

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
Dział
Młodszy Farmakolog
Starszy Farmakolog
mgr farm. Hanna Senkiewicz - Stok

2009 -11- 05

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel GSK, 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 (zawiera olej sojowy) (E322).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwiennym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) lub z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych.
- u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:
 - ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym u pacjentów, którym wszczepia się stent w czasie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA).
 - ostry zawał 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 pacjenci w podeszłym wieku
Kłopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę, z jedzeniem lub bez jedzenia.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

- ostry zespół wieńcowy 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 większa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych

Instytut Medycyny
Dział Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny efekt obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1).

- ostry zawał 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 lat leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć bez podawania dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).
- **Farmakogenetyka**
Wolny metabolizm z udziałem CYP2C19 związany jest z zmniejszoną odpowiedzią na kłopidogrel. Optymalny schemat dawkowania u pacjentów z wolnym metabolizmem z udziałem CYP2C19 powinien zostać ustalony (patrz punkt 5.2).
- **Dzieci i młodzież**
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu u dzieci i młodzieży nie zostały dotychczas ustalone.
- **Zaburzenia czynności nerek**
Doświadczenie kliniczne w stosowaniu kłopidogrelu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).
- **Zaburzenia czynności wątroby**
Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonność do krwawień, jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, olej sojowy, olej arachidowy 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

Ze względu na ryzyko krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie wykonać badanie morfologii krwi i (lub) rozważyć wykonanie innych odpowiednich badań, jeśli podczas leczenia wystąpią objawy kliniczne sugerujące krwawienie (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 patologii, jak również u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę lub inhibitory glikoprotein IIb/IIIa lub niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym inhibitory COX-2. Pacjentów należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość 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 z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a leczenie przeciwplatekowe nie jest wskazane, leczenie kłopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i 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).

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

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

Ze względu na brak danych, nie zaleca się stosowania kłopidogrelu w trakcie pierwszych 7 dni po ostrym udarze niedokrwinnym.

Farmakogenetyka: Na podstawie danych literaturowych, u pacjentów z genetycznie uwarunkowaną zmniejszoną aktywnością CYP2C19 występują mniejsza ekspozycja ustrojowa na aktywny metabolit kłopidogrelu i mniejsza odpowiedź przeciwplatekowa oraz ogólnie większa częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych po przebytym zawale mięśnia sercowego, w porównaniu do pacjentów z prawidłową aktywnością CYP2C19 (patrz punkt 5.2).

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do swojego aktywnego metabolitu częściowo przez CYP2C19, należy oczekiwać, że zastosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu skutkuje zmniejszeniem stężenia aktywnego metabolitu kłopidogrelu oraz osłabieniem skuteczności klinicznej. Jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność CYP2C19 powinno być odradzane (patrz punkt 4.5 – lista inhibitorów CYP2C19, patrz także punkt 5.2).

Chociaż dowody na hamujące działanie inhibitorów pompy protonowej na CYP2C19 są zróżnicowane w obrębie tej grupy leków, badania kliniczne sugerują interakcję kłopidogrelu prawdopodobnie ze wszystkimi lekami tej grupy. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne. Nie udowodniono, że inne leki zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak antagoniści receptora H₂ oraz leki zobojętniające, zaburzają przeciwplatekowe działanie kłopidogrelu.

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

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

Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy
Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lecytyna

Pacjenci z nadwrażliwością na orzeszki arachidowe lub soję nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Pojemnik z tabletkami zawiera środek suszący, którego nie należy połykać.

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 większego nasilenia krwawienia z powodu urazu, zabiegów 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 zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez kłopidogrel. Farmakodynamiczna interakcja między kłopidogrelem i heparyną jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne: bezpieczeństwo jednoczesnego podawania kłopidogrelu, swoistych lub nieswoistych dla fibryny środków trombolitycznych oraz heparyn oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna, jak obserwowana 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).

Inna jednocześnie stosowana terapia:

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do swojego aktywnego metabolitu częściowo przez CYP2C19, należy oczekiwać, że zastosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu skutkuje zmniejszeniem stężenia aktywnego metabolitu kłopidogrelu oraz zmniejszeniem skuteczności klinicznej. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków hamujących CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Do leków hamujących aktywność CYP2C19 należą omeprazol i esomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worikonazol, flukonazol, tyklodypina, cyprofloksacyna, cymetydyna, karbamazepina, okskarbamazepina i chloramfenikol.

Inhibitory pompy protonowej:

Chociaż dowody na hamujące działanie inhibitorów pompy protonowej na CYP2C19 są zróżnicowane w obrębie tej grupy leków, badania kliniczne sugerują interakcję kłopidogrelu prawdopodobnie ze wszystkimi lekami tej grupy. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Nie udowodniono, że inne leki zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak antagoniści receptora H₂ oraz leki zubożniające, zaburzają przeciwplatekcyjne działanie kłopidogrelu.

Przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z kłopidogrelem i innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi w celu zbadania potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych w przypadku jednoczesnego podawania kłopidogrelu z atenololem, nifedypiną lub z obydwooma lekami – atenololem i nifedypiną. Ponadto, na farmakodynamiczną aktywność kłopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu, cymetydyny oraz estrogeny.

Farmakokinetyka digoksyny lub teofiliny nie zmieniała się przy jednoczesnym podawaniu kłopidogrelu. Leki zubożniające 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, takich jak leki moczopędne, leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACE), antagoniści wapnia, leki zmniejszające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (włącznie z insuliną), leki przeciwpadaczkowe i antagoniści GPIIb/IIIa, bez klinicznie znaczących niepożądanych interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

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

Laktacja

Nie wiadomo, czy lek jest wydzielany do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały, że kłopidogrel przenika do mleka. Z powodu ostrożności, nie należy kontynuować karmienia piersią w trakcie 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

Kłopidogrel był oceniany ze względu na bezpieczeństwo stosowania u ponad 42 000 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych, w tym u 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 badaniu CAPRIE kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę był dobrze tolerowany w porównaniu z ASA w dawce 325 mg na dobę, bez względu na wiek, płeć i rasę. Oprócz doświadczeń z badań klinicznych, działania niepożądane zgłaszano spontanicznie.

Krwawienie było najczęstszym działaniem niepożądanym zarówno w badaniach klinicznych jak i po wprowadzeniu leku do obrotu, gdzie było zgłaszane najczęściej w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.

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

W badaniu CURE Częstość występowania 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: 2,1%; >200 mg: 2,4%). Ryzyko krwawienia (zagrożającego życiu, dużego, niewielkiego, innych) zmniejszało się podczas

przebiegu badania: miesiące 0-1 (klopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), miesiące 1-3 (klopidogrel: 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 stwierdzono zwiększenia incydentów dużych krwawień w ciągu 7 dni po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego u pacjentów, u których zaprzestano leczenia wcześniej niż pięć dni przed operacją (4,4% dla klopidogrelu + ASA vs 5,3% dla placebo + ASA). U pacjentów, którzy otrzymywali leczenie w ciągu pięciu przed CABG, 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% w stosunku do 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 fibrinolitycznego lub stosowanej heparyny.

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

Działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie badań klinicznych, jak i pochodzące z doniesień spontanicznych zostały zebrane w poniższej tabeli. Ich częstość została zdefiniowana przy zastosowaniu następującej zasady:

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 ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt Często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Trombocytopenia, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP) (patrz punkt 4.4.), aplastyczna anemia, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka trombocytopenia, granulocytopenia, anemia
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (w niektórych przypadkach)		Zaburzenia smaku

MINISTERSTWO ZDROWIA
 Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa
 ul. Miodowa 15

		zakończone zgonem), ból głowy, parestezje, zawroty głowy.		
Zaburzenia oka		Krwawienie w oku (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe, do siatkówki)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z rany pooperacyjnej, zapalenie naczyń, hipotensja
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa			krwawienie w układzie oddechowym (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok żołądkowo-jelitowy, biegunka, ból brzucha, niestrawność	Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcia z oddawaniem gazów	Krwotok do przestrzeni pozaotrzewnowej	Krwotok żołądkowo-jelitowy lub do przestrzeni pozaotrzewnowej zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (włączając wrzodziejące i limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniaczenie	Wysypka, świąd, krwawienie w skórze (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 do stawu) zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Hematuria		Kłębuszkowe zapalenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu nakłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi		

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie w następstwie podawania kłopidogrelu może prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia i wynikających z tego powikłań w postaci krwawień. W przypadku stwierdzenia 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, a jeden z jego aktywnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit kłopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek, kłopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Aktywny metabolit kłopidogrelu 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 kłopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Kłopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.

Ponieważ aktywny metabolit kłopidogrelu 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 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 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 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 zdarzeń 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 – relative risk reduction) 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4]; $p = 0,045$), co oznacza na każdych 1 000 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 znamienne 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 podwyższoną aktywność enzymów sercowych 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 jednocześnie 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 skojarzony pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn CV, MI, udar lub oporne na leczenie niedokrwienie) wynosiła 1 035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 1 187 (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, poziom 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 2 172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znaczne RRR 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 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 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, $n=1\ 752$) lub placebo ($n=1\ 739$), 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: zamykanie 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 ≥ 60 . roku życia (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 maksymalne stężenie w osoczu niezmienionego kłopidogrelu (około 2,2- 2,5 ng/ml po jednej dawce 75 mg) występuje około 45 minut po podaniu produktu. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, na podstawie wydalania z moczem metabolitów kłopidogrelu.

Dystrybucja

Kłopidogrel i główny (nieaktywny) 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.

Eliminacja

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 podaniu pojedynczej dawki 75 mg kłopidogrelu okres półtrwania leku wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego we krwi metabolitu (nieaktywnego) wynosił 8 godzin od podania pojedynczej dawki.

wielokrotnych.

Farmakogenetyka

Polimorfizm niektórych izoenzymów P450 aktywuje kłopidogrel. CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jaki i metabolitu pośredniego - 2-oksokłopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwpłytkowe 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% u Azjatów. 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

	Częstość (%)		
	Rasa biała (n=1356)	Rasa czarna (n=966)	Chińczycy (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 nasycających i 75 mg w dawce podtrzymującej leczenie. Mniejsza ekspozycja na aktywny metabolit wiąże się z osłabieniem działania hamującego agregację płytek krwi lub z większą resztkową reaktywnością płytek. Do tej pory zmniejszone działanie przeciwpłytkowe kłopidogrelu stwierdzono u słabych i średnich metabolizerów w 21 badaniach z udziałem 4520 osób. Różnica względna działania przeciwpłytkowego 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* (w części badania CLARITY [n=465] i badaniu TRYTON-TIMI 38 [n=1477]) i 5 badaniach kohortowych (łącznie n=6489). W badaniu CLARITY oraz w jednym z badań kohortowych (n=765; Trenk) nie obserwowano różnic w częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w zależności od genotypu. W badaniu TRYTON-TIMI 38 i 3 w kohortowych badaniach (n= 3,516; Collet, Sibbing, Giusti) u pacjentów z zaburzonym metabolizmem (średni lub słabi metabolizerzy) stwierdzono częstsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych (zgonu, zawału mięśnia sercowego i udaru) lub zakrzepicy w stencie w porównaniu do osób z szybkim metabolizmem. W piątym badaniu kohortowym (n=2,208; Simon) częstsze występowanie zdarzeń 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 aktywnego metabolitu kłopidogrelu.

Populacje szczególne

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

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnych dawkach 75 mg kłopidogrelu na dobę u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min), hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było mniejsze (25%) niż obserwowane u zdrowych osób, jakkolwiek 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.

Zaburzenia czynności wątroby

Po powtarzanych dawkach doustnych 75 mg na dobę przez 10 dni u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było porównywalne do reakcji u zdrowych osób. Średni czas krwawienia był również podobny w obu grupach.

Rasa

Rozpowszechnienie alleli CYP2C19 wpływających na średni lub słaby 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 kliniczne leczenia kłopidogrelem u Azjatów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań nieklinicznych u szczurów i pawianów, 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 stwierdzono również u szczurów i pawianów złą tolerancję żołądkową kłopidogrelu (zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

Nie stwierdzono 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 badany w szeregu badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* i nie wykazywał działania genotoksycznego.

Kłopidogrel nie wywierał 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:

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

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium: 1 rok
Blistry Aluminium/Aluminium i pojemniki do tabletek HDPE: 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C
Blistry Aluminium/Aluminium i pojemniki do tabletek: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium lub blistry z Aluminium/Aluminium. Pojemniki do tabletek (HDPE) zamykane wieczkiem (LPDE) z widocznym pierścieniem zabezpieczającym i pochłaniaczem wilgoci (żel krzemionkowy).

Wielkości opakowań:

Blistry: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 tabletek powlekanych.
Pojemniki do tabletek: 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 16556

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

24.02.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.02.2010

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15