

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CLOPIDIX, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera 75 mg kłopidogrelu (*Clopidogrelum*), w postaci wodorosiarczanu kłopidogrelu 97,875 mg.

Substancje pomocnicze: każda tabletka powlekana zawiera 3 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane koloru białego do kremowego, okrągłe, obustronnie wypukłe, o gładkiej powierzchni, bez plam i uszkodzeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka powikłań zakrzepowych w miażdżycy

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) 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 kwasem acetylosalicylowym, u pacjentów leczonych zachowawczo kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego.

Profilaktyka powikłań zakrzepowych w miażdżycy i zakrzepowo-zatorowych w migotaniu przedsionków

U dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych, u których leczenie antagonistami witaminy K nie może być zastosowane, a ryzyko krwawienia jest niewielkie, kłopidogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym stosuje się w celu profilaktyki powikłań zakrzepowych w miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Kłopidogrel stosuje się w pojedynczej dawce 75 mg na dobę.

Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym

- W przypadku 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 i następnie kontynuować podawanie dawki podtrzymującej 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg do 325 mg na

dobę). Zalecane jest niepodawanie większej dawki kwasu acetylosalicylowego niż 100 mg, ponieważ stosowanie większej dawki kwasu acetylosalicylowego związane jest z większym ryzykiem wystąpienia krwawień.

Nie ustalono jednoznacznie optymalnego czasu trwania terapii, jednakże dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie kłopidogrelu do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystne działanie terapeutyczne obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1).

- W przypadku pacjentów 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 kwasem acetylosalicylowym 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 kwasu acetylosalicylowego w okresie powyżej 4 tygodni w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z migotaniem przedsionków

U pacjentów z migotaniem przedsionków, kłopidogrel należy podawać w postaci pojedynczej dawki dobowej 75 mg. Równocześnie należy rozpocząć i kontynuować stosowanie kwasu acetylosalicylowego (75-100 mg na dobę) (patrz punkt 5.1).

Farmakogenetyka

Osoby ze słabo metabolizującym izoenzymem CYP2C19 gorzej odpowiadają na leczenie kłopidogrelem. Dotąd nie ustalono optymalnego dawkowania kłopidogrelu u osób słabo metabolizujących (osoby z uwarunkowanym genetycznie defektem enzymatycznym, które bardzo słabo metabolizują lub w ogóle nie metabolizują niektórych leków) (patrz punkt 5.2)

W razie pominięcia dawki

Przed upływem 12 godzin od przewidzianego czasu przyjęcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie.

Po upływie 12 godzin pacjent powinien przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie i nie przyjmować podwójnej dawki.

Dzieci i młodzież

Kłopidogrelu nie należy stosować u dzieci, ze względu na wątpliwości dotyczące jego skuteczności (patrz punkt 5.1.).

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Produkt może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienia, takie jak krwawienie z wrzodu trawiennego lub krwotok wewnętrzny.
- Okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania kłopidogrelu istnieje ryzyko wystąpienia krwawień oraz hematologicznych działań niepożądanych. Dlatego jeśli w czasie terapii wystąpią objawy świadczące o krwawieniu, należy niezwłocznie wykonać oznaczenie morfologii krwi oraz inne odpowiednie badania.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zwiększonego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych oraz u pacjentów stosujących kwas

acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy krwawienia, również krwawienia utajone, szczególnie podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po interwencji chirurgicznej.

Nie zaleca się leczenia skojarzonego kłopidogrelem z doustnymi lekami antykoagulantami np. warfaryną, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, jeśli nie jest konieczne utrzymanie działania przeciwplatekowego, stosowanie kłopidogrelu należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem.

Kłopidogrel wydłuża czas krwawienia i należy go stosować ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza żołądkowo-jelitowych i wewnątrzgałkowych).

Należy poinformować pacjentów, iż podczas stosowania kłopidogrelu (w monoterapii lub w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym) tamowanie krwawienia może trwać dłużej i że powinni informować lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu, podając miejsce krwawienia oraz czas trwania. Przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku pacjenci powinni informować lekarzy i dentystów o przyjmowaniu kłopidogrelu. Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - TTP) po leczeniu kłopidogrelem, czasami krótkim. Zakrzepowa plamica małopłytkowa może mieć przebieg śmiertelny i konieczne jest natychmiastowe leczenie, w tym plazmafereza. Schorzenie to charakteryzuje się wystąpieniem trombocytopenii i mikroangioplastycznej niedokrwistości hemolitycznej, skojarzonej ze zmianami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub z gorączką.

Nie zaleca się, z powodu braku danych, stosowania kłopidogrelu w ostrym udarze niedokrwinnym (wcześniej niż po 7 dniach).

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 incydentów sercowo-naczyniowych po przebytych zawale mięśnia sercowego w porównaniu do pacjentów z prawidłową funkcją izoenzymu CYP2C19 (patrz punkt 5.2).

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do aktywnych metabolitów, jednoczesne stosowanie leków hamujących jego aktywność może zmniejszać poziom aktywnych metabolitów kłopidogrelu i ograniczać jego kliniczną skuteczność. Nie zaleca się jednoczesnego podawania leków hamujących działanie CYP2C19 (wykaz leków hamujących działanie CYP2C19, patrz punkt 4.4, patrz także punkt 5.2).

Chociaż istnieją różne dane eksperymentalne dotyczące zahamowania cytochromu CYP2C19 przez leki z grupy inhibitorów pompy protonowej, badania interwencji medycznych wskazują na możliwość interakcji pomiędzy kłopidogrelem i prawdopodobnie wszystkimi lekami z tej grupy. Dlatego należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów pompy protonowej z omawianym lekiem, z wyjątkiem sytuacji kiedy jest to absolutnie konieczne. Brak jest danych wskazujących na to, aby inne leki zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak leki blokujące receptor H2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy wpływały na przeciwplatekowe działanie kłopidogrelu.

Kłopidogrel należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ doświadczenie terapeutyczne w tej grupie pacjentów jest ograniczone.

Doświadczenie w stosowaniu kłopidogrelu u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, mogącymi mieć skłonności do krwawień, jest ograniczone, dlatego też produkt leczniczy należy stosować ostrożnie w tej populacji.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne antykoagulanty

Leczenie skojarzone kłopidogrelem i doustnymi antykoagulantami np. warfaryną nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę nie wpływa na farmakokinetykę S-warfaryny ani na wartość Międzynarodowego Znormalizowanego Wskaźnika Protrombinowego (ang. INR - *International Normalised Ratio*) u pacjentów leczonych długotrwale warfaryną, jednocześnie podawanie kłopidogrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia z uwagi na niezależny wpływ na hemostazę.

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa

Należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów z 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

Kwas acetylosalicylowy nie modyfikował hamowania przez kłopidogrel agregacji płytek indukowanej ADP, natomiast kłopidogrel nasilał działanie kwasu acetylosalicylowego na indukowaną kolagenem agregację płytek. Jednak jednocześnie stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez jeden dzień nie zwiększało znacząco wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przyjmowaniem kłopidogrelu. Interakcja między kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym jest możliwa i prowadzić może do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego skojarzone stosowanie obu leków należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak stosowano terapię skojarzoną kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym przez okres do jednego roku (patrz punkt 5.1).

Heparyna

Wyniki badań klinicznych, prowadzonych w grupie zdrowych ochotników, wykazały, iż jednocześnie stosowanie kłopidogrelu nie powodowało konieczności modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepliwość.

Jednocześnie podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez kłopidogrel. Interakcja między kłopidogrelem i heparyną jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego skojarzone stosowanie obu leków należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne

Bezpieczeństwo jednoczesnego podawania kłopidogrelu, rt-PA i heparyny oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna jak obserwowana podczas jednoczesnego podawania rt-PA i heparyny z kwasem acetylosalicylowym. Bezpieczeństwo jednoczesnego podawania kłopidogrelu z innymi lekami trombolitycznymi nie zostało w formalny sposób ustalone i konieczne jest zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Wykazano w badaniu klinicznym, przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników, iż terapia skojarzona kłopidogrelem i naproksenem zwiększała utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Brak badań potwierdzających istnienie interakcji z innymi NLPZ uniemożliwia określenie ryzyka wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Podczas leczenia skojarzonego lekami z grupy NLPZ i kłopidogrelem konieczne jest zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.4).

Inne leki

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do aktywnych metabolitów, jednocześnie stosowanie leków hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie czynnych metabolitów kłopidogrelu i ograniczać jego kliniczną skuteczność. Należy unikać jednoczesnego podawania leków hamujących działanie CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Do leków hamujących działanie CYP2C19 zaliczane są: omeprazol i esomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, cyprofloksacyna, cymetydyna, karbamazepina, okskarbazepina i chloramfenikol.

Inhibitory Pompy Protonowej

Chociaż istnieją różne dane eksperymentalne dotyczące zahamowania cytochromu CYP2C19 przez leki z grupy inhibitorów pompy protonowej, badania interwencji medycznych wskazują na możliwość interakcji pomiędzy kłopidogrelem i prawdopodobnie wszystkimi lekami z tej grupy. Dlatego należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów pompy protonowej z omawianym lekiem, z wyjątkiem sytuacji kiedy jest to absolutnie konieczne.

Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg o tej samej porze z kłopidogrelem, albo w odstępie 12 godzin prowadził do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit kłopidogrelu o 45% (dawka

nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem o 39% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca) działania hamującego agregację płytek krwi. Podobnych interakcji należy oczekiwać w przypadku ezomeprazolu.

W badaniach obserwacyjnych i badaniach klinicznych opisywano niejednoznaczne dane dotyczące klinicznych następstw opisanych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych w odniesieniu do poważnych powikłań dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu lub ezomeprazolu (patrz punkt 4.4.).

Pantoprazol i lanzoprazol w mniejszym stopniu zmniejszały ekspozycję na metabolit klopidogrelu. Stężenie czynnego metabolitu w osoczu podczas równoczesnego stosowania pantoprazolu w dawce 80 mg raz na dobę w przypadku dawki nasycającej i dawki podtrzymującej klopidogrelu było mniejsze odpowiednio o 20% (dawka nasycająca) i 14% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem średniego zahamowania agregacji płytek krwi odpowiednio o 15% i 11%. Opisane wyniki wskazują na możliwość stosowania klopidogrelu i pantoprazolu.

Brak jest danych wskazujących na to, aby inne leki zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak leki blokujące receptor H₂ lub leki zobojętniające kwas żołądkowy wpływały na przeciwpłytkowe działanie klopidogrelu.

Przeprowadzono szereg innych badań klinicznych w trakcie których nie zaobserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych podczas jednoczesnego stosowania klopidogrelu z: atenololem, nifedypiną lub z oboma tymi lekami jednocześnie. Ponadto na właściwości farmakodynamiczne klopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu, cymetydyny oraz estrogeny.

Farmakokinetyka digoksyny oraz teofiliny nie zmieniała się podczas jednoczesnego podawania klopidogrelu. Leki zobojętniające sok żołądkowy nie wpływały na stopień wchłaniania klopidogrelu.

Wykazano, na podstawie badań mikrosomów hepatocytów ludzkich, iż metabolit klopidogrelu, będący kwasem karboksylowym, mógł hamować aktywność cytochromu P450C₉. Potencjalnie mogło to prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu takich leków jak fenytoina, tolbutamid i NLPZ, które są metabolizowane przez cytochrom P450C₉. Dane z badania klinicznego wskazują, iż fenytoina i tolbutamid mogą być bezpiecznie podawane w terapii skojarzonej z klopidogrelem.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji klopidogrelu z niektórymi produktami leczniczymi podawanymi pacjentom z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy. Jednak pacjenci, biorący udział w badaniach klinicznych z klopidogrelem, przyjmowali jednocześnie wiele leków, w tym leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów wapnia, leki zmniejszające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (w tym insulinę), leki przeciwpadaczkowe, leki stosowane w hormonalnej terapii zastępczej i antagonistów GPIIb/IIIa, bez klinicznie znaczących niepożądanych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Z uwagi na brak danych dotyczących stosowania u kobiet ciężarnych, nie zaleca się stosowania klopidogrelu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazy, iż klopidogrel i (lub) jego metabolity przenikają do mleka. Nie wiadomo czy klopidogrel przenika do mleka kobiecego. Z tego powodu nie należy stosować klopidogrelu podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach nie wskazują na istnienie wpływu klopidogrelu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Klopidogrel oceniano pod względem bezpieczeństwa u ponad 44 000 pacjentów, w tym ponad 12 000 pacjentów podawano produkt leczniczy przez 1 rok lub dłużej.

W sumie w badaniu CAPRIE klopidogrel w dawce 75 mg/dobę był porównywalny z ASA w dawce 325 mg/dobę, bez względu na wiek, płeć i rasę. Klinicznie istotne niepożądane reakcje obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A omówiono poniżej.

W uzupełnieniu do doświadczeń z badań klinicznych, niepożądane reakcje były zgłaszane spontanicznie.

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

W badaniu CAPRIE u pacjentów leczonych albo klopidogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3%. Częstość występowania ciężkich przypadków była podobna dla klopidogrelu i ASA.

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia częstości poważnych krwawień po stosowaniu klopidogrelu z ASA przez siedem dni po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych u pacjentów, którzy przerwali leczenie ponad pięć dni przed zabiegiem. U pacjentów, którzy stosowali leczenie w ciągu pięciu dni po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych, częstość zdarzeń wynosiła 9,6% w grupie klopidogrelu plus ASA wobec 6,3% w grupie placebo plus ASA.

W badaniu CLARITY stwierdzono wzrost ogólnej częstości krwawień w grupie klopidogrelu plus ASA w porównaniu do grupy placebo plus ASA. Częstość występowania poważnych krwawień była podobna w obu grupach. Obserwacja ta występowała we wszystkich podgrupach pacjentów określonych w zależności od charakterystyki wyjściowej oraz typu leczenia fibrynolitycznego lub leczenia heparyną.

W badaniu COMMIT ogólny odsetek dużych krwawień pozamózgowych oraz krwawień mózgowych był mały i zbliżony w obu grupach.

W badaniu ACTIVE-A, częstość występowania poważnego krwawienia była większa w grupie otrzymującej klopidogrel z kwasem acetylosalicylowym niż placebo z ASA (6,7% vs 4,3%). W obu grupach poważne krwawienie dotyczyło najczęściej lokalizacji pozaczaszkowej (5,3% w grupie otrzymującej klopidogrel z ASA; 3,5% w grupie placebo z ASA), głównie przewodu pokarmowego (3,5% vs 1,8%). Liczba przypadków krwawień wewnątrzczaszkowych była większa po podaniu skojarzonym klopidogrelu z ASA niż w przypadku placebo z ASA (odpowiednio 1,4% vs 0,8%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupami w częstości występowania krwawień zakończonych zgonem (1,1% w grupie otrzymującej klopidogrel z ASA i 0,7% w grupie placebo z ASA) i udaru krwotocznego (odpowiednio 0,8% i 0,6%).

Klinicznie istotne działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych

Zostały one wymienione poniżej według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia. Ich częstość jest zdefiniowana następująco: często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$):

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

- *niezbyt często*: małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia,
- *rzadko*: neutropenia, w tym ciężka neutropenia,
- *bardzo rzadko*: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, granulocytopenia, niedokrwistość.

Zaburzenia układu immunologicznego:

- *bardzo rzadko*: reakcje rzekomoanafilaktyczne, choroba posurowicza.

Zaburzenia psychiczne:

- *bardzo rzadko*: stan splątania, omamy.

Zaburzenia układu nerwowego:

- *niezbyt często*: krwawienie wewnątrzczaszkowe (niektóre przypadki śmiertelne), bóle głowy, zawroty głowy, parestezje,
- *bardzo rzadko*: zaburzenia smaku,

Zaburzenia oka:

- *niezbyt często*: krwawienia do oka (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe).

Zaburzenia ucha i błędnika:

- *rzadko*: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Zaburzenia naczyń:

- *często*: krwiak
- *bardzo rzadko*: ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- *często*: krwawienia z nosa,
- *bardzo rzadko*: krwawienie z dróg oddechowych (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit:

- *często*: krwotok żołądkowo-jelitowy, biegunka, bóle brzucha, niestrawność,
- *niezbyt często*: owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów,
- *rzadko*: krwotok pozaotrzewnowy,
- *bardzo rzadko*: krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy z zejściem śmiertelnym, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- *bardzo rzadko*: zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- *często*: siniak
- *niezbyt często*: wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica),
- *bardzo rzadko*: pęcherzowe zapalenie skóry (martwica toksyczno-rozplywowa naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

- *bardzo rzadko*: krwawienia mięśniowo-szkieletowe (krwawienia dostawowe), bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśniowe.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

- *niezbyt często*: krwimocz,
- *bardzo rzadko*: kłębuszkowe zapalenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- *często*: krwawienie w miejscu wkłucia,
- *bardzo rzadko*: gorączka.

Badania diagnostyczne:

- *niezbyt często*: wydłużenie czasu krwawienia i zmniejszenie liczby płytek, zmniejszenie liczby neutrofili.

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 konieczna 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 wyjątkiem heparyny.
Kod ATC: B01AC04

Klopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego aktywnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit klopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek klopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Aktywny metabolit klopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego płytki poddane działaniu klopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek ustroju. Klopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolnienie ADP.

Ponieważ czynny metabolit klopidogrelu powstaje na skutek metabolizmu regulowanego przez enzymy CYP450, z których część wykazuje polimorfizm lub ich aktywność może być zahamowana przez inne leki, nie u wszystkich pacjentów dochodzi do oczekiwanego zahamowania agregacji płytek krwi.

Powtarzane dawki 75 mg na dobę powodują od pierwszego dnia po podaniu 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 początkowych, zazwyczaj w ciągu 5 dni po zaprzestaniu leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność klopidogrelu były oceniane w 5 badaniach przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 88 000 pacjentów.

Świeży zawał mięśnia sercowego (ang. MI - Myocardial Infarction), świeży udar niedokrwienny 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 klopidogrelu 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. Klopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem, zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej klopidogrel i 1 020 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 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) 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 nasycająca, 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 heparyn 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 Trans luminal 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 równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych 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 wskazywałyo 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo, w odniesieniu do równorzędnego pierwszorzędnego punktu końcowego, obejmującego zgon z

przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu. Stwierdzono także znamienne zmniejszenie ryzyka względnego, o 23,9%, w odniesieniu do drugiego równorzędnego pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, 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 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. Pierwszorzędowy 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 roku życia. 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 15 % 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 zawał mięśnia sercowego 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. Równorzędne 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 > 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.

Migotanie przedsionków

ACTIVE-W i ACTIVE-A, będące odrębnymi badaniami w ramach programu klinicznego ACTIVE, obejmowały pacjentów z migotaniem przedsionków z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych. W oparciu o kryteria włączające, do badania ACTIVE-W lekarze rekrutowali pacjentów będących kandydatami do stosowania antagonistów witaminy (np. warfaryna). W badaniu ACTIVE-A uczestniczyli pacjenci, u których stosowanie antagonistów witaminy K nie było możliwe, albo którzy nie wyrazili zgody na ich podawanie.

W badaniu ACTIVE-W stwierdzono, że stosowanie leków przeciwzakrzepowych w postaci antagonistów witaminy K było bardziej skuteczne niż skojarzenie kłopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym.

W ramach wieloośrodkowego badania ACTIVE-A (N=7 554) prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną placebo porównywano skojarzone podanie kwasu acetylosalicylowego z kłopidogrelem 75 mg/dobę (N=3 772) i placebo (N=3 782). Zalecana dawka kwasu acetylosalicylowego wynosiła 75 do 100 mg/dobę. Leczenie kontynuowano przez okres do 5 lat. W ramach programu ACTIVE do grup badawczych losowo przydzielano pacjentów, u których stwierdzono udokumentowane migotanie przedsionków w postaci ciągłego migotania, albo przynajmniej 2 epizodów napadowego migotania na przestrzeni ostatnich 6 miesięcy, oraz co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 75 to lub wiek 55-74 lat u osoby z cukrzycą leczoną farmakologicznie, udokumentowanym przebyłym zawałem mięśnia sercowego, bądź chorobą wieńcową; farmakoterapia nadciśnienia tętniczego; przebyty udar, napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), lub zator naczyń innych niż w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; niedoczynność lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory $< 45\%$; oraz udokumentowana miażdżycza naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika CHADS2 wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

Do podstawowych kryteriów wykluczających pacjentów należała udokumentowana choroba wrzodowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; przebyty epizod krwotoku wewnątrzmoźgowego; znacząca małopłytkowość (liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$); konieczność stosowania kłopidogrelu albo doustnych leków przeciwzakrzepowych (ang. OAC- Oral Anticoagulants) lub nietolerancja którejkolwiek substancji czynnej.

Śród pacjentów zakwalifikowanych do badania ACTIVE-A, 73% uczestników nie mogło przyjmować antagonistów witaminy K z powodu przeciwwskazań lekarskich, braku możliwości monitorowania INR, tendencji do upadków i urazów głowy, albo istotnego ryzyka krwawienia: u 26% uczestników przyczyną decyzji o niestosowaniu antagonistów witaminy K był brak zgody pacjentów na takie leczenie.

Odsetek kobiet w grupie objętej badaniem wynosił 41,8 %. Średnia wieku wynosiła 71 lat, a u 41,6% pacjentów wiek wynosił > 75 lat. Łączny odsetek pacjentów, u których stosowano leki przeciwpłytkowe, leki beta-adrenolityczne, inhibitory ACE i statyny wynosił odpowiednio 23,0%, 52,1%, 54,6% i 25,4%.

Liczba pacjentów, u których stwierdzono pierwszorzędną punkt końcowy badania (czas do pierwszego epizodu udaru, zawału mięśnia sercowego, zatorowości poza OUN, lub zgonu z przyczyn naczyniowych) wynosiła 832 (22,1%) w grupie otrzymującej kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym i 924 (24,4%) w grupie placebo z kwasem acetylosalicylowym (względne zmniejszenie ryzyka 11,1%; 95% CI 2,4% do 19,1%; $p=0,013$), głównie w wyniku znacznego zmniejszenia występowania udarów mózgu. Udar wystąpił u 296 (7,8%) pacjentów, którym podawano kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym i u 408 (10,8%) po zastosowaniu placebo z kwasem acetylosalicylowym (względne zmniejszenie ryzyka 28,4%; 95% CI 16,8% do 38,3%; $p=0,00001$).

Dzieci i młodzież

W badaniu ze zwiększaniem dawki, obejmującym 86 noworodków lub niemowląt w wieku do 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy (PICOLO) kłopidogrel oceniano w kolejnych dawkach 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg mc. u noworodków i niemowląt oraz w dawce 0,15 mg/kg mc. wyłącznie u niemowląt. Dawka 0,2 mg/kg mc. powodowała największe procentowe zahamowanie na poziomie

49,3% (agregacji płytek indukowanej 5 microM ADP), co było porównywalne z danymi uzyskanymi u dorosłych przyjmujących kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę.

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych badaniu (CLARINET) 906 dzieci (noworodków i niemowląt) z wrodzoną siniczą wadą serca, u których w ramach leczenia paliatywnego zastosowano zespolenie tętnicze systemowo-płucne, przydzielono w sposób randomizowany do grupy otrzymującej kłopidogrel w dawce 0,2 mg/kg mc. (n=467) lub do grupy otrzymującej placebo (n=439), jednocześnie z leczeniem podstawowym do chwili przeprowadzenia operacji drugiego stopnia. Średni czas od paliatywnej operacji wykonania zespolenia do pierwszego podania badanego produktu leczniczego wynosił 20 dni. Około 88% pacjentów otrzymywało równocześnie kwas acetylosalicylowy (w dawce od 1 do 23 mg/kg mc./dobę). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem pierwszorzędowego równorzędnego punktu końcowego (zgonu, zakrzepicy, zespolenia lub interwencji kardiologicznej) przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu uznanym za mające charakter zakrzepowy (89 [19,1%] w grupie kłopidogrelu i 90 [20,5%] w grupie placebo) (patrz punkt 4.2). Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym w grupach zarówno kłopidogrelu, jak i placebo, było krwawienie; nie stwierdzono jednak istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości krwawień. W długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa w fazie przedłużenia tego badania 26 pacjentów z zespoleniem ciągle istniejącym w chwili ukończenia jednego roku życia otrzymywało kłopidogrel przez 18 miesięcy życia. W trakcie tej długotrwałej obserwacji nie stwierdzono jakichkolwiek nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

Badania CLARINET i PICOLO przeprowadzono z użyciem sporządzanego przed podaniem roztworu kłopidogrelu. W badaniu względnej dostępności biologicznej u dorosłych po podaniu sporządzonego roztworu kłopidogrelu stwierdzono podobny stopień i nieco większą szybkość wchłaniania głównego krążącego (nieczystego) metabolitu w porównaniu z zarejestrowaną tabletką.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po pojedynczych i powtarzanych dawkach doustnych 75 mg na dobę, kłopidogrel jest szybko wchłaniany. Średnie szczytowe stężenie niezmienionego kłopidogrelu (około 2,2-2,5 ng/ml po jednej dawce 75 mg leku) występuje około 45 minut po podaniu. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, co stwierdzono na podstawie wydalania z moczem metabolitów kłopidogrelu.

Dystrybucja

Kłopidogrel i główny krążący 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. W warunkach *in vitro* jak i *in vivo* metabolizm leku odbywa się poprzez dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizując kłopidogrel do nieaktywnej pochodnej - kwasu karboksylowego, (stanowi 85% krążących w osoczu metabolitów), natomiast w drugim pośredniczą liczne izoenzymy cytochromu P450. Początkowo kłopidogrel jest metabolizowany do metabolitu pośredniego 2-oksokłopidogrelu, który następnie ulega przekształceniu w czynny metabolit, pochodną tiolową kłopidogrelu. Proces ten *in vitro* regulowany jest przez izoenzymy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Aktywny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi hamując ich agregację.

C_{max} czynnego metabolitu jest dwukrotnie większe po pojedynczej dawce nasycającej 300 mg kłopidogrelu, niż po 4 dniach leczenia podtrzymującego dawką 75 mg. C_{max} występuje po około 30 do 60 minutach od przyjęcia dawki.

Eliminacja

Po doustnej dawce kłopidogrelu znakowanego ^{14}C u ludzi, w przybliżeniu 50% było wydalane w moczu i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinny okres po podaniu. Okres półtrwania w fazie

eliminacji głównego krążącego metabolitu wynosił 8 godzin po pojedynczym i wielokrotnym podawaniu.

Farmakogenetyka

Polimorfizm niektórych izoenzymów P450 może mieć wpływ na skuteczność kłopidogrelu. CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu jak i metabolitu pośredniego-2-oksokłopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatetkowe działanie aktywnego metabolitu kłopidogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi, różnią się w zależności od genotypu CYP2C19. Allel CYP2C19*1 odpowiada prawidłowemu, natomiast allele: CYP2C19*2 i CYP2C19*3 zmniejszonemu metabolizmowi leku. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 stanowią 85% alleli o zmniejszonej aktywności u osób rasy białej i 99% osób rasy żółtej. Wśród innych alleli związanych ze zmniejszonym metabolizmem znajdują się CYP2C19*4,*5,*6,*7 i *8, jednak występują one rzadziej w całej populacji. Częstość występowania fenotypów i genotypów CYP2C19 w oparciu o opublikowane dane przedstawiono poniżej.

Częstość fenotypów i genotypów CYP2C19 (%)			
	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
Słaby metabolizm: CYP2C19*2/*2,*2/*3 lub *3/*3	2	4	14

Do chwili obecnej wpływ genotypu CYP2C19 na farmakokinetykę aktywnego metabolitu kłopidogrelu oceniono u 227 osób w 7 badaniach. Obniżony metabolizm CYP2C19 u osób słabo i średnio metabolizujących zmniejszał C_{max} oraz AUC dla aktywnego metabolitu o 30-50% po podaniu 300 lub 600 mg kłopidogrelu w dawkach początkowych i 75 mg w kontynuacji leczenia. Mniejsza ekspozycja na aktywny metabolit wiąże się z osłabieniem działania hamującego agregację płytek krwi lub z wyższą resztkową reaktywnością płytek (ang. *residual platelet reactivity*). Do dziś zmniejszone działanie przeciwplatetkowe kłopidogrelu stwierdzono u słabych i średnich metabolizerów w 21 badaniach z udziałem 4520 osób. Różnica względna działania przeciwplatetkowego między różnymi genotypami jest różna dla poszczególnych badań i zależy od metody zastosowanej do oceny odpowiedzi na leczenie, ale zwykle wynosi powyżej 30%.

Związek między genotypem CYP2C19 a efektem leczenia kłopidogrelem oceniano w dwóch badaniach klinicznych w analizie *post hoc* i 5 badaniach kohortowych. W jednym z badań klinicznych oraz w jednym z badań kohortowych nie obserwowano różnic w częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w zależności od genotypu. W drugim badaniu klinicznym oraz w 3 badaniach kohortowych u pacjentów z upośledzonym metabolizmem (średni lub słabi metabolizujący) stwierdzono częstsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych (zgonu, zawału mięśnia sercowego i udaru) lub zakrzepicy w stencie w porównaniu do osób z szybkim (prawidłowym) metabolizmem. W piątym badaniu kohortowym częstsze występowanie incydentów dotyczyło tylko osób słabo metabolizujących.

Badania farmakogenetyczne mogą pomóc w identyfikacji genotypów związanych ze zmienną aktywnością izoenzymu CYP2C19.

Możliwe jest istnienie genetycznych form enzymów CYP450 o różnej zdolności do produkcji czynnego metabolitu kłopidogrelu

Populacje szczególne

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

Zaburzenie czynności nerek

Po wielokrotnych dawkach 75 mg kłopidogrelu na dobę, stężenia w osoczu głównego krążącego metabolitu były niższe u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min) w porównaniu z osobami z umiarkowaną chorobą nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) i ze stężeniami obserwowanymi w innych badaniach u zdrowych osób. Mimo, że hamowanie 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 kłopidogrelu na dobę. Ponadto kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenie czynności wątroby

Po wielokrotnych dawkach doustnych 75 mg na dobę przez 10 dni u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było porównywalne do reakcji u zdrowych osób. Średni czas przedłużenia krwawienia był podobny w obu grupach.

Rasa

Rozpowszechnienie alleli CYP2C19 wpływających na średni lub stały metabolizm CYP2C19 różni się w poszczególnych rasach/grupach etnicznych (patrz Farmakogenetyka). Z uwagi na ograniczoną ilość danych dostępnych w piśmiennictwie niemożliwe jest określenie wpływu genotypów CYP na wyniki klinicznego leczenia kłopidogrelem u populacji żółtej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań przedklinicznych na szczurach i pawianach, najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one po dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę 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 zgłaszano również u szczurów i pawianów złą żołądkową tolerancję kłopidogrelu (zapalenie żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka, 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 75 mg/dobę).

Kłopidogrel był testowany w badaniach 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 z użyciem 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 tabletki: kwas stearynowy, olej roślinny uwodorniony, skrobia żelowana 1500, krzemionka koloidalna bezwodna, mannitol 200SD,
otoczką (Opadry II White): hypromeloza, laktoza jednowodna, makrogol 3350, tytanu dwutlenek, triacetyna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C, chronić od wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/Al w tekturowym pudełku. W opakowaniu znajduje się 28 tabletek lub 84 tabletki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowitzna 14 A
05-170 Zakroczym

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11674

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

30.04.2004 r./ 11.08.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO