

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidix, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze: każda tabletka powlekana zawiera 2,52 mg laktozy jednowodnej i 3 mg oleju roślinnego uwodornionego.

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 wtórna powikłań zakrzepowych w miażdżycy

Kłopidogrel wskazany jest u:

- Dorosłych 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.
- Dorosłych 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.

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.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Klopidogrel stosuje się w pojedynczej dawce 75 mg na dobę.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

- bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): leczenie klopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg. U pacjentów w wieku poniżej 75 lat, u których planowana jest przezskórna interwencja wieńcowa można rozważyć podanie dawki nasycającej wynoszącej 600 mg (patrz punkt 4.4). Leczenie klopidogrelem można 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 jednoznacznie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie klopidogrelu do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny efekt obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1).

- z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: leczenie klopidogrelem 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 leczonych zachowawczo w wieku powyżej 75 lat leczenie klopidogrelem 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 klopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z migotaniem przedsionków

U pacjentów z migotaniem przedsionków, klopidogrel 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).

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**

Klopidogrelu 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 klopidogrel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 2 lub w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienia, takie jak wrzód trawienny lub krwotok wewnątrzczaszkowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienia i zaburzenia hematologiczne

Podczas stosowania kłopidogrelu istnieje ryzyko wystąpienia krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych. Dlatego jeśli w trakcie leczenia wystąpią objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia, należy niezwłocznie wykonać oznaczanie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych oraz u pacjentów stosujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym inhibitory Cox-2, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), silne induktory cytochromu CYP2C19 lub inne produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia, takie jak: pentoksifylina (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe jest tymczasowo niepożądane, leczenie kłopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem. 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 należy go stosować ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

Należy poinformować pacjentów, że tamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj, jeśli przyjmują kłopidogrel (sam lub w skojarzeniu z ASA) i że powinni informować lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu, podając miejsce krwawienia oraz czas trwania.

Nie zaleca się stosowania dawki nasycającej kłopidogrelu wynoszącej 600 mg u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST oraz w wieku ≥ 75 lat ze względu na ryzyko krwawienia w tej populacji.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura* - TTP) po leczeniu kłopidogrelem, czasami krótkim. Charakteryzuje się ona wystąpieniem trombocytopenii i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, skojarzonej albo ze zmianami neurologicznymi, albo z zaburzeniami czynności nerek, lub też z gorączką. TTP może mieć przebieg śmiertelny i konieczne jest natychmiastowe wdrożenie leczenia, w tym plazmaferezy.

*Hemofilia nabyta (ang. *acquired haemophilia* – AH)*

Zgłaszano przypadki nabytej hemofilii po leczeniu kłopidogrelem. W przypadku potwierdzenia izolowanego przedłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, ang. *activated partial thromboplastin time*) z krwawieniem lub bez krwawienia, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hemofilii nabytej. Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem hemofilii nabytej powinni być poddani specjalistycznej opiece lekarskiej, a leczenie kłopidogrelem należy przerwać.

Świeży udar niedokrwienny

Ze względu na brak danych, stosowanie kłopidogrelu nie jest zalecane podczas pierwszych 7 dni po ostrym udarze niedokrwiennym.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetyka: u pacjentów ze słabym metabolizmem przez CYP2C19, klopidoogrel podawany w zalecanych dawkach tworzy mniej czynnego metabolitu klopidoogrelu i wywiera słabsze działanie na czynność płytek. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

Ponieważ klopidoogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidoogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19, patrz punkt 4.5, patrz także punkt 5.2).

Stosowanie produktów leczniczych, które indukują aktywność CYP2C19 może spowodować zwiększenie stężenia czynnego metabolitu klopidoogrelu, co może nasilić ryzyko krwawień. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP2C19 (patrz punkt 4.5).

Substraty CYP2C8

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie klopidoogrelem i produktami leczniczymi będącymi substratami CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

Reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

Należy zebrać wywiad w kierunku występowania nadwrażliwości na inne tienopirydyny (takie jak tyklopidyna, prasugrel), gdyż zgłaszano występowanie alergicznych reakcji krzyżowych wśród tienopirydyn (patrz punkt 4.8). Tienopirydyny mogą powodować łagodne do ciężkich reakcje alergiczne, takie jak: wysypka, obrzęk naczynioruchowy lub hematologiczne reakcje krzyżowe, takie jak: trombocytopenia lub neutropenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna i (lub) reakcja hematologiczna na jedną z tienopirydyn mogą mieć podwyższone ryzyko wystąpienia takich samych lub innych reakcji na pozostałe tienopirydyny. Zaleca się monitorowanie objawów przedmiotowych nadwrażliwości u pacjentów ze stwierdzoną alergią na tienopirydyny.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu klopidoogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania klopidoogrelu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Substancje pomocnicze

Clopidix zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Clopidix zawiera olej sojowy uwodorniony. Oczyszczony olej może zawierać białko orzeszków ziemnych. Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia

Ryzyko krwawienia zwiększa się z powodu potencjalnego efektu addycyjnego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych związanych z ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie klopidoogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie klopidoogrelu w dawce 75 mg na dobę nie wpłynęło na farmakokinetykę S-warfaryny ani na wartość

Międzynarodowego Znormalizowanego Wskaźnika Protrombinowego (ang. INR - *International Normalised Ratio*) u pacjentów leczonych długotrwale warfaryną, jednoczesne 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, 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 prowadzić może do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie obu leków należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak kłopidogrel i ASA były podawane razem przez okres do jednego roku (patrz punkt 5.1).

Heparyna

W badaniu klinicznym, przeprowadzonym u zdrowych osób, stosowanie kłopidogrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepliwość. 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 ostrożności (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne

Bezpieczeństwo jednoczesnego podawania kłopidogrelu, leków trombolitycznych swoistych lub nieswoistych dla fibryny oraz heparyn oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna, jak obserwowana przy jednoczesnym podawaniu leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

W badaniu klinicznym, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podanie 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. Dlatego należy zachować ostrożność stosując NLPZ, w tym inhibitory COX-2 i kłopidogrel (patrz punkt 4.4).

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI)

Ponieważ SSRI wpływają na aktywację płytek krwi i zwiększają ryzyko krwawienia, należy zachować ostrożność stosując jednocześnie SSRI i kłopidogrel.

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia

Induktory CYP2C19

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających aktywność tego enzymu, może zwiększać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu.

Ryfampicyna silnie indukuje CYP2C19, powodując równoczesne zwiększenie stężenia czynnego metabolitu kłopidogrelu oraz zahamowanie agregacji płytek, co może w sposób szczególny nasilić ryzyko krwawień. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP2C19

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym

CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Do produktów leczniczych, które są silnymi bądź umiarkowanymi inhibitorami CYP2C19 zaliczane są na przykład: omeprazol i ezomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, karbamazepina i efawirenz.

Inhibitory pompy protonowej (ang. PPI – Proton Pump Inhibitors)

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 (PK) lub farmakodynamicznych (PD) 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 kłopidogrelu. Stężenie czynnego metabolitu w osoczu podczas równoczesnego stosowania pantoprazolu w dawce 80 mg raz na dobę w przypadku dawki nasycającej i dawki podtrzymującej kłopidogrelu 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 kłopidogrelu i pantoprazolu.

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

Wzmocniona terapia przeciwretrowirusowa (ART)

Pacjenci z HIV leczeni wzmocnionymi terapiami przeciwretrowirusowymi (ART- ang. *antiretroviral therapy*) są w grupie wysokiego ryzyka zdarzeń naczyniowych.

U pacjentów zakażonych HIV, leczonych rytonawirem lub kobicystatem – wzmocnione terapie przeciwretrowirusowe (ART), obserwowano znaczne zmniejszenie hamowania aktywności płytek krwi. Chociaż znaczenie kliniczne tych wyników jest niepewne, zgłaszano spontaniczne przypadki pacjentów zakażonych wirusem HIV, leczonych terapią przeciwretrowirusową (ART) wzmocnioną rytonawirem, którzy doświadczyli zdarzeń ponownego zamknięcia naczynia krwionośnego po jego udrożnieniu lub doznali zdarzeń zakrzepowych w ramach schematu leczenia dawką nasycającą kłopidogrelu. Średnie hamowanie aktywności płytek krwi może być zmniejszone przy jednoczesnym stosowaniu kłopidogrelu i rytonawiru. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania kłopidogrelu u pacjentów z HIV leczonych wzmocnionymi terapiami przeciwretrowirusowymi (ART).

Inne produkty lecznicze

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 oboma tymi lekami jednocześnie. Ponadto na farmakodynamiczną aktywność kłopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu lub estrogenu.

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

Dane z badania CAPRIE wskazują, że fenytoina i tolbutamid, które są metabolizowane przez CYP2C9 mogą być bezpiecznie podawane jednocześnie z kłopidogrelem.

Produkty lecznicze będące substratami CYP2C8

Wykazano, że kłopidogrel zwiększa narażenie na repaglinid u zdrowych ochotników. W badaniach *in vitro* wykazano, że wzrost narażenia na repaglinid związany jest z hamowaniem CYP2C8 przez glukuronidowy metabolit kłopidogrelu. Ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (np. repaglinid, paklitaksel) (patrz punkt 4.4).

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

Podobnie jak w przypadku innych doustnych inhibitorów P2Y₁₂, jednoczesne podawanie agonistów opioidów może potencjalnie opóźniać i zmniejszać wchłanianie kłopidogrelu, prawdopodobnie z powodu spowolnionego opróżniania żołądka. Znaczenie kliniczne tych badań nie jest znane. Należy rozważyć użycie pozajelitowego leku przeciwpłytkowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, wymagających jednoczesnego podawania morfiny lub innych agonistów opioidowych.

Rozuwastatyna

Wykazano, że kłopidogrel zwiększa narażenie na rozuwastatynę u pacjentów 2-krotnie (AUC) i 1,3-krotnie (C_{max}) po podaniu dawki 300 mg kłopidogrelu oraz 1,4-krotnie (AUC) bez wpływu na C_{max} po wielokrotnym podaniu dawki 75 mg kłopidogrelu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących stosowania kłopidogrelu w okresie ciąży, nie zaleca się stosowania kłopidogrelu podczas ciąży.

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kłopidogrel przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że kłopidogrel przenika do mleka. W celu zachowania ostrożności zaleca się przerwanie karmienia piersią podczas leczenia kłopidogrelem.

Płodność

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano żadnego wpływu kłopidogrelu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Klopidogrel był oceniany pod kątem bezpieczeństwa u ponad 44 000 pacjentów, którzy brali udział w badaniach klinicznych, w tym ponad 12 000 pacjentów leczonych 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 klopidogrelu do obrotu, 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 dla 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 (ASA) 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%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP – Thrombotic thrombocytopenic)

				purpura) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia serca				Zespół Kounisa (alergiczna dławica piersiowa związana ze skurczem naczyń wieńcowych/ alergiczny zawał mięśnia sercowego) związany z reakcją alergiczną na kłopidogrel*
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)*, autoimmunologiczny zespół insulinowy, który może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, szczególnie u pacjentów z podtypem HLA DRA4 (występującym częściej w populacji japońskiej)*
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stany splątania
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego		Zaburzenia smaku, utrata smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	

Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem gazów	Krwotok pozaotrzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniak	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang AGEP - acute generalized exanthematous pustulosis) obrzęk naczynioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia odstawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby płytek		

* Informacje odnoszące się do kłopidogrelu z częstością występowania „nieznana”

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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

Mechanizm działania

Klopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit klopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek klopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Czynny 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 w ustroju. Klopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony 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 produkty lecznicze, nie u wszystkich pacjentów dochodzi do oczekiwanego zahamowania agregacji płytek krwi.

Działanie farmakodynamiczne

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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność klopidogrelu były oceniane w 7 badaniach przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 100 000 pacjentów: badanie CAPRIE porównujące klopidogrel z ASA, i badania CURE, CLARITY, COMMIT, CHNCE, POINT i ACTIV-A porównujące klopidogrel 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 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 [analiza ITT (ang.)], zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej klopidogrel i 1020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR - *Relative Risk Reduction*) 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4]; p = 0,045), co oznacza na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata, ochronę do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała 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 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 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=6259) lub do placebo (N=6303), 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 jednocześnie 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 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 wskazywały na znamienne RRR o 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo, w odniesieniu do równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu. Stwierdzono także znamienne zmniejszenie ryzyka względnego, o 23,9%, w odniesieniu do drugiego równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto, profil bezpieczeństwa 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 3491 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, pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów ≥ 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.

Deeskalacja leczenia inhibitorami receptora P2Y₁₂ w ostrym zespole wieńcowym

W dwóch randomizowanych badaniach sponsorowanych przez badaczy (ISS) – TOPIC i TROPICAL-ACS – na podstawie danych z tych badań klinicznych, oceniano zmianę z silniejszego inhibitora receptora P2Y₁₂ na kłopidogrel w skojarzeniu z aspiryną, po ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (ang. *Acute Coronary Syndrome*, ACS).

W kluczowych badaniach klinicznych nad silniejszymi inhibitorami receptora P2Y₁₂, kliniczne korzyści tikagreloru i prasugrelu są związane ze znacznym zmniejszeniem nawracających incydentów niedokrwiennych (w tym ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie, zawału mięśnia sercowego, pilnej rewaskularyzacji). Chociaż korzystne działanie związane z incydentami niedokrwiennymi było stałe przez cały pierwszy rok, większe zmniejszenie występowania nawrotu incydentu niedokrwiennego po ACS obserwowano w pierwszych dniach po rozpoczęciu leczenia. Z kolei analizy *post-hoc* wykazały statystycznie istotny wzrost ryzyka krwawienia związanego z przyjmowaniem silniejszych inhibitorów receptora P2Y₁₂, występującego głównie w fazie podtrzymującej, po pierwszym miesiącu stosowania po wystąpieniu ACS. Badania TOPIC i TROPICAL-ACS zostały zaprojektowane, aby zbadać, jak ograniczyć przypadki krwawienia przy zachowaniu skuteczności.

TOPIC (ang. *Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Randomizowane badanie otwarte obejmowało pacjentów po ostrym zespole wieńcowym wymagających przeszłorocznej interwencji wieńcowej (PCI). Pacjenci przyjmujący aspirynę i silniejszy inhibitor receptora P2Y₁₂, u których nie wystąpiły działania niepożądane w ciągu miesiąca zostali przydzieleni do przejścia na ustaloną dawkę aspiryny z kłopidogrelem (deeskalacja podwójnego leczenia przeciwplateletowego – DAPT, ang. *dual antiplatelet therapy*) lub kontynuowali dotychczasowy schemat dawkowania leków (niezmienione DAPT).

Łącznie 645 z 646 pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub niestabilną dławicą piersiową zostało poddanych analizie (deeskalacja DAPT (n=322); niezmienione DAPT (n=323)). 316 pacjentów (98,1%) w grupie stosującej deeskalację DAPT i 318 pacjentów (98,5%) w grupie stosującej niezmienione DAPT zostało objętych rocznym okresem obserwacji. Mediana okresu obserwacji dla obydwu grup wynosiła 359 dni. Charakterystyki badanych kohort były podobne w obydwu grupach.

U 43 pacjentów (13,4%) znajdujących się w grupie stosującej deeskalację DAPT i u 85 pacjentów (26,3%) w grupie stosującej niezmienione DAPT (p<0,01) wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy, który obejmował zgon z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru, pilnej rewaskularyzacji i wystąpienia w ciągu roku po ACS krwawienia stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC (Akademickie Konsorcjum Badawcze ds. krwawienia; ang. *Bleeding Academic Research Consortium*). Ta statystycznie istotna różnica wynikała głównie z mniejszej liczby przypadków krwawienia, przy czym nie stwierdzono różnic w punktach końcowych dotyczących niedokrwienia (p=0,36), natomiast krwawienie stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC występowało rzadziej w grupie stosującej deeskalację DAPT (4,0%), w porównaniu z 14,9% w grupie niezmienionego DAPT (p<0,01). Przypadki krwawienia zdefiniowane jako krwawienia wszystkich stopni według kryteriów BARC wystąpiły u 30 pacjentów (9,3%) w grupie stosującej deeskalację DAPT i u 76 pacjentów (23,5%) w grupie niezmienionego DAPT (p<0,01).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Randomizowane badanie otwarte obejmowało 2610 pacjentów z obecnymi biomarkerami ostrych zespołów wieńcowych po przeprowadzonej skutecznej PCI. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 14 dni prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę (n=1306) lub do grupy otrzymującej prasugrel przez 7 dni w dawce 5 lub 10 mg na dobę, a następnie zastosowano deeskalację leczenia podając od 8 do 14 dnia kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę (n=1304) w skojarzeniu z ASA (<100 mg na dobę). W 14 dniu przeprowadzono badanie czynności płytek krwi (PFT). Pacjenci przyjmujący tylko prasugrel, kontynuowali jego przyjmowanie przez 11,5 miesiąca.

Pacjenci, u których zastosowano deeskalację terapii zostali poddani badaniu oceniającym wysoką reaktywność płytek (high platelet reactivity testing; HPR). Jeśli HPR wynosiło ≥ 46 jednostek, pacjentom podawano ponownie prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę przez 11,5 miesiąca; jeśli HPR wynosiło < 46 jednostek pacjenci kontynuowali przyjmowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę przez 11,5 miesiąca. W związku z tym, w grupie z przeprowadzoną deeskalacją leczenia znajdowali się pacjenci przyjmujący albo prasugrel (40%) albo kłopidogrel (60%). Wszyscy pacjenci kontynuowali przyjmowanie aspiryny i byli obserwowani przez okres jednego roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (łączna częstość występowania zgonu z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru i wystąpienia krwawienia stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC w ciągu 12 miesięcy) został osiągnięty potwierdzając równoważność leczenia. U 95 pacjentów (7%) w grupie, w której przeprowadzono deeskalację terapii i u 118 pacjentów (9%) w grupie kontrolnej (p równoważności = 0,0004) wystąpił punkt końcowy. Przeprowadzona deeskalacja leczenia nie skutkowała zwiększonym całkowitym ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwienych (2,5% w grupie z deeskalacją leczenia, w porównaniu z 3,2% w grupie kontrolnej; p równoważności = 0,0115), ani kluczowym drugorzędowym punktem końcowym obejmującym krwawienie stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC (5% w grupie z deeskalacją leczenia, w porównaniu z 6% w grupie kontrolnej; $p=0,23$). Skumulowana częstość występowania wszystkich przypadków krwawienia (stopnia od 1 do 5 według kryteriów BARC) wynosiła 9% (114 przypadków) w grupie z deeskalacją leczenia, w porównaniu z 11% (137 przypadków) w grupie kontrolnej ($p=0,14$).

Podwójne leczenie przeciwplatetowe (ang. DAPT, Dual Antiplatelet Therapy) w ostrym, niewielkim IS lub umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA.

DAPT ze skojarzonym kłopidogrelem z ASA jako leczenie zapobiegające udarowi mózgu u pacjentów po ostrym, niewielkim IS lub umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA zostało ocenione w dwóch randomizowanych badaniach sponsorowanych przez badaczy (ang. ISS - investigator-sponsored studies) - CHANCE i POINT - z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

To randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne objęło 5170 chińskich pacjentów z ostrym TIA (wynik ABCD2 ≥ 4) lub ostrym, niewielkim udarem mózgu (NIHSS ≤ 3). Pacjenci w obu grupach otrzymali ASA w fazie otwartej badania w 1. dniu (w dawce od 75 do 300 mg, według zaleceń lekarza prowadzącego). Pacjenci losowo przydzieleni do grupy kłopidogrel-ASA otrzymali dawkę nasycającą 300 mg kłopidogrelu w 1. dniu, a następnie dawkę 75 mg kłopidogrelu na dobę w dniach od 2. do 90. oraz ASA w dawce 75 mg na dobę w dniach od 2. do 21. Pacjenci losowo przypisani do grupy ASA otrzymywali kłopidogrel w wersji placebo w dniach 1 do 90 i ASA w dawce 75 mg na dobę w dniach 2 do 90.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był każdy nowy incydent udaru (niedokrwienno i krwotoczny) w ciągu pierwszych 90 dni po ostrym, niewielkim IS lub TIA wysokiego ryzyka. Wystąpiło to u 212 chorych (8,2%) w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 303 pacjentami (11,7%) w grupie ASA (wskaźnik zagrożenia [ang. HR - hazard ratio], 0,68; 95% przedział ufności [ang. CI - confidence interval], 0,57 do 0,81; $P<0,001$). IS wystąpił u 204 pacjentów (7,9%) w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 295 (11,4%) w grupie ASA (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 do 0,81; $P<0,001$). Udar krwotoczny wystąpił u 8 pacjentów w każdej z dwóch badanych grup (0,3% każdej z nich). Umiarkowany lub silny krwotok wystąpił u siedmiu pacjentów (0,3%) w grupie kłopidogrelu-ASA i u ośmiu (0,3%) w grupie ASA ($P = 0,73$). Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzenia krwawiącego wynosiła 2,3% w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 1,6% w grupie ASA (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 do 2,10; $P = 0,09$).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

To randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne obejmowało 4881 międzynarodowych pacjentów z ostrym TIA (wynik ABCD2 ≥ 4) lub z niewielkim udarem (NIHSS ≤ 3). Wszyscy pacjenci w obu grupach w otwartej fazie badania otrzymali ASA w

dniach od 1 do 90 (50-325 mg według zaleceń lekarza prowadzącego). Pacjenci losowo przypisani do grupy kłopidogrelu otrzymali dawkę nasycającą 600 mg kłopidogrelu w 1. dniu, a następnie 75 mg kłopidogrelu dziennie w dniach od 2. do 90. Pacjenci losowo przypisani do grupy placebo otrzymywali kłopidogrel placebo w dniach od 1. do 90.

Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności stanowił połączenie poważnych incydentów niedokrwiennych (IS, MI lub zgon z powodu niedokrwienego zdarzenia naczyniowego) w 90. dniu. Wystąpiło to u 121 pacjentów (5,0%) otrzymujących kłopidogrel i ASA w porównaniu do 160 pacjentów (6,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 do 0,95; P = 0,02). Wtórny wynik IS wystąpił u 112 pacjentów (4,6%) otrzymujących kłopidogrel i ASA w porównaniu do 155 pacjentów (6,3%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 do 0,92; P = 0,01). Pierwszorzędowy wynik bezpieczeństwa w przypadku poważnego krwotoku wystąpił u 23 z 2432 pacjentów (0,9%) otrzymujących kłopidogrel i ASA oraz u 10 z 2449 pacjentów (0,4%) otrzymujących tylko ASA (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 do 4,87; P = 0,02). Niewielki krwotok wystąpił u 40 pacjentów (1,6%) otrzymujących kłopidogrel i ASA oraz u 13 (0,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 do 5,83; P < 0,001).

CHANCE i POINT Analiza przebiegu w czasie

Nie odnotowano korzyści w zakresie skuteczności kontynuowania DAPT przez ponad 21 dni. W celu przeanalizowania wpływu krótkotrwałego przebiegu DAPT dokonano rozkładu w czasie poważnych incydentów niedokrwienia i poważnych krwotoków według przydzielonego leczenia.

Tabela 1 - Rozkład w czasie poważnych incydentów niedokrwiennych i poważnych krwotoków według przepisane go leczenia w badaniach CHANCE i POINT

Wyniki w badaniach CHANCE i POINT	Liczba przypadków				
	Stosowane leczenie	Łącznie	1. tydzień	2. Tydzień	3. tydzień
Poważne incydenty niedokrwienne	ASA (n=5,035)	458	330	36	21
	CLP+ASA (n=5,016)	328	217	30	14
	Różnica	130	113	6	7
Poważne krwotoki	ASA (n=5,035)	18	4	2	1
	CLP+ASA (n=5,016)	30	10	4	2
	Różnica	-12	-6	-2	-1

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 K (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=7554) prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną placebo porównywano skojarzone podanie kwasu acetylosalicylowego z kłopidogrelem 75 mg/dobę (N=3772) i placebo (N=3782). 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 lat lub wiek 55-74 lat u osoby z cukrzycą leczoną

farmakologicznie, udokumentowanym przebytym 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 miażdżyca 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 x 10⁹/l); konieczność stosowania kłopidogrelu albo doustnych leków przeciwzakrzepowych (ang. OAC- *Oral Anticoagulants*); lub nietolerancja którejkolwiek substancji czynnej.

Spośród 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 przeciwaritmiczne, leki beta-adrenolityczne, inhibitory ACE i statyny wynosił odpowiednio 23,0%, 52,1%, 54,6% i 25,4%.

Liczba pacjentów, u których stwierdzono pierwszorzędowy 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 μM 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 pierwszorzędnego 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 (nieczynnego) 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 w osoczu 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 (nieczynny) 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 kłopidogrelu 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. Czynny metabolit jest tworzony głównie przez CYP2C19, przy udziale kilku innych izoenzymów, takich jak: CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Czynny 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 wydalone w moczu i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinny okres po podaniu. Po podaniu pojedynczej dawki 75 mg kłopidogrelu okres półtrwania kłopidogrelu wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego metabolitu (nieczynnego) wynosił 8 godzin po pojedynczym i wielokrotnym podawaniu.

Farmakogenetyka

CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jak i metabolitu pośredniego 2-oksokłopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatekowe działanie czynnego metabolitu kłopidogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi, różnią się w zależności od genotypu CYP2C19.

Allel CYP2C19*1 odpowiada w pełni funkcjonującemu metabolizmowi, natomiast allele: CYP2C19*2 i CYP2C19*3 są nieczynne. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 odpowiadają za większość przypadków słabego metabolizmu u osób rasy białej 85% i 99% osób rasy żółtej. Inne allele związane z całkowitym lub częściowo zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i obejmują CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z wyżej wymienionych nieczynnych alleli. Opublikowane dane dotyczące częstości występowania osób ze

słabym metabolizmem CYP2C19 wskazują na około 2% w rasie białej, 4% w rasie czarnej i 14% w rasie żółtej. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

W badaniu przeprowadzonym metodą grup naprzemiennych, obejmującym 40 zdrowych ochotników, po 10 z każdej z czterech grup typu metabolizmu CYP2C19 (bardzo szybki, intensywny, pośredni i słaby), oceniano farmakokinetykę i działanie przeciwplatekowe przy użyciu schematu 300 mg a następnie 75 mg/dobę oraz 600 mg a następnie 150 mg/dobę, każdy podawany w sumie przez 5 dni (stan równowagi). Nie stwierdzono istotnych różnic w ekspozycji na czynny metabolit i średniego hamowania agregacji płytek (ang. IPA, *Inhibition Of Platelet Aggregation*) pomiędzy osobami z bardzo szybkim, intensywnym i średnim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 63 – 71% w porównaniu z osobami z intensywnym metabolizmem. Podczas stosowania schematu 300 mg/75 mg działanie przeciwplatekowe było osłabione u osób ze słabym metabolizmem ze średnią IPA (5 μ M ADP) wynoszącą 24% (24 godziny) i 37% (Dzień 5) w porównaniu do IPA 39% (24 godziny) i 58% (Dzień 5) u osób z intensywnym metabolizmem, oraz 37% (24 godziny) i 60% (Dzień 5) u osób ze średnim metabolizmem. Podczas podawania osobom ze słabym metabolizmem schematu 600 mg/150 mg ekspozycja na czynny metabolit była większa, niż przy schemacie 300 mg/75 mg. Dodatkowo IPA wynosiła 32% (24 godziny) i 61% (Dzień 5), czyli więcej, niż u osób ze słabym metabolizmem przyjmujących schemat 300 mg/75 mg i podobnie do innych grup metabolizmu CYP2C19 przyjmujących schemat 300 mg/75 mg. W badaniach klinicznych działania leczenia nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

Podobne do powyższych wyniki otrzymano w wyniku meta-analizy obejmującej 6 badań i 335 pacjentów leczonych kłopidogrelem w stanie równowagi, która wykazała, że ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 28% u pacjentów ze średnim metabolizmem i o 72% u pacjentów ze słabym metabolizmem, natomiast hamowanie agregacji płytek (5 μ M ADP) było zmniejszone z różnicą w IPA wynoszącą, odpowiednio 5,9% i 21,4%, w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne wyniki leczenia kłopidogrelem nie był oceniany w prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Przeprowadzono jednak liczne analizy retrospektywne w celu oceny tego wpływu u pacjentów leczonych kłopidogrelem, dla których znane były wyniki genotypowania: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) oraz ACTIVE-A (n=601), jak również liczne opublikowane badania kohortowe.

W badaniu TRITON-TIMI 38 oraz w trzech z badań kohortowych (Collet, Sibbing i Giusti) w połączonej grupie pacjentów ze średnim i słabym metabolizmem stwierdzono większy wskaźnik zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał mięśnia sercowego i udar) lub zakrzepicy w stencie, w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

W badaniu CHARISMA oraz w jednym z badań kohortowych (Simon) zwiększony wskaźnik zdarzeń zaobserwowano tylko u pacjentów ze słabym metabolizmem w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

W badaniu CURE, CLARITY, ACTIVE-A oraz w jednym z badań kohortowych (Trenk) nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zdarzeń względem statusu metabolizmu.

Żadna z tych analiz nie była odpowiednia, aby wykazać różnice w wynikach leczenia u pacjentów ze słabym metabolizmem.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenie czynności nerek

Po powtarzalnych 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.

Zaburzenie czynności wątroby

Po wielokrotnych 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 przedłużenia 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 po leczeniu 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 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 zgłaszano również u szczurów i pawianów złą żołądkową tolerancję kłopidogrelu (zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

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

Otoczka (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 OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

W opakowaniu znajduje się 28 tabletek.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.

ul. Ostrzykowińska 14 A

05-170 Zakroczym

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11674

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 października 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.09.2023 r.