopidogrelu, leków trombolitycznych swoistych lub nieswoistych dla fibryny oraz heparyn oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia

sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna do obserwowanej podczas jednoczesnego podawania leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie kłopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Jednak z powodu braku badań interakcji z innymi NLPZ nie jest obecnie jasne, czy istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Zatem jednoczesne stosowanie NLPZ, w tym inhibitorów Cox-2, z kłopidogrelem wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:

Ponieważ kłopidogrel metabolizowany jest do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych hamujących czynność tego enzymu spowoduje zmniejszone stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie zostało ustalone, ale dla ostrożności odradza się jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących działanie CYP2C19 (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Do leków produktów leczniczych, które hamują aktywność CYP2C19, należą omeprazol i ezomeprazol, fluoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, cyprofloksacyna, cymetydyna, karbamazepina, okskarbazepina i chloramfenikol.

Inhibitory pompy protonowej (IPP)

W krzyżowym badaniu klinicznym przez 5 dni stosowano kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, następnie 75 mg/dobę) w monoterapii lub z omeprazolem (dawka 80 mg podawana łącznie z kłopidogrelem). Jednoczesne podawanie kłopidogrelu i omeprazolu zmniejszało ekspozycję na czynny metabolit kłopidogrelu o 45% (dzień 1.) i 40% (dzień 5.). Jednoczesne stosowanie obu leków powodowało zmniejszenie średniej wartości działania hamującego agregację płytek (ang. IPA - *Inhibition of Platelet Aggregation*) po zastosowaniu 5µM ADP o 39% (24 godziny) i 21% (dzień 5.). W innym badaniu wykazano, że 12-godzinna przerwa między podaniem kłopidogrelu i omeprazolu nie zapobiega ich interakcji, spowodowanej prawdopodobnie przez hamujące działanie omeprazolu na aktywność CYP2C19. Należy oczekiwać podobnej interakcji kłopidogrelu i ezomeprazolu.

Z obserwacji i badań klinicznych nie wynikają jednoznaczne wnioski dotyczące klinicznych skutków tej interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznej (PK/PD) w odniesieniu do dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dla zachowania ostrożności nie zaleca się jednoczesnego stosowania kłopidogrelu z omeprazolem lub ezomeprazolem (patrz punkt 4.4). Nie ma rozstrzygających danych dotyczących interakcji farmakodynamicznej kłopidogrelu z innymi inhibitorami pompy protonowej.

Nie dowiedziono, aby inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu solnego w żołądku, takie jak leki blokujące receptory H₂ (z wyjątkiem cymetydyny, która jest inhibitorem CYP2C19) lub leki zobojętniające sok żołądkowy zakłócały przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

Inne produkty lecznicze

Przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z zastosowaniem kłopidogrelu i innych jednocześnie stosowanych produktami leczniczymi w celu zbadania potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych, jeśli kłopidogrel podawany był z atenololem, z nifedypiną lub z obydwoma tymi lekami. Ponadto, na farmakodynamiczną aktywność kłopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu lub estrogeneru.

Farmakokinetyka digoksyny lub teofiliny nie zmieniała się po jednoczesnym podawaniu kłopidogrelu. Leki zobojętniające sok żołądkowy nie zmieniały stopnia wchłaniania kłopidogrelu.

Dane z badań z mikrosomami wątroby ludzkiej wskazywały, że metabolit kłopidogrelu, będący kwasem karboksylowym, mógł hamować aktywność cytochromu P450 2C9. Mogło to potencjalnie prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu leków, takich jak fenytoina, tolbutamid i NLPZ, które są

metabolizowane przez cytochrom P450 2C9. Dane z badania CAPRIE wskazują, że fenytoina i tolbutamid mogą być bezpiecznie podawane jednocześnie z kłopidogrelem.

Oprócz informacji o specyficznych interakcjach leków, opisanych powyżej, nie przeprowadzono badań interakcji kłopidogrelu z niektórymi lekami zwykle podawanymi pacjentom z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy. Jednak pacjenci włączani do badań klinicznych z kłopidogrelem otrzymywali wiele jednocześnie podawanych leków, w tym leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACEI), antagoniści wapnia, leki zmniejszające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (włącznie z insuliną), leki przeciwpadaczkowe i antagoniści GPIIb/IIIa, bez klinicznie znaczących niepożądanych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ponieważ brak dostępnych danych klinicznych dotyczących ekspozycji na kłopidogrel, dla ostrożności lepiej nie stosować kłopidogrelu podczas ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Nie wiadomo, czy kłopidogrel przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie kłopidogrelu do mleka samic w okresie laktacji. Ze względów bezpieczeństwa nie należy karmić piersią w czasie leczenia kłopidogrelem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kłopidogrel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania kłopidogrelu oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 42 000 pacjentów, z których ponad 9 000 leczonych było przez 1 rok lub dłużej. Klinicznie istotne działania niepożądane obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT omówiono niżej. Ogólna tolerancja kłopidogrelu w badaniu CAPRIE była podobna do ASA w dawce 325 mg/dobę, bez względu na wiek, płeć i rasę. Poza doświadczeniem z badań klinicznych istnieją spontaniczne zgłoszenia działań niepożądanych.

Krwawienie jest najczęstszą reakcją zgłaszaną zarówno w badaniach klinicznych, jaki i po wprowadzeniu do lecznictwa (przeważnie podczas pierwszego miesiąca leczenia).

W badaniu CAPRIE u pacjentów leczonych albo kłopidogrelem, albo ASA całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3%. Częstość występowania ciężkich przypadków wynosiła 1,4% dla kłopidogrelu i 1,6% dla ASA.

W badaniu CURE częstość przypadków dużego krwawienia dla kłopidogrelu+ASA była zależna od dawki ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), podobnie jak częstość występowania dużego krwawienia dla placebo+ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Ryzyko krwawienia (zagrożającego życiu, dużego, niewielkiego, innych) zmniejszało się w przebiegu badania: 0-1 miesiąc (kłopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 miesiące (kłopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 miesięcy (kłopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 miesięcy (kłopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 miesięcy (kłopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%). Nie występowało więcej dużych krwawień w ciągu 7 dni po operacji wieńcowego przeszczepu omijającego u pacjentów, u których zaprzestano leczenia wcześniej niż pięć dni przed operacją (4,4% dla kłopidogrelu+ASA vs. 5,3% dla placebo+ASA). U pacjentów, którzy pozostawali na leczeniu w ciągu pięciu dni do operacji przeszczepu omijającego, częstość przypadków wynosiła 9,6% dla kłopidogrelu+ASA i 6,3% dla placebo+ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej kłopidogrelem+ASA (17,4%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo+ASA (12,9%). Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obydwu grupach (1,3% w grupie leczonej kłopidogrelem+ASA vs. 1,1% w grupie otrzymującej placebo+ ASA). Istniała zgodność między podgrupami pacjentów określona przez charakterystykę wyjściową oraz typ leczenia fibrynolitycznego lub stosowanej heparyny.

W badaniu COMMIT ogólny odsetek dużych krwawień pozamózgowych oraz krwawień mózgowych był mały i zbliżony w obu grupach (0,6% vs. 0,5%, odpowiednio w grupie leczonej kłopidogrelem+ASA oraz w grupie otrzymującej placebo+ASA).

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące w trakcie badań klinicznych lub zgłaszane spontanicznie. Częstość ich występowania określono stosując następującą konwencję: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Trombocytopenia, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, również ciężka	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP - <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka trombocytopenia, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia immunologiczne				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				Omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (niektóre z opisanych przypadków zakończone zgonem), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienie w obrębie oka (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia	Krwiak			Ciężki krwotok,

naczyniowe				krwawienie z rany operacyjnej, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Wrzód żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie	Krwotok pozaotrzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy (również wrzodziejące lub limfocytarne), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wybroczyny	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienie w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszków nerkowych, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wstrzyknięcia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużony czas krwawienia, zmniejszona ilość		

		granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszona liczba płytek		
--	--	---	--	--

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie w następstwie podawania kłopidogrelu może prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia i wynikających z tego powikłań w postaci krwawień. W przypadku zaobserwowania krwawień należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Nie znaleziono odtrutki na farmakologiczne działanie kłopidogrelu. Jeśli wymagane jest szybkie wyrównanie wydłużonego czasu krwawienia, przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działania kłopidogrelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny.
Kod ATC: B01AC04.

Kłopidogrel jest prolekiem, a jednym z jego metabolitów jest inhibitor agregacji płytek. Do powstania czynnego metabolitu hamującego agregację płytek konieczna jest biotransformacja kłopidogrelu przy udziale enzymów układu CYP 450. Czynny metabolit kłopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa indukowaną przez ADP, hamując w ten sposób agregację płytek. Ze względu na nieodwracalne wiązanie z receptorem, ekspozowane płytki pozostają pod wpływem działania metabolitu kłopidogrelu przez resztę swojego życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek następuje z szybkością zgodną z ich obrotem w ustroju. Dzięki zablokowaniu nasilonej aktywacji płytek przez uwolniony ADP, kłopidogrel hamuje również agregację płytek indukowaną przez agonistów innych niż ADP.

Ponieważ czynny metabolit kłopidogrelu powstaje przy udziale enzymów CYP 450, z których część wykazuje polimorfizm lub ich aktywność może być zahamowana przez inne leki, nie u wszystkich pacjentów uzyskuje się wystarczające zahamowanie agregacji płytek.

Wielokrotne dawki 75 mg na dobę powodują od pierwszego dnia znaczne zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek, które zwiększa się stopniowo i osiąga stan stacjonarny między 3. a 7. dniem. W stanie równowagi średnie hamowanie obserwowane po dawce 75 mg na dobę wynosiło od 40% do 60%. Agregacja płytek i czas krwawienia stopniowo powracają do wartości wyjściowych, zwykle w ciągu 5 dni po zaprzestaniu leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu oceniano u ponad 80 000 pacjentów w czterech badaniach z podwójnie ślepą próbą: badaniu CAPRIE, porównującym kłopidogrel z ASA i badaniach CURE, CLARITY i COMMIT, porównujących kłopidogrel z placebo oba leki podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

Świeży zawał mięśnia sercowego (ang. MI - myocardial infarction), świeży udar mózgu lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych

Badanie CAPRIE obejmowało 19 185 pacjentów z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy, która manifestowała się jako świeży zawał mięśnia sercowego (<35 dni), świeży udar niedokrwienny (od 7 dni do 6 miesięcy) lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. PAD- *Peripheral Arterial Disease*). Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę lub ASA w dawce 325 mg/dobę i obserwowano przez okres od 1 roku do 3 lat. W podgrupie

z zawałem mięśnia sercowego większość pacjentów otrzymywała ASA przez pierwszych kilka dni po ostrym zawale serca.

Klopidogrel w porównaniu z ASA znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i zgon z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT) zaobserwowano 939 incydentów w grupie otrzymującej klopidogrel i 1020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR - *Relative Risk Reduction*): 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4]; $p=0,045$), co oznacza na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata ochronę do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała żadnych znaczących różnic pomiędzy klopidogrelem (5,8%) a ASA (6,0%).

W analizie podgrup wydzielonych na podstawie stanów kwalifikujących do włączenia do badania (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i PAD) okazało się, że największą korzyść (osiągającą znamienność statystyczną przy $p=0,003$) odnieśli pacjenci włączeni z powodu PAD (szczególnie ci z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR=23,7%; CI: 8,9 do 36,2) i mniejszą (nie różniącą się znamiennie od ASA) pacjenci z udarem (RRR=7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [$p=0,258$]). U pacjentów, którzy zostali włączeni do badania jedynie na podstawie świeżego zawału mięśnia sercowego, klopidogrel był liczbowo gorszy, ale nie różnił się statystycznie od ASA (RRR=-4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [$p=0,639$]). Ponadto analiza podgrup według wieku sugerowała, że korzyść ze stosowania klopidogrelu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat była mniejsza niż obserwowana u pacjentów w wieku ≤ 75 lat.

Ponieważ badanie CAPRIE nie posiadało mocy do oceny skuteczności w poszczególnych podgrupach, nie jest jasne, czy różnice we względnym zmniejszeniu ryzyka między różnymi stanami są rzeczywiste, czy są wynikiem przypadku.

Ostry zespół wieńcowy

Badanie CURE obejmowało 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), u których w ciągu 24 godzin rozpoczął się ostatni epizod bólu w klatce piersiowej lub wystąpiły objawy sugerujące niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowym niedokrwieniem, albo zwiększoną aktywność enzymów sercowych lub stężenie troponiny I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę wartości uznanych za prawidłowe. Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę, $n=6259$) lub do grupy placebo ($n=6303$), oba podawane w skojarzeniu z ASA (od 75 do 325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Pacjenci byli leczeni do jednego roku. W badaniu CURE 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało jednoczesne leczenie antagonistami receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano ponad 90% pacjentów i nie wpływało to znacząco na częstotliwość krwawienia w grupie klopidogrelu i placebo.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. *CV- Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu] wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej klopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie otrzymującej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej klopidogrelem wynosiło 20% (95% CI: 10% do 28%; $p=0,00009$) (względne zmniejszenie ryzyka: 17% jeśli pacjenci byli leczeni zachowawczo, 29% u pacjentów poddanych zabiegowi przezskórnej angioplastyki wieńcowej (ang. PTCA - *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) ze stentem lub bez stentu i 10% u pacjentów poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (ang. CABG - *Coronary Artery Bypass Graft*). Leczenie zapobiegało nowym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (pierwszorzędowy punkt końcowy), ze względnym zmniejszeniem ryzyka 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2), odpowiednio w przedziałach badania między miesiącami 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 i 9-12. Zatem powyżej 3 miesięcy leczenia korzyść obserwowana w grupie klopidogrel+ASA nie zwiększała się dalej, podczas gdy ryzyko krwotoku utrzymywało się (patrz punkt 4.4).

Stosowanie kłopidogrelu w badaniu CURE było związane ze zmniejszoną potrzebą zastosowania leczenia trombolitycznego (RRR =43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) i inhibitorów GPIIb/IIIa (RRR=18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Liczba pacjentów, u których wystąpił równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn CV, MI, udar lub oporne na leczenie niedokrwienie) wynosiła 1035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 1187 (18,8%) w grupie otrzymującej placebo; względne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej kłopidogrelem wynosiło 14% (95% CI: 6% do 21%, $p=0,0005$). Ta korzyść spowodowana była głównie statystycznie znaczącym zmniejszeniem częstości MI [287 (4,6%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 363 (5,8%) w grupie otrzymującej placebo]. Nie obserwowano wpływu na częstość powtórnej hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

Wyniki uzyskane w populacjach o różnych charakterystykach (np. niestabilna dławica piersiowa lub MI bez załamka Q, poziomy ryzyka od małego do dużego, cukrzyca, potrzeba wykonania rewaskularyzacji, wiek, płeć, itd.) były zgodne z wynikami pierwotnej analizy. Szczególnie, w analizie *post hoc*, którą objęto 2172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), którym wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na istotne zmniejszenie względnego ryzyka o 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo w odniesieniu do równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu. Stwierdzono także istotne zmniejszenie ryzyka względnego o 23,9% w odniesieniu do drugiego równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto profil bezpieczeństwa leczenia kłopidogrelem w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

Obserwowane korzyści ze stosowania kłopidogrelu były niezależne od innych doraźnych i długotrwałych terapii układu sercowo-naczyniowego (takich jak heparyna lub drobnocząsteczkowa heparyna, antagoniści GPIIb/IIIa, leki zmniejszające stężenie lipidów, leki beta-adrenolityczne i inhibitory ACE). Skuteczność kłopidogrelu obserwowano niezależnie od dawki ASA (od 75 do 325 mg raz na dobę).

U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby, CLARITY i COMMIT.

Badanie CLARITY obejmowało 3491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, $n=1752$) lub placebo ($n=1739$), obydwa w skojarzeniu z ASA (150 do 325 mg jako dawka nasycająca, a następnie 75 do 162 mg na dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, z heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło łączne wystąpienie zamknięcia tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala lub zgon bądź powtórny zawał mięśnia sercowego przed angiografią naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% leki beta-adrenolityczne, 54,7% inhibitory ACE i 63% statyny.

15,0% pacjentów w grupie leczonej kłopidogrelem oraz 21,7% w grupie otrzymującej placebo osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy badania, co stanowi bezwzględne zmniejszenie o 6,7% oraz zmniejszenie o 36% szans osiągnięcia punktu końcowego na korzyść kłopidogrelu (95% CI: 24, 47%; $p<0,001$), związane głównie ze zmniejszeniem występowania zamkniętych tętnic związanych z zawałem. Korzyści te występowały zgodnie we wszystkich uprzednio wyszczególnionych

podgrupach, obejmujących wiek i płeć pacjentów, umiejscowienie zawału oraz typ stosowanego leku fibrynolitycznego lub heparyny.

Badanie COMMIT o modelu czynnikowym 2x2 grupy obejmowało 45 852 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 24 godzin wystąpiły objawy wskazujące na zawał mięśnia sercowego z potwierdzającymi to zmianami w EKG (tj. uniesieniem odcinka ST, obniżeniem odcinka ST lub blokiem lewej odnogi pęczka Hisa). Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (75 mg na dobę, n=22 961) lub placebo (n=22 981) w skojarzeniu z ASA (162 mg na dobę) przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły zgon z dowolnej przyczyny oraz pierwsze wystąpienie: ponownego zawału, udaru mózgu lub zgonu. Badana populacja obejmowała 27,8% kobiet, 58,4% pacjentów w wieku co najmniej 60 lat (26% w wieku ≥ 70 lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Kłopidogrel w znaczący sposób zmniejszał względne ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny o 7% ($p=0,029$) oraz łącznie względne ryzyko ponownego zawału, udaru mózgu i zgonu o 9% ($p=0,002$), co stanowi bezwzględne zmniejszenie odpowiednio o 0,5% i 0,9%. Korzyści te występowały bez względu na wiek, płeć oraz stosowanie lub nie stosowanie leków fibrynolitycznych i były obserwowane już w ciągu 24 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kłopidogrel podawany w pojedynczych i wielokrotnych dawkach doustnych 75 mg na dobę jest szybko wchłaniany. Średnie maksymalne stężenia w osoczu niezmienionego kłopidogrelu (wynoszące około 2,2-2,5 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki doustnej 75 mg) stwierdzano po upływie około 45 minut od podania. Wchłanianie ustalane na podstawie wydalania metabolitów kłopidogrelu w moczu wynosi co najmniej 50%.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* kłopidogrel i jego główny krążący metabolit (nieaktywny) wiążą się odwracalnie z białkami ludzkiego osocza (odpowiednio w 98% i 94%). Wiązanie to nie ulega wysyceniu *in vitro* w szerokim zakresie stężeń.

Metabolizm

Kłopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, metabolizm kłopidogrelu przebiega dwiema drogami: w jednej biorą udział esterazy i prowadzi ona do hydrolizy do nieczynnego kwasu karboksylowego (85% krążących metabolitów), zaś w drugiej uczestniczą liczne enzymy cytochromu P450. Kłopidogrel jest najpierw przekształcany do pośredniego metabolitu, 2-oksokłopidogrelu. Dalszy metabolizm powstałego związku prowadzi do wytworzenia czynnego metabolitu, tiolowej pochodnej kłopidogrelu. W warunkach *in vitro* w tym szlaku metabolicznym uczestniczą izoenzymy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 i CYP2B6. Czynny tiolowy metabolit, który został wyizolowany *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując w ten sposób ich agregację.

Wydalanie

U ludzi około 50% podanego doustnie kłopidogrelu znakowanego ^{14}C było wydalone w moczu, a około 46% z kałem w 120-godzinny okres po podaniu. Okres półtrwania kłopidogrelu po doustnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg wynosił około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego (nieczynnego) metabolitu po podaniu pojedynczym i wielokrotnym wynosił 8 godzin.

Farmakogenetyka

Kłopidogrel aktywowany jest przez kilka polimorficznych enzymów CYP450. Izoenzym CYP2C19 uczestniczy w wytwarzaniu zarówno czynnego, jak i pośredniego metabolitu (2-oksokłopidogrelu). Farmakokinetyka i działanie przeciwpłytkowe czynnego metabolitu kłopidogrelu, oznaczane *ex vivo* w testach agregacji, różnią się w zależności od genotypu CYP2C19. Allel CYP2C19*1 odpowiada w pełni funkcjonalnemu, zaś allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 zmniejszonemu metabolizmowi. Allele

CYP2C19*2 i CYP2C19*3 stanowią 85% alleli o zmniejszonej aktywności u osób rasy białej i 99% u rasy żółtej. Do innych alleli związanych ze zmniejszonym metabolizmem należą CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8, ale występują one rzadziej w populacji ogólnej. Częstości fenotypów i genotypów izoenzymu CYP2C19 opisywane w piśmiennictwie przedstawiono w tabeli niżej.

Częstość występowania fenotypu i genotypu CYP2C19

	Częstość (%)		
	Rasa biała (n=1356)	Rasa czarna (n=966)	Rasa żółta (n=573)
Szybki metabolizm: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Średni metabolizm: CYP2C19*1/*2 lub *1/*3	26	29	50
Wolny metabolizm: CYP2C19*2/*2, *2/*3 lub *3/*3	2	4	14

Dotychczas wpływ genotypu izoenzymu CYP2C19 na farmakokinetykę czynnego metabolitu kłopidogrelu oceniano u 227 osób uczestniczących w 7 badaniach. Zmniejszony metabolizm z udziałem CYP2C19 u osób średnio i wolno metabolizujących zmniejszał wartości C_{max} i AUC dla czynnego metabolitu o 30-50% po podaniu dawek nasycających 300 lub 600 mg i dawek podtrzymujących 75 mg. Mniejsza ekspozycja na czynny metabolit powoduje słabsze hamowanie agregacji płytek lub większą resztkową aktywność płytek. Do tej pory opisano zmniejszone działanie przeciwplatek kłopidogrelu u osób średnio i wolno metabolizujących w 21 badaniach z udziałem 4520 badanych. Względna różnica w działaniu przeciwplatekowym między grupami genotypowymi jest różna w poszczególnych badaniach i zależy od zastosowanej metody oceny odpowiedzi na leczenie, ale wynosi zwykle ponad 30%.

Związek między genotypem CYP2C19 a skutkiem leczenia kłopidogrelem oceniano w 2 badaniach klinicznych w analizie *post hoc* (w części badania CLARITY [n=465] i TRITON-TIMI 38 [n=1477]) oraz 5 badaniach kohortowych (łącznie n=6489). W badaniu CLARITY i jednym z badań kohortowych (n=765; Trenk) częstość incydentów sercowo-naczyniowych nie różniła się znacząco w zależności od genotypu. W badaniu TRITON-TIMI 38 i 3 badaniach kohortowych (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti) u pacjentów z zaburzonym metabolizmem (łącznie średnio i wolno metabolizujących) częściej występowały incydenty sercowo-naczyniowe (zgon, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu) lub zakrzepica w stencie w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi. W piątym badaniu kohortowym (n=2208; Simon) zwiększoną częstość takich incydentów obserwowano tylko u osób wolno metabolizujących.

Badanie farmakogenetyki pozwala na rozpoznanie genotypów związanych ze zmienną aktywnością izoenzymu CYP2C19.

Możliwe jest istnienie genetycznych wariantów innych enzymów CYP450, zdolnych do wytwarzania czynnego metabolitu kłopidogrelu.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka czynnego metabolitu kłopidogrelu w tych szczególnych populacjach nie jest znana.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu wielokrotnych dawek 75 mg kłopidogrelu na dobę hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min) było słabsze (o 25%) niż obserwowane u zdrowych osób, jednak wydłużenie czasu krwawienia było podobne do stwierdzanego u zdrowych osób otrzymujących 75 mg kłopidogrelu na dobę. Ponadto kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu wielokrotnych dawek 75 mg kłopidogrelu na dobę przez 10 dni pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było podobne do obserwowanego u osób zdrowych. Średnie wydłużenie czasu krwawienia w obu grupach było zbliżone.

Rasa

Rozpowszechnienie alleli CYP2C19, wpływających na średni i wolny metabolizm z udziałem tego izoenzymu, różni się zależnie od rasy/przynależności do grupy etnicznej (patrz „Farmakogenetyka”). Ze względu na ograniczoną ilość danych literaturowych dotyczących populacji azjatyckich nie można ocenić klinicznych skutków wpływu genotypów CYP2C19 na wyniki leczenia kłopidogrelem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one przy dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę i były konsekwencją wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące. Takiego wpływu nie obserwowano u ludzi otrzymujących kłopidogrel w dawce terapeutycznej.

Po bardzo dużych dawkach odnotowano również u szczura i pawiana złą żołądkową tolerancję kłopidogrelu (zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

Nie dowiedziono działania rakotwórczego, gdy kłopidogrel podawano przez 78 tygodni myszom i przez 104 tygodnie szczurom w dawkach do 77 mg/kg mc. na dobę (co odpowiada co najmniej 25-krotnej ekspozycji u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę).

W szeregu badań *in vivo* i *in vitro* kłopidogrel nie wykazywał działania genotoksycznego.

Stwierdzono, że kłopidogrel nie ma wpływu na płodność samców i samic szczurów i nie był teratogeny ani u szczurów, ani u królików. Kłopidogrel podawany szczurom w okresie laktacji powodował niewielkie opóźnienie rozwoju potomstwa. Specjalne badania farmakokinetyczne przeprowadzone przy użyciu znakowanego radioaktywnie kłopidogrelu wykazały, że związek macierzysty lub jego metabolity przenikają do mleka. Nie można wykluczyć skutku bezpośredniego (niewielkiej toksyczności) oraz pośredniego (pogorszenie smaku).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 112)

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Olej roślinny uwodorniony

Otoczka:

Opadry Pink 03B54942:

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz S-1-27794 Black:

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

Alkohol n-butyłowy

Woda oczyszczona
Glikol propylenowy (E1520)
Etanol metylowany
Alkohol izopropylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 4 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Po pierwszym otwarciu (butelki): nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium: 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Butelki z HDPE z zamknięciem PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, z saszetką zawierającą środek pochłaniający wilgoć: 100 tabletek powlekanych.

Butelki z HDPE z delikatnie żebrowaną zakrętką z PP i saszetką zawierającą środek pochłaniający wilgoć: 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1A Pharma GmbH
Keltenring 1+3
82041 Oberhaching, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16528

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18.02.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO
Styczeń 2011.**