

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plavix 75 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg laktozy i 3,3 mg, oleju rycynowego uwodornionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym «75» po jednej stronie i «1171» po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka powikłań zakrzepowych w miażdżycy

Klopidogrel wskazany jest u:

- Dorosłych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwiennym (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, klopidogrel 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 osoby w podeszłym wieku

Klopidogrel należy podawać 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 i następnie kontynuować dawką 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym (ASA) 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się żeby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny 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 powyżej 75. roku życia 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, 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).

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Sposób podawania

Do podawania doustnego

Produkt może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 2 lub w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienie, takie jak wrzód trawienny lub krwotok wewnątrzczaszkowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienia i zaburzenia hematologiczne

Z powodu ryzyka krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, kiedy tylko objawy kliniczne

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

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe jest tymczasowo niepożądane, leczenie kłopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy stomatologów o przyjmowaniu kłopidogrelu przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego produktu leczniczego. Kłopidogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

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 niecodziennym krwawieniu (miejsce oraz czas trwania).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

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

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 powinno być przerwane.

Świeży udar niedokrwienny

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

Cytochrom P 450 2C19 (CYP2C19)

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

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 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19 patrz punkt 4.4, patrz także punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu kłopidogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone.

Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania kłopidogrelu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Substancje pomocnicze

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

Produkt leczniczy zawiera olej rycynowy uwodorniony, który może powodować niestrawność i biegunkę

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/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 podawania 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 może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie 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 krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez kłopidogrel. Farmakodynamiczna interakcja między kłopidogrelem i heparyną jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne: bezpieczeństwo jednoczesnego podawania kłopidogrelu, leków trombolitycznych swoistych lub nieswoistych dla fibryny oraz heparyn oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna, 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 podawanie kłopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Jednak z powodu braku badań interakcji z innymi NLPZ nie jest obecnie jasne, czy istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Zatem jednoczesne stosowanie NLPZ, w tym inhibitorów Cox-2, i kłopidogrelu wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do 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 leków hamujących działanie CYP2C19 zaliczane są: omeprazol i ezomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, cyprofloksacyna, cymetydyna, karbamazepina, okskarbazepina i chloramfenikol.

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 receptory H₂ (poza cymetydyną, która jest inhibitorem CYP2C19), lub leki zobojętniające sok żołądkowy wpływały na przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

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 lekami atenololem i nifedypiną. 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.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ kliniczne dane na temat ekspozycji na kłopidogrel podczas ciąży nie są dostępne, z powodu ostrożności lepiej jest nie stosować kłopidogrelu podczas ciąży.

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

Laktacja

Nie wiadomo, czy kłopidogrel przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że kłopidogrel przenika do mleka. Z powodu ostrożności nie należy kontynuować karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Plavix.

Płodność

W badaniach 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Kłopidogrel był oceniany pod kątem bezpieczeństwa u więcej niż 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 kłopidogrel 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 and 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, jaki i po wprowadzeniu do lecznictwa, gdzie było przeważnie zgłaszane podczas pierwszego miesiąca leczenia.

W CAPRIE₂ u pacjentów leczonych albo kłopidogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3%. Częstość występowania ciężkich przypadków była podobna dla kłopidogrelu i ASA.

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia częstości poważnych krwawień po stosowaniu kłopidogrelu plus 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 kłopidogrelu plus ASA wobec 6,3% w grupie placebo plus ASA.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niepożądane reakcje, które wystąpiły albo podczas badań klinicznych albo były spontanicznie zgłaszane są przedstawione w tabeli poniżej. Ich częstość jest zdefiniowana stosując następujące konwencje: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (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 – <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)*
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospójwkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
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), obrzęk naczynioruchowy, wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi,

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbędnie często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilów, 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

ul. Żąbkowska 41

PL-03 736 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie w następstwie podawania kłopidogrelu może prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia i wynikających z tego powikłań w postaci krwawień. W przypadku zaobserwowania krwawień należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Nie znaleziono antidotum dla farmakologicznego działania kłopidogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działania kłopidogrelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny,
Kod ATC: B01AC-04.

Mechanizm działania

Kłopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit kłopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek kłopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Czynny 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 niedowracalny 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 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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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 5 badaniach przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 88 000 pacjentów: badanie CAPRIE, porównujące klopidogrel z ASA, i badania CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-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 1 020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR – *Relative Risk Reduction*) 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4]; $p = 0,045$), co oznacza na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata, ochronę do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała żadnych 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, klopidogrel 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 klopidogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza niż to obserwowano u pacjentów ≤ 75 lat.

Ponieważ badanie CAPRIE nie posiadało mocy do oceny skuteczności w indywidualnych podgrupach, dlatego nie jest jasne, czy różnice we względnym zmniejszeniu ryzyka pomiędzy różnymi stanami są rzeczywiste, czy są wynikiem przypadku.

Ostry zespół wieńcowy

Badanie CURE obejmowało 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q) i prezentujących w ciągu 24 godzin początek ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowym niedokrwieniem albo podwyższone enzymy sercowe lub troponinę I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę normy. Pacjentów randomizowano do kłopidogrelu (300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg/dobę, N=6 259) lub do placebo (N=6 303), obydwa podawane w skojarzeniu z ASA (75 – 325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Pacjenci byli leczeni do jednego roku. W CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało jednoczesne leczenie antagonistami receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano u więcej niż 90% pacjentów i jednoczesne stosowanie heparyn nie wpływało znacząco na częstotliwość krwawienia, porównując kłopidogrel i placebo.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang.CV- *Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego (ang.MI – *Myocardial Infarction*) lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie leczonej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 20% (95% CI: 10% do 28%; p=0,0009) (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 3 491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, n=1752) lub placebo (n=1739), w skojarzeniu z ASA (150 do 325 mg jako dawka nasycająca, a następnie 75 do 162 mg na dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło łączne wystąpienie: zamknięcie tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala lub zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego przed angiografią naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów \geq 65 roku życia. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% leki beta-adrenolityczne, 54,7% inhibitory ACE a 63% statyny.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania osiągnęło 15 % 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 \geq 60 lat (26% \geq 70 lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Kłopidogrel w znaczący sposób zmniejszał względne ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 7% ($p=0,029$) oraz łącznie względne ryzyko ponownego zawału, udaru mózgu i zgonu o 9% ($p=0,002$), co stanowi bezwzględne zmniejszenie odpowiednio o 0,5% i 0,9%. Korzyści te występowały bez względu na wiek, płeć oraz stosowanie lub nie, leków fibrynolitycznych i były obserwowane już w ciągu 24 godzin.

Migotanie przedsionków

ACTIVE-W i ACTIVE-A, będące odrębnymi badaniami w ramach programu klinicznego ACTIVE, obejmowały pacjentów z migotaniem przedsionków z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych. W oparciu o kryteria włączające, do badania ACTIVE-W lekarze rekrutowali pacjentów będących kandydatami do stosowania antagonistów witaminy (np. warfaryna).

W badaniu ACTIVE-A uczestniczyli pacjenci, u których stosowanie antagonistów witaminy K nie było możliwe, albo którzy nie wyrazili zgody na ich podawanie.

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

W ramach wielośrodkowego badania ACTIVE-A (N=7 554) prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną placebo porównywano skojarzone podanie kwasu acetylosalicylowego z kłopidogrelem 75 mg/dobę (N=3 772) i placebo (N=3 782). Zalecana dawka kwasu acetylosalicylowego wynosiła 75 do 100 mg/dobę. Leczenie kontynuowano przez okres do 5 lat.

W ramach programu ACTIVE do grup badawczych losowo przydzielano pacjentów, u których stwierdzono udokumentowane migotanie przedsionków w postaci ciągłego migotania, albo przynajmniej 2 epizodów napadowego migotania na przestrzeni ostatnich 6 miesięcy, oraz co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 75 lat lub wiek 55-74 lat u osoby z cukrzycą leczoną farmakologicznie, udokumentowanym przebyłym zawałem mięśnia sercowego, bądź chorobą wieńcową; farmakoterapia nadciśnienia tętniczego; przebyty udar, napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), lub zator naczyń innych niż w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; niedoczynność lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory $< 45\%$; oraz udokumentowana miażdżycza naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika CHADS₂ wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

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

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 produkt Plavix 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 (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/dobę). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem pierwszorzędowego równorzędnego punktu końcowego (zgonu, zakrzepicy, zespolenia lub interwencji kardiologicznej) przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu uznanym za mające charakter zakrzepowy (89 [19,1%] w grupie kłopidogrelu i 90 [20,5%] w grupie placebo) (patrz punkt 4.2). Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym w grupach zarówno kłopidogrelu, jak i placebo, było krwawienie; nie stwierdzono jednak istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości krwawień. W długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa w fazie przedłużenia tego badania 26 pacjentów z zespoleniem ciągle istniejącym w chwili ukończenia jednego roku życia otrzymywało kłopidogrel przez 18 miesięcy życia. W trakcie tej długotrwałej obserwacji nie stwierdzono jakichkolwiek nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

Przeprowadzono badania CLARINET i PICOLO 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 maksymalne stężenie w osoczu niezmienionego kłopidogrelu (około 2,2 – 2,5 ng/ml po jednej dawce 75 mg leku) występuje około 45 minut po podaniu produktu. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, 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.

Biotransformacja

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. Proces ten *in vitro* regulowany jest przez izoenzymy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. 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 wydalane w moczu i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinnym okresie 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-oksoklopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatekowe działanie czynnego metabolitu klopidogrelu, 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, and *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 klopidogrelem 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 klopidogrelem nie był oceniany w prospektywnych randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Przeprowadzono jednak liczne analizy retrospektywne w celu oceny tego wpływu u pacjentów leczonych klopidogrelem, 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 badaniach 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.

Populacje szczególne

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

Zaburzenia czynności nerek

Po powtarzanych dawkach 75 mg klopidogrelu 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 klopidogrelu na dobę. Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Po wielokrotnych doustnych dawkach 75 mg na dobę przez 10 dni u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności niewydolnością 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 klopidogrelem u populacji żółtej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana, najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one po dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę i były konsekwencją oddziaływania na wątrobowe enzymy metabolizujące. Nie obserwowano wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące u ludzi otrzymujących klopidogrel w dawce terapeutycznej.

Po bardzo dużych dawkach odnotowano również u szczura i pawiana złą żołądkową tolerancję klopidogrelu (zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

Nie było dowodów na działanie rakotwórcze, gdy podawano klopidogrel 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).

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

Klopidogrel nie miał wpływu na płodność u samców i samic szczurów i nie był teratogeny ani u szczurów, ani u królików. Klopidogrel podawany szczurom w okresie laktacji powodował niewielkie opóźnienie w rozwoju potomstwa. Specjalne badania farmakokinetyczne przeprowadzone przy użyciu znakowanego radioaktywnie klopidogrelu 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:

mannitol (E 421)

makrogol 6000

celuloza mikrokrystaliczna

olej rycynowy uwodorniony

hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Otoczka:

hypromeloza (E 464)

laktoza jednowodna

triacetyna (E 1518)

tytanu dwutlenek (E 171)

żelaza tlenek czerwony (E 172)

Środek nablyszczający:

wosk karnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

W blistrach PVC/PVDC/Aluminium, przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

W blistrach z aluminium, brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium lub blistry z aluminium w pudełku tekturowym zawierające 7, 14, 28, 30, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Perforowane jednostkowe blistry PVC/PVDC/Aluminium lub całe z aluminium w pudełku tekturowym zawierające 50x1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Francja

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/069/001a – Pudełka po 28 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PVDC/Al
EU/1/98/069/001b – Pudełka po 28 tabletek powlekanych w blisterach z aluminium
EU/1/98/069/002a – Pudełka po 50x1 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PVDC/Al
EU/1/98/069/002b – Pudełka po 50x1 tabletek powlekanych w blisterach z aluminium
EU/1/98/069/003a – Pudełka po 84 tabletki powlekane w blisterach PVC/PVDC/Al
EU/1/98/069/003b – Pudełka po 84 tabletki powlekane w blisterach z aluminium
EU/1/98/069/004a – Pudełka po 100 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PVDC/Al
EU/1/98/069/004b – Pudełka po 100 tabletek powlekanych w blisterach z aluminium
EU/1/98/069/005a – Pudełka po 30 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PVDC/Al
EU/1/98/069/005b – Pudełka po 30 tabletek powlekanych w blisterach z aluminium
EU/1/98/069/006a – Pudełka po 90 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PVDC/Al
EU/1/98/069/006b – Pudełka po 90 tabletek powlekanych w blisterach z aluminium
EU/1/98/069/007a – Pudełka po 14 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PVDC/Al
EU/1/98/069/007b – Pudełka po 14 tabletek powlekanych w blisterach z aluminium
EU/1/98/069/011a – Pudełka po 7 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PVDC/Al
EU/1/98/069/011b – Pudełka po 7 tabletek powlekanych w blisterach z aluminium

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lipca 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2013

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plavix 300 mg tabletki powlekane

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg klopidoogrelu (w postaci wodorosiarczanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 12 mg laktozy i 13,2 mg oleju rycynowego uwodornionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Różowe, podłużne, z wytłoczonym «300» po jednej stronie i «1332» po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka powikłań zakrzepowych w miażdżycy

Klopidoogrel 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 rozpozną 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, klopidoogrel 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 osoby w podeszłym wieku

Tabletka 300 mg kłopidogrelu jest przeznaczona do stosowania jako dawka nasycająca u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

- bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q); leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg i następnie kontynuować dawką 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym (ASA) 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się żeby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie 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 kłopidogrelem należy rozpocząć od dawki nasycającej 300 mg, a następnie podawać dawkę 75 mg raz na dobę w skojarzeniu z ASA i lekami trombolitycznymi lub bez leków trombolitycznych. U pacjentów powyżej 75. roku życia leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć bez podawania dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).

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

W razie pominięcia dawki:

- Przed upływem 12 godzin od przewidzianego czasu przyjęcia dawki: pacjent powinien niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie.
- Po upływie 12 godzin: pacjent powinien przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie i nie przyjmować podwójnej dawki.

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Sposób podawania

Do podawania doustnego

Produkt można przyjmować jednocześnie z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 2 lub w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienie, takie jak wrzód trawienny lub krwotok wewnątrzczaszkowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienia i zaburzenia hematologiczne

Z powodu ryzyka krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie

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

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe jest tymczasowo niepożądane, leczenie kłopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy stomatologów o przyjmowaniu kłopidogrelu przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego produktu leczniczego. Kłopidogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

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 niecodziennym krwawieniu (miejsce oraz czas trwania).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

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 albo ze zmianami neurologicznymi, albo z zaburzeniami czynności nerek, lub też z gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym stanem wymagającym natychmiastowego leczenia, włącznie z plazmaferezą.

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 powinno być przerwane.

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 kłopidogrel podawany w zalecanych dawkach tworzy mniej czynny metabolit kłopidogrelu i wywiera słabsze działanie na czynność płytek. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

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 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19 patrz punkt 4.4, patrz także punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu kłopidogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

jest ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania klopidogrelu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Substancje pomocnicze

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

Produkt leczniczy zawiera olej rycynowy uwodorniony, który może powodować niestrawność i biegunkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Jednoczesne stosowanie klopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie klopidogrelu w dawce 75 mg/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 podawania klopidogrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia z uwagi na niezależny wpływ na hemostazę.

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa: należy zachować ostrożność stosując klopidogrel u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie inhibitory glikoprotein IIb/IIIa (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy (ASA): ASA nie modyfikował hamowania przez klopidogrel agregacji płytek indukowanej ADP, natomiast klopidogrel 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 klopidogrelu. Farmakodynamiczna interakcja między klopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak, klopidogrel i ASA były podawane razem przez okres do jednego roku (patrz punkt 5.1).

Heparyna: w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób, stosowanie klopidogrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez klopidogrel. Farmakodynamiczna interakcja między klopidogrelem 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 klopidogrelu, 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 podawanie klopidogrelu 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 klopidogrelu wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:

Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać poziom czynnego metabolitu klopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz untky 4. i 5.2).

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

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

Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg o tej samej porze z klopidogrelem, albo w odstępie 12 godzin prowadził do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu 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 klopidogrelu. Stężenie czynnego metabolitu w osoczu podczas równoczesnego stosowania pantoprazolu w dawce 80 mg raz na dobę w przypadku dawki nasycającej i dawki podtrzymującej klopidogrelu było mniejsze odpowiednio o 20% (dawka nasycająca) i 14% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem średniego zahamowania agregacji płytek krwi odpowiednio o 15% i 11%. Opisane wyniki wskazują na możliwość stosowania klopidogrelu i pantoprazolu.

Brak jest danych wskazujących na to, aby inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak leki blokujące receptory H₂ (poza cymetydyną, która jest inhibitorem CYP2C19), lub leki zobojętniające sok żołądkowy wpływały na przeciwpłytkowe działanie klopidogrelu.

Inne produkty lecznicze: przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z klopidogrelem i innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi w celu zbadania potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych w przypadku jednoczesnego podawania klopidogrelu z atenololem, nifedypiną lub z oboma lekami atenololem i nifedypiną. Ponadto na farmakodynamiczną aktywność klopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu lub estrogenu.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ kliniczne dane na temat ekspozycji na klopidogrel podczas ciąży nie są dostępne, z powodu ostrożności lepiej jest nie stosować klopidogrelu 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 klopidogrel przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że klopidogrel przenika do mleka. Z powodu ostrożności nie należy kontynuować karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Plavix.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano żadnego wpływu klopidogrelu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Klopidogrel był oceniany pod kątem bezpieczeństwa u więcej niż 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 and 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, jaki i po wprowadzeniu do lecznictwa, gdzie było przeważnie zgłaszane podczas pierwszego miesiąca leczenia.

W CAPRIE₂ u pacjentów leczonych albo klopidogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3%. Częstość występowania ciężkich przypadków była podobna dla klopidogrelu i ASA.

W CURE, nie stwierdzono zwiększenia częstości poważnych krwawień po stosowaniu klopidogrelu w połączeniu 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 kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym niż placebo z kwasem acetylosalicylowym (6,7% vs 4,3%). W obu grupach poważne krwawienie dotyczyło najczęściej lokalizacji pozaczaszkowej (5,3% w grupie otrzymującej kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym; 3,5% w grupie placebo z kwasem acetylosalicylowym), głównie przewodu pokarmowego (3,5% vs 1,8%). Liczba przypadków krwawień wewnątrzczaszkowych była większa po podaniu skojarzonym kłopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym niż w przypadku placebo z kwasem acetylosalicylowym (odpowiednio 1,4% vs 0,8%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupami w częstości występowania krwawień zakończonych zgonem (1,1% w grupie otrzymującej kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym i 0,7% w grupie placebo z kwasem acetylosalicylowym) i udaru krwotocznego (odpowiednio 0,8% i 0,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niepożądane reakcje, które wystąpiły albo podczas badań klinicznych albo były spontanicznie zgłaszane są przedstawione w tabeli poniżej. Ich częstość jest zdefiniowana stosując następujące konwencje: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość 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	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość Leukopenia, Eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP – <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomo anafilaktyczne, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)*
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie, 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 oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski,
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi,

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilii, 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
ul. Żąbkowska 41
PL-03 736 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie w następstwie podawania kłopidogrelu może prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia i wynikających z tego powikłań w postaci krwawień. W przypadku zaobserwowania krwawień należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Nie znaleziono antidotum dla farmakologicznego działania kłopidogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działania kłopidogrelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kłopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit kłopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek kłopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Czynny 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 niedowracalny 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 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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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 5 badaniach przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 88 000 pacjentów: badanie CAPRIE, porównujące klopidogrel z ASA, i badania CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE –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 zmniejszył 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 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 żadnych 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, klopidogrel 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 klopidogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza niż to obserwowano u pacjentów ≤ 75 lat.

Ponieważ badanie CAPRIE nie posiadało mocy do oceny skuteczności w indywidualnych podgrupach, dlatego nie jest jasne, czy różnice we względnym zmniejszeniu ryzyka pomiędzy różnymi stanami są rzeczywiste, czy są wynikiem przypadku.

Ostry zespół wieńcowy

Badanie CURE obejmowało 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q) i prezentujących w ciągu 24 godzin początek ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowym niedokrwieniem albo podwyższone enzymy sercowe lub troponinę I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę normy. Pacjentów randomizowano do kłopidogrelu (300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg/dobę, N=6 259) lub do placebo (N=6 303), obydwa podawane w skojarzeniu z ASA (75-325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Pacjenci byli leczeni do jednego roku. W CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało jednoczesne leczenie antagonistami receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano u więcej niż 90% pacjentów i jednoczesne stosowanie heparyn nie wpływało znacząco na częstotliwość krwawienia, porównując kłopidogrel i placebo.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang.CV *Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego (ang.MI - *Myocardial Infarction*) lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie leczonej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 20% (95% CI: 10% do 28%; p=0,0009) (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 znamienym 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, pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów \geq 65 roku życia. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% leki beta-adrenolityczne, 54,7% inhibitory ACE a 63% statyny.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania osiągnęło 15,0% pacjentów w grupie leczonej kłopidogrelą 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 \geq 60 lat (26% \geq 70 lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Kłopidogrel w znaczący sposób zmniejszał względne ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 7% ($p=0,029$) oraz łącznie względne ryzyko ponownego zawału, udaru mózgu i zgonu o 9% ($p=0,002$), co stanowi bezwzględne zmniejszenie odpowiednio o 0,5% i 0,9%. Korzyści te występowały bez względu na wiek, płeć oraz stosowanie lub nie, leków fibrynolitycznych i były obserwowane już w ciągu 24 godzin.

Migotanie przedsionków

ACTIVE-W i ACTIVE-A, będące odrębnymi badaniami w ramach programu klinicznego ACTIVE, obejmowały pacjentów z migotaniem przedsionków z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych. W oparciu o kryteria włączające, do badania ACTIVE-W lekarze rekrutowali pacjentów będących kandydatami do stosowania antagonistów witaminy (np. warfaryna).

W badaniu ACTIVE-A uczestniczyli pacjenci, u których stosowanie antagonistów witaminy K nie było możliwe, albo którzy nie wyrazili zgody na ich podawanie.

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

W ramach wielośrodkowego badania ACTIVE-A (N=7 554) prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną placebo porównywano skojarzone podanie kwasu acetylosalicylowego z kłopidogrelem 75 mg/dobę (N=3 772) i placebo (N=3 782). Zalecana dawka kwasu acetylosalicylowego wynosiła 75 do 100 mg/dobę. Leczenie kontynuowano przez okres do 5 lat.

W ramach programu ACTIVE do grup badawczych losowo przydzielano pacjentów, u których stwierdzono udokumentowane migotanie przedsionków w postaci ciągłego migotania, albo przynajmniej 2 epizodów napadowego migotania na przestrzeni ostatnich 6 miesięcy, oraz co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 75 lat lub wiek 55-74 lat u osoby z cukrzycą leczoną farmakologicznie, udokumentowanym przebyłym zawałem mięśnia sercowego, bądź chorobą wieńcową; farmakoterapia nadciśnienia tętniczego; przebyty udar, napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), lub zator naczyń innych niż w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; niedoczynność lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory $< 45\%$; oraz udokumentowana miażdżycza naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika CHADS₂ wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

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

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 produkt Plavix 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 (n=467) lub do grupy otrzymującej placebo (n=439), jednocześnie z leczeniem podstawowym do chwili przeprowadzenia operacji drugiego stopnia. Średni czas od paliatywnej operacji wykonania zespolenia do pierwszego podania badanego produktu leczniczego wynosił 20 dni. Około 88% pacjentów otrzymywało równocześnie kwas acetylosalicylowy (w dawce od 1 do 23 mg/kg mc./dobę). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem pierwszorzędowego równorzędnego punktu końcowego (zgonu, zakrzepicy, zespolenia lub interwencji kardiologicznej) przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu uznany 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.

Przeprowadzono badania CLARINET i PICOLO 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 maksymalne stężenie w osoczu niezmienionego kłopidogrelu (około 2,2-2,5 ng/ml po jednej dawce 75 mg leku) występuje około 45 minut po podaniu produktu. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, 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.

Biotransformacja

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. Proces ten *in vitro* regulowany jest przez izoenzymy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. 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 wydalane w moczu i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinnym okresie 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-oksoklopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatekowe działanie czynnego metabolitu klopidogrelu, 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, średni 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 klopidogrelem 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 klopidogrelem nie był oceniany w prospektywnych randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Przeprowadzono jednak liczne analizy retrospektywne w celu oceny tego wpływu u pacjentów leczonych klopidogrelem, 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 badaniach 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.

Populacje szczególne

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

Zaburzenia czynności nerek

Po powtarzanych 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 wielokrotnych doustnych dawkach 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 poleceniu kłopidogrelem u populacji żółtej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana, najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one po dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę i były konsekwencją oddziaływania na wątrobowe enzymy metabolizujące. Nie obserwowano wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące u ludzi otrzymujących kłopidogrel w dawce terapeutycznej.

Po bardzo dużych dawkach odnotowano również u szczura i pawiana złą żołądkową tolerancję kłopidogrelu (zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

mannitol (E 421)
makrogol 6000
celuloza mikrokrystaliczna
olej rycynowy uwodorniony
hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Otoczka:

hypromeloza (E 464)
laktoza jednowodna
triacetyna (E 1518)
tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek czerwony (E 172)

Środek nablyszczający:

wosk karnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowane, jednostkowe blistry całe z aluminium w pudełkach tekturowych zawierające 4x1, 10x1, 30x1 i 100x1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
54, rue La Boétie
F-75008
Francja

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/069/008 – Pudełka po 4x1 tabletek powlekanych w perforowanych, jednostkowych blistrach z aluminium

EU/1/98/069/009 – Pudełka po 30x1 tabletek powlekanych w perforowanych, jednostkowych blistrach z aluminium

EU/1/98/069/010 – Pudełka po 100x1 tabletek powlekanych w perforowanych, jednostkowych blistrach z aluminium

EU/1/98/069/012 – Pudełka po 10x1 tabletek powlekanych w perforowanych, jednostkowych blistrach z aluminium

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lipca 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2013

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>