

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogamma 75 mg tabletki powlekane
(*Clopidogrelum*)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg clopidogrelu.
Substancje pomocnicze: każda tabletki powlekana zawiera 5,0 mg oleju rycynowego uwodornionego, 177,36 mg laktozy oraz 1,2 mg butylohydroksyanizolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.
Produkt Clopidogamma to czerwone, okrągłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klopidogrel 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) oraz 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

Klopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę, 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 klopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg i następnie kontynuować dawką 75 mg raz na dobę (z kwasem

acetylosalicylowym (ASA) 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się żeby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został wyraźnie ustalony. 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 powyżej 75. roku życia 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 z jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).

- **Farmakogenetyka**

Pacjenci o słabym metabolizmie izoenzymu CYP2C19 wykazują słabszą odpowiedź kliniczną na leczenie kłopidogrelem. Optymalny schemat dawkowania nie został jeszcze ustalony u osób słabo metabolizujących (patrz punkt 5.2).

- **Dzieci i młodzież**

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności

- **Zaburzenie czynności nerek**

Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

- **Zaburzenie czynności wątroby**

Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Z powodu ryzyka krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, kiedy tylko objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia pojawią się podczas przebiegu leczenia (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych, i u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym inhibitory Cox-2. Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe jest tymczasowo niepożądane, leczenie kłopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy stomatologów o przyjmowaniu kłopidogrelu przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem

każdego nowego produktu leczniczego. Kłopidogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

Pacjentów należy poinformować, że tamowanie krwawienia może trwać dłużej, niż zazwyczaj, jeśli przyjmują kłopidogrel (w monoterapii lub w skojarzeniu z ASA) i że powinni informować lekarza o każdym nietypowym krwawieniu (miejsce oraz czas trwania).

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-TTP) po leczeniu kłopidogrelem, czasami po krótkiej ekspozycji. Charakteryzuje się ona wystąpieniem trombocytopenii i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, skojarzonej albo ze zmianami neurologicznymi, albo z zaburzeniami czynności nerek, lub też z gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym stanem wymagającym natychmiastowego leczenia, włącznie z plazmaferezą.

Ze względu na brak danych, stosowanie kłopidogrelu nie jest zalecane podczas pierwszych 7 dni od ostrego udaru niedokrwinnego.

Farmakogenetyka:

W oparciu o dane z piśmiennictwa można stwierdzić, że u pacjentów z genetycznie uwarunkowaną słabą aktywnością izoenzymu CYP2C19 występuje mniejsza ekspozycja na aktywne metabolity kłopidogrelu, słabsze zahamowanie agregacji płytek krwi oraz z reguły częstsze występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych po przebytych zawałach mięśnia sercowego w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością izoenzymu CYP2C19 (patrz punkt 5.2).

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do aktywnych metabolitów częściowo przez CYP2C19, stosowanie leków, które hamują aktywność tego enzymu może powodować zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu kłopidogrelu i zmniejszenie skuteczności klinicznej. Jednoczesne stosowanie leków hamujących CYP2C19 jest niezalecane (patrz punkt 4.5 – wykaz inhibitorów CYP2C19 patrz także punkt 5.2).

Chociaż istnieją różne dane dotyczące zahamowania cytochromu CYP2C19 przez leki z grupy inhibitorów pompy protonowej, badania kliniczne wskazują na możliwość interakcji pomiędzy kłopidogrelem i prawdopodobnie wszystkimi lekami z tej grupy. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej, jeśli nie jest to niezbędne. Nie ma pewności, że inne leki zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego jak blokery H₂ lub leki zobojętniające sok żołądkowy wpływały na przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

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

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).

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera olej rycynowy uwodorniony, który może powodować niestrawność i biegunkę.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe: jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4).

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa: należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu

chirurgicznego lub innych stanów patologicznych, i 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 jednocześnie 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 zmieniano 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, i kłopidogrelu wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do aktywnych metabolitów częściowo przez CYP2C19, stosowanie leków, które hamują aktywność tego enzymu może powodować zmniejszenie stężenia czynnych metabolitów kłopidogrelu i zmniejszenie skuteczności klinicznej. Jednoczesne stosowanie leków hamujących CYP2C19 nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2).

Leki hamujące CYP2C19 to między innymi: omeprazol i esomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, fluokonazol, tyclopidyna, cyprofloksacyna, cymetydyna, karbamazepina, oksacarbazepina i chloramfenikol.

Inhibitory Pompy Protonowej:

Chociaż hamowanie CYP2C19 zmienia się w obrębie inhibitorów pompy protonowej, badania kliniczne sugerują istnienie interakcji między kłopidogrelem i prawdopodobnie wszystkimi lekami z tej grupy. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej, jeśli nie jest to niezbędne. Brak jest dowodów świadczących o tym, że inne leki zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego jak leki blokujące receptor H2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy wpływały na przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

W celu zbadania możliwych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z zastosowaniem kłopidogrelu i innym leczeniem skojarzonym. Nie zaobserwowano znaczących farmakodynamicznych interakcji w trakcie podawania kłopidogrelu w skojarzeniu z atenololem, nifedypiną lub z obydwoma tymi lekami atenololem i nifedypiną. Dodatkowo, jednoczesne podawanie fenobarbitalu, cymetydyny oraz estrogenu nie wpływało w znaczący sposób na farmakokinetyczne działanie kłopidogrelu.

Farmakokinetyka digoksyny oraz 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 produktów leczniczych 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 produktów leczniczych, opisanych powyżej, nie przeprowadzono badań interakcji kłopidogrelu z niektórymi produktami leczniczymi zwykle podawanymi pacjentom z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy. Jednak pacjenci włączani do badań klinicznych z kłopidogrelem otrzymywali wiele jednocześnie podawanych produktów leczniczych, w tym leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACEI), antagoniści wapnia, leki obniżające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (włącznie z insuliną), leki przeciwpadaczkowe i antagoniści GPIIb/IIIa, bez klinicznie znaczących niepożądanych interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Ponieważ kliniczne dane na temat ekspozycji na kłopidogrel podczas ciąży nie są dostępne, z powodu ostrożności lepiej jest 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, że kłopidogrel przenika do mleka. Z powodu ostrożności nie należy kontynuować karmienia piersią podczas leczenia kłopidogrelem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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 oceniane było u ponad 42 000 pacjentów, uczestniczących w badaniach klinicznych, w tym ponad 9 000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. Klinicznie istotne niepożądane reakcje obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT omówiono poniżej. W sumie w badaniu CAPRIE kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę był porównywalny z ASA w dawce 325 mg/dobę, bez względu na wiek, płeć i rasę. W uzupełnieniu do doświadczeń z badań klinicznych, niepożądane reakcje były zgłaszane spontanicznie.

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

W 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 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 przypadków 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 podczas przebiegu badania: miesiące 0-1 (kłopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), miesiące 1-3 (kłopidogrel: 4,5%;

placebo: 2,3%), miesiące 3-6 (klopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), miesiące 6-9 (klopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), miesiące 9-12 (klopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%).

Nie występowało więcej dużych krwawień po klopidogrelu+ASA w ciągu 7 dni po operacji wieńcowego przeszczepu omijającego u pacjentów, u których zaprzestano leczenia wcześniej niż pięć dni przed operacją (4,4% klopidogrel+ASA vs. 5,3% placebo+ASA). U pacjentów, którzy pozostawali na leczeniu w ciągu pięciu dni do operacji przeszczepu omijającego, częstość przypadków wynosiła 9,6% dla klopidogrelu+ASA i 6,3% dla placebo+ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej klopidogrelem+ASA (17,4%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo+ASA (12,9%). Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obu grupach (1,3% vs. 1,1%, odpowiednio w grupie leczonej klopidogrelem+ASA oraz w grupie otrzymującej placebo+ASA). Istniała zgodność pomiędzy 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 klopidogrelem+ASA oraz w grupie otrzymującej placebo+ASA).

Niepożądane reakcje, które wystąpiły albo podczas badań klinicznych albo były spontanicznie zgłaszane są przedstawione w tabeli poniżej. Ich częstość jest zdefiniowana stosując następujące konwencje: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy układów i narządów objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				Omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe,		

		dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z rany operacyjnej, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia 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 wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie	Krwotok pozaotrzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniaki	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski,
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszkowe nerek,

				zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi,
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby 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 antidotum dla farmakologicznego działania kłopidogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działania kłopidogrelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny
Kod ATC: B01AC04

Kłopidogrel jest prolekiem, jednym z tych, których metabolitem jest inhibitor agregacji płytek. Kłopidogrel musi być metabolizowany przez enzymy CYP450 w celu produkowania aktywnego metabolitu, który hamuje agregację płytek. Aktywny metabolit kłopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i w kosekwencjalną aktywację kompleksu GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, tym samym hamując agregację płytek. Z powodu nieodwracalnego wiązania, płytki poddane działaniu kłopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę swojego życia (około 7 do 10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Agregacja płytek spowodowana przez agonistów innych niż ADP jest również zahamowana poprzez wzmożenie aktywacji płytek przez uwolniony ADP.

Ponieważ aktywny metabolit powstaje przy udziale enzymów cytochromu CYP450, a niektóre z nich wykazują polimorfizm lub są hamowane przez inne leki, nie u wszystkich pacjentów zahamowanie agregacji płytek jest wystarczające.

Powtarzane dawki 75 mg na dobę powodują od pierwszego dnia znaczne zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek, które stopniowo narasta i osiąga stan równowagi między dniem 3 a dniem 7. W stanie równowagi, średni poziom hamowania obserwowany po dawce 75 mg na dobę wynosił między 40% a 60%. Agregacja płytek i czas krwawienia stopniowo powracają do wartości wyjściowych, zazwyczaj w ciągu 5 dni po zaprzestaniu leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w czterech badaniach przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 80 000 pacjentów: badanie CAPRIE, porównujące kłopidogrel z ASA, i badania CURE, CLARITY i COMMIT porównujące kłopidogrel z placebo, oba produkty lecznicze podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

Świeży zawał mięśnia sercowego (ang. MI - myocardial infarction), świeży udar niedokrwieny 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 (między 7 dniami a 6 miesiącami) lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. PAD - peripheral arterial disease). Pacjenci byli randomizowani do kłopidogrelu 75 mg/dobę lub ASA 325 mg/dobę i byli obserwowani przez 1 do 3 lat. W podgrupie z zawałem mięśnia sercowego, większość pacjentów otrzymywała ASA przez pierwsze kilka dni po ostrym zawale mięśnia sercowego.

Kłopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (wspólny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem [analiza ITT (ang.)], zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej kłopidogrel i 1 020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4]; $p = 0,045$), co oznacza na każdym 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 jakichś znaczących różnic pomiędzy kłopidogrelem (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) korzyść wydaje się być największa (osiągając znamienność statystyczną przy $p = 0,003$) u pacjentów włączonych z powodu PAD (szczególnie tych, którzy również mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2) i mniejsza (nie różna znamiennie od ASA) u pacjentów 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, kłopidogrel był liczbowo gorszy, ale nie statystycznie różny od ASA (RRR = -4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [$p=0,639$]). Ponadto, analiza podgrup na podstawie wieku sugerowała, że korzyść ze stosowania kłopidogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza niż to obserwowano u pacjentów ≤ 75 lat.

Ponieważ badanie CAPRIE nie posiadało mocy do oceny skuteczności w indywidualnych podgrupach, dlatego nie jest jasne, czy różnice we względnym zmniejszeniu ryzyka pomiędzy 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) i prezentujących w ciągu 24 godzin początek ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowym niedokrwieniem albo podwyższone enzymy sercowe lub troponinę I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę normy. Pacjentów randomizowano do kłopidogrelu (300 mg dawka obciążająca, a następnie 75 mg/dobę, $N=6\ 259$) lub do placebo ($N=6\ 303$), obydwa podawane w skojarzeniu z ASA (75-325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Pacjenci byli leczeni do jednego roku. W CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało jednoczesne leczenie antagonistami receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano u więcej niż 90% pacjentów i jednoczesne stosowanie heparyny nie wpływało znacząco na częstotliwość krwawienia, porównując kłopidogrel i placebo.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV - cardiovascular), zawał mięśnia sercowego (ang. MI - myocardial infarction) lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie leczonej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 20% (95% CI: 10% do 28%; $p=0,00009$) (względne zmniejszenie ryzyka: 17% w przypadku, gdy pacjenci byli leczeni zachowawczo, 29% w przypadku pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych (ang. PTCA - percutaneous transluminal coronary angioplasty) z lub bez stentu i 10% u pacjentów poddanych operacji wieńcowego przeszczepu omijającego (ang. CABG - coronary artery bypass graft). Leczenie zapobiegało występowaniu nowych przypadków sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) z względnym zmniejszeniem ryzyka wynoszącym 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 kłopidogrel + ASA nie zwiększała się dalej, podczas gdy ryzyko krwotoku utrzymywało się (patrz punkt 4.4).

Stosowanie kłopidogrelu w 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 skojarzony 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 leczonej placebo; względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 14% (95% CI: 6% do 21%, $p=0,0005$). Ta korzyść była głównie spowodowana statystycznie znaczącym zmniejszeniem częstości występowania MI [287 (4,6%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 363 (5,8%) w grupie leczonej 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 niskiego do wysokiego, 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), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znaczne zmniejszenie ryzyka względnego (ang. RRR - relative risk reduction) o 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo, w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, (zgon z przyczyn CV, MI, udar mózgu) i stwierdzono także znaczne zmniejszenie RRR, o 23,9%, w odniesieniu do drugiego złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar mózgu lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto, profil bezpieczeństwa terapii kłopidogrelem w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

Korzyści obserwowane po zastosowaniu kłopidogrelu były niezależne od innych doraźnych i długotrwałych terapii układu sercowo-naczyniowego (takich jak heparyna lub drobnocząsteczkowa heparyna-(ang. LMWH), antagoniści GPIIb/IIIa, produkty lecznicze obniżające stężenie lipidów, beta-adrenolityczne i inhibitory ACE). Skuteczność kłopidogrelu obserwowano niezależnie od dawki ASA (75-325 mg raz na dobę).

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

Badanie CLARITY obejmowało 3 491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, $n=1752$) lub placebo ($n=1739$), w skojarzeniu z ASA (150 do 325 mg jako dawka nasycająca, a następnie 75 do 162 mg na dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwotny punkt końcowy badania stanowiło łączne wystąpienie: zamknięcie tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala lub zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego przed angiografią naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędnym 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 ≥ 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 a 63% statyny.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania osiągnęło piętnaście procent (15,0%) pacjentów w grupie leczonej kłopidogrelem oraz 21,7% w grupie otrzymującej placebo, 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 MI z potwierdzającymi to nieprawidłowościami 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) jednocześnie z ASA (162 mg na dobę), przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Skojarzone pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz pierwsze wystąpienie: ponownego zawału, udaru mózgu lub zgonu. Badana populacja obejmowała 27,8% kobiet, 58,4% pacjentów w wieku ≥ 60 lat (26% ≥ 70 lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Kłopidogrel w znaczący sposób zmniejszał względne ryzyko zgonu z jakiegokolwiek 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, leków fibrynolitycznych i były obserwowane już w ciągu 24 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po pojedynczych i powtarzanych dawkach doustnych 75 mg na dobę, kłopidogrel jest szybko wchłaniany. Średnie stężenie w osoczu niezmienionego kłopidogrelu (około 2,2 – 2,5 ng/ml po pojedynczej dawce doustnej 75 mg) występuje po około 45 minutach po podaniu. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, na podstawie wydalania z moczem metabolitów kłopidogrelu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Kłopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. *In vitro* i *in vivo* kłopidogrel metabolizowany jest na dwa sposoby: poprzez esterazy prowadzące do hydrolizy do nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego (85% krążących metabolitów) albo poprzez liczne cytochromy P450. Kłopidogrel najpierw metabolizowany jest do pośredniego metabolitu 2-okso-kłopidogrelu. Następnie następuje metabolizowanie 2-okso-kłopidogrelu do aktywnego metabolitu: pochodnej tiolowej. *In vitro*, ten sposób metabolizowania zachodzi za pomocą CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 oraz CYP2B6. Aktywny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek, w ten sposób hamując agregację płytek.

Wydalenie

Po doustnej dawce kłopidogrelu znakowanego ^{14}C u ludzi, w przybliżeniu 50% było wydalone w moczu i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinny okres po podaniu. Po pojedynczej dawce doustnej 75 mg, okres półtrwania kłopidogrelu wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego (nieaktywnego) metabolitu wynosił 8 godzin od pojedynczego i wielokrotnego podania.

Farmakogenetyka

Niektóre polimorficzne enzymy CYP450 aktywują kłopidogrel. CYP2C19 powoduje powstanie obu aktywnych metabolitów oraz 2-okso-kłopidogrelu metabolitu pośredniego. Farmakokinetyka i antypłytkowe działanie aktywnego metabolitu kłopidogrelu, jak wykazano w badaniach agregacji płytek *ex vivo*, różni się w zależności od genotypu CYP2C19. Allel CYP2C19*1 odpowiada pełnemu czynnościowemu metabolizmowi, podczas gdy allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 odpowiadają zredukowanemu metabolizmowi. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 odpowiadają za 85% zredukowanej funkcji alleli u białych i 99% u Azjatów. Inne allele związane ze zredukowanym metabolizmem to CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8, ale występują one rzadziej w populacji. Częstości występowania popularnych fenotypów i genotypów CYP2C19 wymienione są w poniższej tabeli

Częstość występowania fenotypów i genotypów CYP2C19

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

Dotychczas wpływ genotypu CYP2C19 na farmakokinetykę aktywnego metabolitu klopidoogrelu oceniono u 227 pacjentów w 7 zgłoszonych badaniach. Zredukowany metabolizm CYP2C19 u osób słabo i w ogóle nie metabolizujących kłopidoogrelu zmniejszył C_{max} i AUC aktywnego metabolitu o 30-50% po podaniu dawki początkowej 300- lub 600 mg i dawki podtrzymującej 75 mg. Niższa ekspozycja na działanie aktywnych metabolitów powoduje zmniejszone zahamowanie lub wyższą reaktywność pozostałych płytek. Do tej pory, zmniejszone działanie przeciwplatek kłopidoogrelu u osób ze słabym i średnim metabolizmem stwierdzono w 21 badaniach obejmujących 4520 osób. Różnice w działaniu przeciwplatekowym między grupami genotypów wahają się w zależności od metody oceny stosowanej w badaniu, ale zwykle wynoszą więcej niż 30%

Związek między genotypem CYP2C19 i wynikiem leczenia kłopidoogrelem oceniany był w 2 badaniach klinicznych *post hoc* (CLARITY [n=465] i TRITON-TIMI 38 [n=1477]) oraz w 5 badaniach kohortowych (łącznie n=6489). W badaniu CLARITY i jednym z badań kohortowych (n=765; Trenk), współczynnik występowania zdarzeń sercowo naczyniowych nie różnił się znacząco od genotypu. W badaniu TRITON-TIMI 38 i 3 z badań kohortowych (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti), pacjenci z zaburzonym metabolizmem (średni i słaby) mieli wyższy wskaźnik zdarzeń sercowo naczyniowych (śmierć, zawał mięśnia sercowego, udar) lub zakrzepicę stentu w porównaniu do szybkiego metabolizmu. W piątym badaniu kohortowym (n=2208; Simon), zwiększony współczynnik zdarzeń obserwowano tylko w przypadku osób słabo metabolizujących.

Testy farmakogenetyczne mogą zidentyfikować genotypy powiązane ze zmienną aktywnością CYP2C19.

Mogą istnieć odmiany genetyczne innych enzymów CYP450 mające wpływ na zdolność formowania aktywnego metabolitu kłopidoogrelu.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka aktywnego metabolitu kłopidoogrelu nie jest znana w tych szczególnych populacjach

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnych dawkach 75 mg kłopidoogrelu na dobę, u pacjentów z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min), zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było mniejsze (25%) niż obserwowane u zdrowych osób, to przedłużenie krwawienia było podobne do tego, które obserwowano u zdrowych osób otrzymujących 75 mg kłopidoogrelu na dobę. Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Po codziennym podawaniu przez 10 dni kłopidoogrelu 75 mg/dobę pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było podobne jak obserwowane u zdrowych pacjentów. Średnie wydłużenie czasu krwawienia również było podobne u obu grupach.

Rasa

Częstość występowania alleli CYP2C19 powodująca słaby lub średni metabolizm CYP2C19 różni się w zależności od rasy/grupy etnicznej (patrz Farmakogenetyka Dane z piśmiennictwa dotyczące populacji Azjatów, dotyczące wpływu genotypów CYP na kliniczne wyniki leczenia, są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana, najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one po dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę i były konsekwencją oddziaływania na wątrobowe enzymy metabolizujące. Nie obserwowano wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące 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 było dowodów na działanie rakotwórcze, gdy podawano kłopidogrel przez 78 tygodni myszom i 104 tygodnie szczurom w dawkach do 77 mg/kg mc. na dobę (odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę).

Kłopidogrel był testowany w szeregu badań genotoksyczności *in vivo* i *in vitro* i nie wykazywał działania genotoksycznego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki:

Mannitol

Laktoza bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Butylohydroksyanizol

Skrobia żelowana 1500 kukurydziana

Hypromeloza 5cp

Kwas askorbowy

Krzemionka koloidalna bezwodna

Olej rycynowy uwodorniony

Otoczka:

Hydroksypropyloceluloza

Hypromeloza

Makrogol 8000

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

14, 28, 84 lub 100 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku, w blistrach Aluminium/Aluminium lub Aluminium/PVC/PE/PVDC.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
Pozwolenie numer

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

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