

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Arrow, 75 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 97,87 mg kłopidogrelu wodorosiarczanu, co odpowiada 75 mg kłopidogrelu.

Substancje pomocnicze: Każda tabletki powlekana zawiera 78,13 mg laktozy bezwodnej i 0,29 mg lecytyny sojowej (E322).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Różowa, okrągła, o średnicy 9 mm, obustronnie wypukła, tabletki powlekana z wytłoczonym „I” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwinnym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) 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

- Dorosli i pacjenci w podeszłym wieku

Kłopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce dobowej wynoszącej 75 mg, z jedzeniem lub bez jedzenia

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

- bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg 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 wyższa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystne działanie 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).

- Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo i skuteczność kłopidogrelu u dzieci i młodzieży nie zostało jeszcze ustalone.
- Zaburzenie czynności nerek
Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone.
- 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, olej sojowy, olej arachidowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienie, takie jak wrzód trawienny lub krwotok śródczaszkowy.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Z uwagi na ryzyko krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć wykonanie badania morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, jeśli w czasie leczenia pojawią się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie krwawienia (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów, u których może występować ryzyko zwiększonego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych oraz u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa lub niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym inhibitory Cox-2. Pacjentów należy dokładnie obserwować w kierunku jakichkolwiek objawów przedmiotowych krwawienia, w tym krwawienia utajonego, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych. Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać nasilenie krwawień (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe nie jest konieczne, leczenie kłopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub rozpoczęciem przyjmowania jakiegokolwiek nowego produktu leczniczego pacjenci powinni poinformować lekarza i dentystę, że przyjmują kłopidogrel. Kłopidogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze zmianami chorobowymi, które mogą wiązać się z wystąpieniem krwawienia (zwłaszcza z przewodu pokarmowego oraz wewnątrzgałkowych).

Pacjentów należy poinformować, że tamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj, jeśli stosują kłopidogrel (w monoterapii lub w skojarzeniu z ASA) oraz że powinni zgłaszać lekarzowi każde nietypowe krwawienie (miejsce oraz czas trwania).

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. TTP - *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*) po leczeniu kłopidogrelem, czasami po krótkim narażeniu. Charakteryzuje się ona wystąpieniem małopłytkowości oraz mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej związanej ze zmianami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub gorączką. TTP jest chorobą, która może mieć śmiertelny przebieg, wymagającą natychmiastowego leczenia, włącznie z plazmaferezą.

Ze względu na brak danych, kłopidogrel nie może być zalecany w czasie pierwszych 7 dni po wystąpieniu ostrego udaru niedokrwinnego.

Doświadczenie terapeutyczne dotyczące stosowania kłopidogrelu u pacjentów z zaburzeniami nerek jest ograniczone. Dlatego u tych pacjentów kłopidogrel powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.2).

Doświadczenie dotyczące stosowania kłopidogrelu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami wątroby, którzy mogą wykazywać skłonności do krwawienia, jest ograniczone. Dlatego kłopidogrel powinien być stosowany ostrożnie w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp), zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy
Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Lecytyna

Nie należy stosować u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję niniejszego produktu leczniczego.

Pojemnik do tabletek zawiera środek pochłaniający wilgoć, którego nie należy połykać.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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, u których może występować ryzyko zwiększonego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych i którzy otrzymują jednocześnie inhibitory glikoprotein IIb/IIIa (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy (ang. ASA): ASA nie modyfikował przez kłopidogrel hamowania indukowanej przez ADP agregacji płytek krwi, ale kłopidogrel nasilał działanie ASA na agregację płytek indukowaną przez kolagen. Jednak równoczesne podanie 500 mg ASA dwa razy na dobę przez jeden dzień nie zwiększyło istotnie wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przez kłopidogrel. Możliwa jest farmakodynamiczna interakcja między kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym, prowadząca do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego należy zachować ostrożność podejmując leczenie skojarzone (patrz punkt 4.4). Jednakże kłopidogrel i ASA podawano w skojarzeniu przez okres do jednego roku (patrz punkt 5.1).

Heparyna: w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób, podawanie kłopidogrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało działania heparyny na krzepnięcie krwi. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołanej przez kłopidogrel. Możliwe jest wystąpienie interakcji farmakodynamicznej między kłopidogrelem i heparyną, która prowadzi do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego należy zachować ostrożność podejmując leczenie skojarzone (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne: bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania kłopidogrelu, leków trombolitycznych swoistych lub nieswoistych dla fibryny oraz heparyn oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie istotnego krwawienia była podobna do obserwowanej podczas podawania leków trombolitycznych i heparyny w skojarzeniu z ASA (patrz punkt 4.8).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ): w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie kłopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Jednakże z powodu braku badań interakcji z innymi NPLZ nie wiadomo obecnie, czy zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego występuje podczas stosowania wszystkich NPLZ. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania NPLZ, w tym inhibitorów Cox-2, i kłopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Inna stosowana jednocześnie terapia: przeprowadzono szereg innych badań klinicznych kłopidogrelu i innych stosowanych jednocześnie leków w celu zbadania możliwości wystąpienia interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakodynamicznych, gdy kłopidogrel podawano w skojarzeniu z atenololem lub nifedypiną lub lub atenololem i nifedypiną równocześnie. Ponadto, na farmakodynamiczną aktywność kłopidogrelu nie wpływało istotnie jednoczesne podawanie fenobarbitalu, cymetydyny lub estrogeny.

Farmakokinetyka digoksyny oraz teofiliny nie zmieniała się, gdy jednocześnie podawano kłopidogrel. Leki zubożniające sok żołądkowy nie zmieniały stopnia wchłaniania kłopidogrelu.

Dane z badań mikrosomów wątroby ludzkiej wskazywały, że kwas karboksylowy, będący metabolitem kłopidogrelu może hamować aktywność izoenzymu 2C9 cytochromu P450. Mogłoby to potencjalnie prowadzić do zwiększenia stężeń w osoczu takich leków, jak fenytoina i tolbutamid oraz NPLZ, które są metabolizowane przy udziale CYP2C9. Dane z badania CAPRIE wskazują, że podawanie fenytoiny i tolbutamidu w skojarzeniu z kłopidogrelem jest bezpieczne.

Oprócz informacji o szczególnych interakcjach leków opisanych powyżej, nie przeprowadzono badań interakcji kłopidogrelu z niektórymi lekami często stosowanymi u pacjentów z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy. Jednak pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych kłopidogrelu otrzymywali wiele podawanych jednocześnie leków, w tym leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang ACEI), leki z grupy antagonistów wapnia, leki zmniejszające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (w tym insuliny), leki przeciwpadaczkowe, leki stosowane w hormonalnej terapii zastępczej i leki z grupy antagonistów GP IIb/IIIa bez objawów klinicznie istotnych niepożądanych interakcji.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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 działania na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Nie wiadomo, czy kłopidogrel przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały, że kłopidogrel przenika do mleka. W celu zachowania ostrożności nie należy kontynuować karmienia piersią w czasie leczenia kłopidogrelem.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kłopidogrel nie wywiera wpływu bądź wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania kłopidogrelu oceniano u ponad 42 000 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, w tym ponad 9 000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. Klinicznie istotne działania niepożądane obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT omówiono poniżej. W badaniu CAPRIE kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę był dobrze tolerowany w porównaniu do ASA 325 mg/dobę. Ogólne tolerowanie kłopidogrelu w tym badaniu było podobne do ASA, bez względu na wiek, płeć i rasę. Poza doświadczeniem wynikającym z badań klinicznych odnotowano także działania niepożądane zgłaszane spontanicznie.

Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jest krwawienie o czym donoszono najczęściej w czasie pierwszego miesiąca leczenia.

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

W badaniu CURE, częstość występowania dużych krwawień związanych ze stosowaniem kłopidogrelu+ASA było zależne od dawki ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), podobnie jak częstość występowania dużych krwawień w grupie placebo+ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Ryzyko krwawienia (zagrożającego życiu, dużego, niewielkiego, innego) zmniejszało się w czasie trwania badania: 0-1 miesiąc (kłopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 miesiące (kłopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 miesięcy (kłopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 miesięcy (kłopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 miesięcy (kłopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%).

W ciągu 7 dni po wykonaniu wieńcowego przeszczepu omijającego u pacjentów, u których zaprzestano leczenia wcześniej niż pięć dni przed operacją nie występowały nadmiernie duże krwawienia (4,4% kłopidogrel+ASA vs. 5,3% placebo+ASA). U pacjentów, u których kontynuowano leczenie w ciągu pięciu dni do operacji przeszczepu omijającego częstość występowania zdarzeń wynosiła 9,6% w przypadku stosowania kłopidogrelu+ASA oraz 6,3% w przypadku stosowania placebo+ASA.

W badaniu CLARITY, nastąpiło ogólne zwiększenie krwawień w grupie otrzymującej kłopidogrel+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 kłopidogrelem+ASA oraz w grupie otrzymującej placebo+ASA). Zjawisko to występowało we wszystkich podgrupach pacjentów wyodrębnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej oraz typu leczenia fibrynolitycznego lub stosowanej heparyny.

W badaniu COMMIT ogólny odsetek dużych krwawień pozamózgowych lub krwawień śródmózgowych były niskie i zbliżone w obu grupach (0,6% vs. 0,5%, odpowiednio w grupie leczonej kłopidogrelem+ASA oraz w grupie otrzymującej placebo+ASA).

Działania niepożądane, które występowały albo w trakcie badań klinicznych lub były zgłaszane spontanicznie przedstawiono w tabeli poniżej. Ich częstość jest określona 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 ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane są wymieniane zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, zmniejszenie liczby krwinek białych, zwiększenie liczby granulocytów	Neutropenia (zmniejszenie liczby krwinek białych obojętnochłonnych) w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężki niedobór granulocytów, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomo-anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnętrzzaszkowe (donoszono o przypadkach śmiertelnych), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienie w oku (spojówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z ran pooperacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, ból brzucha, niestrawność	Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcia, wzdęcie z	Krwotok pozaotrzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki,

		oddawaniem wiatrów		zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące lub limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniaczenie	Wysypka, świąd krwawienia w obrębie skóry (plamica)		Pęcherzowate zapalenie skóry (martwica toksycznie - rozpuszczalna 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 i mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszków nerkowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscach ukłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilów, 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 odtrutki dla farmakologicznego działania kłopidogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działanie kłopidogrelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny.
Kod ATC: BO1AC04.

Kłopidogrel wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym oraz dalszą aktywację kompleksu GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, tym samym hamując agregację płytek. Biotransformacja kłopidogrelu jest konieczna do wywołania hamowania agregacji płytek. Kłopidogrel hamuje również agregację płytek indukowaną przez innych agonistów, blokując nasilenie aktywacji płytek przez uwolniony ADP. Kłopidogrel działa nieodwracalnie modyfikując płytkowy receptor ADP. W konsekwencji, płytki poddane działaniu kłopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę swojego życia, a powrót prawidłowej czynności płytek następuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju.

Wielokrotne dawki 75 mg/dobę powodowały od pierwszego dnia znaczne zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek. Narastało ono stopniowo i osiągało stan stacjonarny między dniem 3 a dniem 7. W stanie stacjonarnym, średni poziom hamowania obserwowany podczas podawania dawki 75 mg/dobę wynosił między 40% a 60%. Agregacja płytek i czas krwawienia stopniowo powracały do wartości wyjściowych, zazwyczaj w ciągu 5 dni od zaprzestania leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu oceniano w czterech badaniach metodą podwójnie ślepej próby z udziałem ponad 80 000 pacjentów. Były to badanie CAPRIE porównujące kłopidogrel z ASA oraz badania CURE, CLARITY i COMMIT, porównujące kłopidogrel z placebo, przy czym oba leki podawano w skojarzeniu z ASA lub innym standardowym leczeniem.

Świeży zawał mięśnia sercowego (ang. MI - Myocardial Infarction), świeży udar niedokrwienny lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych

Badanie CAPRIE objęło 19 185 pacjentów z zakrzepicą na podłożu miażdżycowym, która objawiała się jako świeży zawał mięśnia sercowego (<35 dni), świeży udar niedokrwienny (od 7 dni do 6 miesięcy) lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. PAD – *Peripheral Arterial Disease*). Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej kłopidogrel 75 mg/dobę lub ASA 325 mg/dobę i obserwowano przez okres od 1 roku 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, istotnie zmniejszał częstość występowania nowych zdarzeń niedokrwiennych (wspólny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i zgon z przyczyn naczyniowych). W analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, zaobserwowano 939 zdarzeń w grupie otrzymującej kłopidogrel i 1 020 zdarzeń w grupie otrzymującej ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR) 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

śmiertelności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała jakiś istotnych różnic między kłopidogrelem (5,8%) a ASA (6,0%).

W analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie stanów kwalifikujących do włączenia do badania (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno i PAD) korzyść okazała się największa (osiągając znamienność statystyczną przy $p=0,003$) u pacjentów włączonych do badania z powodu PAD (szczególnie u tych, którzy mieli również 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). U pacjentów, którzy zostali włączeni do badania wyłącznie z powodu świeżego zawału mięśnia sercowego, wyniki uzyskane podczas stosowania kłopidogrelu były liczbowo gorsze, ale nie różniące się statystycznie od uzyskanych podczas stosowania ASA ($RRR= -4,0\%$; CI: -22,5 do 11,7). Ponadto, analiza podgrup ze względu na wiek wskazywała, że korzyść ze stosowania kłopidogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza niż obserwowana u pacjentów ≤ 75 lat.

Ponieważ badanie CARIE nie posiadało dostatecznej mocy do oceny skuteczności w poszczególnych grupach, nie wiadomo czy różnice we względnym zmniejszeniu ryzyka pomiędzy stanami chorobowymi kwalifikującymi do włączenia do badania są rzeczywiste, czy też są dziełem 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 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 równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn CV, MI, udar lub oporne na leczenie niedokrwienie) wynosiła 1035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 1187 (18,8%) w grupie leczonej placebo; względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 14% (95% CI: 6% do 21%, $p=0,0005$). Ta korzyść była głównie spowodowana statystycznie znamiennym 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 znamienne RRR o 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 $\geq$ 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 15,0% 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 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.

Klopidogrel 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

Po podaniu wielokrotnych dawek doustnych 75 mg/dobę klopidogrel jest szybko wchłaniany. Jednak po upływie 2 godzin stężenia w osoczu związku macierzystego są bardzo małe, poniżej granicy oznaczenia ilościowego (0,00025 mg/l). Wchłania się co najmniej 50% dawki, co ustalono na podstawie wydalania metabolitów klopidogrelu z moczem.

Klopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę i główny metabolit, którym jest nieczynna pochodna – kwas karboksylowy, stanowi około 85% związku krążącego w osoczu. Maksymalne stężenia tego metabolitu w osoczu (w przybliżeniu 3 mg/l podczas podawania wielokrotnych dawek doustnych 75 mg) obserwuje się około 1 godzinę po podaniu.

Klopidogrel jest prolekiem. Czynny metabolit, pochodna tiolowa, powstaje przez utlenienie klopidogrelu do 2-oksoklopidogrelu i dalszą hydrolizę. Etap utleniania jest regulowany głównie przez izoenzymy 2B6 i 3A4 cytochromu P450 i w mniejszym stopniu przez 1A1, 1A2 i 2C19. Czynny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek, hamując w ten sposób agregację płytek. Tego metabolitu nie wykryto w osoczu.

Kinetyka głównego krążącego metabolitu była liniowa (stężenia w osoczu zwiększały się proporcjonalnie do dawki) w zakresie dawek 50 do 150 mg klopidogrelu.

In vitro klopidogrel i jego główny krążący metabolit wiążą się nieodwracalnie z białkami osocza ludzkiego (odpowiednio w 98% i 94%). *In vitro* wiązanie to nie ulega wysyceniu w szerokim zakresie stężeń.

Po podaniu u ludzi doustnej dawki klopidogrelu znakowanego ^{14}C w przybliżeniu 50% było wydalone z moczem i w przybliżeniu 46% z kałem w ciągu 120 godzin po podaniu. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego metabolitu wynosił 8 godzin po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych.

Po podaniu dawek wielokrotnych klopidogrelu 75 mg/dobę, stężenia w osoczu głównego krążącego metabolitu były mniejsze 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%) od obserwowanego u zdrowych osób, to przedłużenie krwawienia było zbliżone do stwierdzonego u zdrowych osób otrzymujących 75 mg klopidogrelu na dobę. Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Farmakokinetykę i farmakodynamikę klopidogrelu oceniano w badaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych, zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z marskością wątroby (klasa Child-Pugh A lub B). Codzienne podawanie przez 10 dni klopidogrelu w dawce 75 mg/dobę było bezpieczne i dobrze tolerowane. Wartość $C_{\max}$ klopidogrelu po podaniu dawki pojedynczej oraz w stanie stacjonarnym była wielokrotnie większa u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu do zdrowych osób. Jednak stężenia głównego krążącego metabolitu w osoczu oraz działanie klopidogrelu na indukowaną przez ADP agregację płytek i czas krwawienia w obu tych grupach były porównywalne.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana najczęściej obserwowanymi działaniami były zmiany w wątrobie. Występowały one podczas stosowania dawek odpowiadających co najmniej 25-krotnemu narażeniu u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę i wynikały z działania na wątrobowe enzymy metabolizujące. Nie obserwowano działania na wątrobowe enzymy metabolizujące u ludzi otrzymujących kłopidogrel w dawce terapeutycznej.

Podczas podawania bardzo dużych dawek u szczura i pawiana obserwowano złą tolerancję kłopidogrelu ze strony żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

Nie stwierdzono dowodów na działanie rakotwórcze, gdy kłopidogrel podawano przez 78 tygodni myszom i przez 104 tygodnie szczurom w dawkach do 77 mg/kg mc. na dobę (odpowiadających co najmniej 25-krotnemu narażeniu u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę).

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

Stwierdzono, że kłopidogrel nie miał wpływu na płodność u samców i samic szczurów oraz nie był teratogeny u szczurów i królików. Kłopidogrel podawany samicom szczurów w okresie laktacji powodował niewielkie opóźnienie w rozwoju potomstwa. Badania farmakokinetyczne znakowanego pierwiastkiem radioaktywnym kłopidogrelu wykazały, że związek macierzysty lub jego metabolity wydzielają się do mleka matki. Nie można zatem wykluczyć działania bezpośredniego (niewielka toksyczność) lub pośredniego (pogorszenie smaku).

6. DANE FARMACEUTYCNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)

Krospowidon (typ A)

Glicerolu dibehenian

Talk

Otoczka: *Opadry II 85G34669 Pink*:

Alkohol poliwinylowy

Talk

Makrogol 3350

Lecytyna, sojowa (E322)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

Blister PVC/PE/PVCD/Aluminium: 1 rok

Blister Aluminium/Aluminium i pojemniki z tabletkami HDPE: 3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister PVC/PE/PVCD/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blistery Aluminium/Aluminium i pojemniki do tabletek HDPE: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania z blistrami PVC/PE/PVDC/Aluminium lub Aluminium/Aluminium.
Pojemniki do tabletek (HDPE) z wieczkiem (LDPE), z widocznym pierścieniem zabezpieczającym oraz ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Zawartość opakowania:

Blistery: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 i 90 tabletek powlekanych.

Pojemniki do tabletek: 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Arrow Poland S.A., Al. Jana Pawła II 23, 00-854 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA (Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16477

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

15-02-2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO