

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plavocorin, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg kłopidogrelu (*Clopidogrelum*) w postaci wodorosiarczanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Różowe, okrągłe tabletki powlekane z nadrukiem $\frac{\text{'SZ'}}{75}$ na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o średnicy około 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka wtórna powikłań zakrzepowych w miażdżycy

Kłopidogrel wskazany jest:

- u dorosłych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwiennym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) lub z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych.
- u 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.

U pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem przemijającego napadu niedokrwienia mózgu (ang. transient ischemic attack, TIA) lub niewielkim udarem niedokrwiennym (ang. ischemic stroke, IS)

Kłopidogrel w skojarzeniu z ASA wskazany jest u:

- dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD² ≥ 4) lub niewielkim IS (NIHSS² ≤ 3) w ciągu 24 godzin od zdarzenia TIA lub IS.

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

U dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych, u których nie można zastosować leczenia antagonistami witaminy K i ryzyko krwawienia jest niewielkie, kłopidogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym jest wskazany w profilaktyce powikłań zakrzepowych w miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym

¹ Wiek, ciśnienie krwi, cechy kliniczne, czas trwania i diagnoza cukrzycy

² Skala Udaru Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale)

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 dobowej 75 mg.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

- bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): leczenie klopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg. Dawkę nasycającą 600 mg można rozważyć u pacjentów w wieku <75 lat, gdy planowana jest przezskórna interwencja wieńcowa (patrz punkt 4.4). Leczenie klopidogrelem należy kontynuować dawką 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się aby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny wynik leczenia 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 leczonych pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczenie klopidogrelem należy rozpocząć bez podawania dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści ze skojarzonego stosowania klopidogrelu i ASA przez ponad 4 tygodnie w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).

Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA lub niewielkim udarem niedokrwiennym:

Dorośłym pacjentom z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD2 ≥ 4) lub niewielkim udarem niedokrwiennym (NIHSS ≤ 3) należy podać dawkę nasycającą klopidogrelu 300 mg, a następnie klopidogrel 75 mg raz na dobę i ASA (75 mg -100 mg raz na dobę). Leczenie klopidogrelem i ASA należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zdarzenia i kontynuować przez 21 dni, a następnie zastosować pojedynczą terapię przeciwplateletową.

U pacjentów z migotaniem przedsionków klopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg. Jednocześnie 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 planowego czasu przyjęcia dawki: należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę, a dawkę następną przyjąć w przewidzianym czasie.
 - Po upływie 12 godzin: należy przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie i nie przyjmować dawki podwójnej.
- Dzieci i młodzież
Klopidogrelu nie należy stosować u dzieci ze względu na wątpliwości dotyczące jego skuteczności (patrz punkt 5.1).
- Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek doświadczenie terapeutyczne jest ograniczone (patrz punkt 4.4).
- Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którzy mogą mieć skłonność do

krwawień, doświadczenie terapeutyczne jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie i zaburzenia hematologiczne

Ze względu na ryzyko krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć badanie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, gdy tylko objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia pojawiają się w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, kłopidogrel należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych oraz u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym inhibitory Cox-2 lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) albo silne induktory izoenzymu CYP2C19 lub inne produkty lecznicze, których stosowanie wiąże się z ryzykiem krwawienia, takie jak pentoksyfilina (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, gdyż może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe nie jest chwilowo wskazane, podawanie kłopidogrelu należy przerwać 7 dni przed operacją. Przed każdym planowanym zabiegiem i przed zażyciem każdego nowego leku pacjent powinien poinformować lekarza i dentystę o przyjmowaniu kłopidogrelu. 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 powiadomić lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu (miejsce oraz czas trwania).

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

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

Bardzo rzadko po leczeniu kłopidogrelem (niekiedy po krótkiej ekspozycji) donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP). Charakteryzuje się ona trombocytopenią i mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną, skojarzoną ze zmianami neurologicznymi, z zaburzeniami czynności nerek lub z gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym stanem wymagającym natychmiastowego leczenia, włącznie z plazmaferezą.

Hemofilia nabyta

Zgłaszano przypadki nabytej hemofilii po leczeniu kłopidogrelem. Taką możliwość należy rozważyć w razie potwierdzenia izolowanego wydłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. Activated partial thromboplastin time, APTT) z krwawieniem lub bez krwawienia. Pacjenci

z potwierdzonym rozpoznaniem hemofilii nabytej powinni być poddani specjalistycznej opiece lekarskiej, a leczenie klopidogrelem należy przerwać.

Niedawno przebyty udar niedokrwienny

- *Rozpoczęcie leczenia*
 - U pacjentów z ostrym, niewielkim udarem niedokrwiennym albo z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA należy rozpocząć podwójne leczenie przeciwplatekcyjne (klopidogrel i ASA) nie później niż 24 godziny po wystąpieniu objawów.
 - Nie ma danych dotyczących stosunku korzyści do ryzyka krótkotrwałego podwójnego leczenia przeciwplatekcyjnego u pacjentów z ostrym niewielkim udarem niedokrwiennym albo z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA, u których w wywiadzie stwierdzono (nie wywołany urazem) krwotok wewnątrzczaszkowy.
 - U pacjentów ze znacznym udarem niedokrwiennym monoterapię klopidogrelem należy rozpocząć dopiero po pierwszych 7 dniach od wystąpienia objawów.

- *Pacjenci ze znacznym udarem niedokrwiennym (NIHSS >4)*

Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekcyjnego (patrz punkt 4.1).

- *Pacjenci z niedawno przebytym, niewielkim udarem niedokrwiennym albo z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA, u których wskazany lub planowany jest zabieg*

Nie ma danych przemawiających za stosowaniem podwójnego leczenia przeciwplatekcyjnego u pacjentów, u których wskazana jest endarterektomia tętnic szyjnych lub trombektomią wewnątrznaczyniowa, a także u pacjentów, u których planowane jest leczenie trombolityczne lub przeciwzakrzepowe. Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne nie jest zalecane w takich sytuacjach.

Izoenzym CYP2C19 cytochromu P450

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

Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany do aktywnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie zostało potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (wykaz inhibitorów CYP2C19 patrz punkt 4.5, patrz także punkt 5.2).

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

Substraty CYP2C8

U pacjentów otrzymujących jednocześnie klopidogrel i produkty lecznicze będące substratami CYP2C8 konieczne jest zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.5).

Reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

Należy ocenić, czy w przeszłości nie występowała u pacjenta nadwrażliwość na tienopirydyny (tj. klopidogrel, tyklopidyna, prasugrel), gdyż istnieją doniesienia o występowaniu reakcji krzyżowych między tienopirydynami (patrz punkt 4.8). Tienopirydyny mogą powodować łagodne do ciężkich reakcje alergiczne, takie jak wysypka, obrzęk naczynioruchowy lub hematologiczne reakcje krzyżowe, tj. małopłytkowość i neutropenia. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna i (lub) hematologiczna na jedną z tienopirydyn, ryzyko wystąpienia takiej samej bądź innej reakcji na inną tienopirydynę może być zwiększone. U pacjentów ze stwierdzoną alergią na tienopirydyny zaleca się monitorowanie przedmiotowych objawów nadwrażliwości.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu klopidogrelu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

jest ograniczone. Dlatego klopidoğrel należy stosować ostrożnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia: istnieje zwiększone ryzyko krwawienia ze względu na możliwość działania addycyjnego. Jednoczesne podawanie produktów leczniczych związanych z ryzykiem krwawienia należy podejmować z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe: nie zaleca się jednoczesnego stosowania klopidoğrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych, gdyż może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie klopidoğrelu w dawce 75 mg/dobę nie wpłynęło na farmakokinetykę S-warfaryny ani na wartość INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego) u pacjentów długotrwale leczonych warfaryną, jednoczesne podawanie klopidoğrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia ze względu na niezależny ich wpływ na hemostazę.

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa: klopidoğrel należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie inhibitory glikoprotein IIb/IIIa (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy (ASA): ASA nie modyfikował hamowania przez klopidoğrel agregacji płytek indukowanej ADP, natomiast klopidoğrel nasilał działanie ASA na indukowaną kolagenem agregację płytek. Jednak jednoczesne stosowanie 500 mg ASA dwa razy na dobę przez jeden dzień zwiększało znacząco wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przyjmowaniem klopidoğrelu. Farmakodynamiczna interakcja między klopidoğrelem i kwasem acetylosalicylowym jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak, klopidoğrel i ASA były podawane razem przez okres do jednego roku (patrz punkt 5.1).

Heparyna: w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób stosowanie klopidoğrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniło wpływu heparyny na krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez klopidoğrel. Farmakodynamiczna interakcja między klopidoğrelem 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 klopidoğrelu, leków trombolitycznych swoistych lub nieswoistych dla fibryny oraz heparyn oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna do obserwowanej podczas jednoczesnego podawania leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8).

NLPZ: w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie klopidoğrelu 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, z klopidoğrelem wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): ponieważ SSRI wpływają na aktywację płytek krwi i zwiększają ryzyko krwawienia, należy zachować ostrożność stosując jednocześnie SSRI i klopidoğrel.

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia

Induktory CYP2C19:

Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających aktywność tego enzymu, może zwiększyć stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu.

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

Inhibitory CYP2C19: Ponieważ klopidogrel metabolizowany jest do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych hamujących czynność tego enzymu spowoduje zmniejszone stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie zostało ustalone, ale dla ostrożności odradza się jednoczesne stosowanie produktów leczniczych silnie i umiarkowanie hamujących działanie CYP2C19 (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Do produktów leczniczych, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP2C19, należą np. omeprazol i ezomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, karbamazepina i efawirenz.

Inhibitory pompy protonowej (PPI)

Omeprazol w dawce 80 mg raz na dobę podawanej jednocześnie z klopidogrelem lub w odstępie 12 godzin zmniejszał ekspozycję na czynny metabolit klopidogrelu o 45% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Zmiana ta wiązała się ze zmniejszeniem działania hamującego agregację płytek krwi o 39% (dawka nasycająca) i o 21% (dawka podtrzymująca). Należy oczekiwać podobnej interakcji klopidogrelu i ezomeprazolu.

Z obserwacji i badań klinicznych nie wynikają jednoznaczne wnioski dotyczące klinicznych skutków tej interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznej (PK/PD) w odniesieniu do dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dla zachowania ostrożności nie zaleca się jednoczesnego stosowania klopidogrelu z omeprazolem lub ezomeprazolem (patrz punkt 4.4).

Pantoprazol i lanzoprazol w mniejszym stopniu zmniejszały ekspozycję na metabolit klopidogrelu.

Podczas jednoczesnego stosowania klopidogrelu i pantoprazolu w dawce 80 mg raz na dobę stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu było mniejsze o 20% (dawka nasycająca) i o 14% (dawka podtrzymująca). Wiązało się to ze zmniejszeniem średniego zahamowania agregacji płytek krwi odpowiednio o 15% i 11%. Opisane wyniki wskazują na możliwość jednoczesnego stosowania klopidogrelu z pantoprazolem.

Nie dowiedziono, aby inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu solnego w żołądku, takie jak leki blokujące receptory H₂ lub leki zobojętniające sok żołądkowy, zakłócały działanie przeciwpłytkowe klopidogrelu.

Wzmocnione schematy leczenia przeciwretrowirusowego: Pacjenci zakażeni HIV, otrzymujący wzmocnione leczenie przeciwretrowirusowe, są w grupie wysokiego ryzyka zdarzeń naczyniowych.

U pacjentów zakażonych HIV, otrzymujących leczenie przeciwretrowirusowe wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem, wykazano istotnie zmniejszone zahamowanie agregacji płytek krwi. Chociaż znaczenie kliniczne tego zjawiska jest niepewne, odnotowano spontaniczne zgłoszenia dotyczące pacjentów zakażonych HIV, otrzymujących wzmocnione schematy leczenia przeciwretrowirusowego, u których występowały incydenty reokluzji po zabiegach udrożnienia naczyń lub incydenty zakrzepowe podczas stosowania schematu leczenia klopidogrelem w dawce nasycającej. Jednoczesne stosowanie klopidogrelu i rytonawiru może spowodować zmniejszenie średniego zahamowania agregacji płytek. Z tego względu należy odradzać stosowanie klopidogrelu jednocześnie ze wzmocnionymi schematami leczenia przeciwretrowirusowego.

Inne produkty lecznicze

Przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z zastosowaniem klopidogrelu i innych jednocześnie stosowanych produktami leczniczymi w celu zbadania potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych, jeśli klopidogrel podawany był z atenololem, z nifedypiną lub z obydwoma tymi lekami. Ponadto, na farmakodynamiczną aktywność klopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu lub estrogenu.

Farmakokinetyka digoksyny lub 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 CYP2C19, mogą być bezpiecznie podawane jednocześnie z klopidogrelem.

Produkty lecznicze będące substratami CYP2C8

Wykazano, że klopidogrel zwiększa u zdrowych ochotników ekspozycję na repaglinid. W badaniach *in vitro* zwiększoną ekspozycję na repaglinid spowodowało zahamowanie aktywności CYP2C8 przez glukuronidowy metabolit klopidogrelu. Ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu, jednoczesne stosowanie klopidogrelu i produktów leczniczych eliminowanych głównie w wyniku metabolizmu z udziałem CYP2C8 (np. repaglinidu, paklitakselu) wymaga ostrożności (patrz punkt 4.4).

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

Podobnie jak w przypadku innych doustnych inhibitorów P2Y₁₂, jednoczesne stosowanie agonistów opioidowych może potencjalnie powodować opóźnienie i zmniejszenie wchłaniania klopidogrelu, prawdopodobnie spowodowane spowolnieniem opróżniania żołądka. Znaczenie kliniczne nie jest znane. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, wymagających jednoczesnego podawania morfiny lub innych agonistów opioidowych, należy rozważyć stosowanie pozajelitowego leku przeciwpłytkowego.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ brak dostępnych danych klinicznych dotyczących ekspozycji na klopidogrel, dla ostrożności lepiej 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).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy klopidogrel przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie klopidogrelu do mleka samic w okresie laktacji. Ze względów bezpieczeństwa nie należy karmić piersią w czasie leczenia klopidogrelem.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu kłopidogrelu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kłopidogrelu oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 44 000 pacjentów, z których ponad 12 000 leczonych było przez 1 rok lub dłużej. Ogólna tolerancja kłopidogrelu w badaniu CAPRIE była podobna do ASA w dawce 325 mg/dobę, bez względu na wiek, płeć i rasę. Niżej omówiono klinicznie istotne działania niepożądane obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A. Poza doświadczeniem z badań klinicznych istnieją spontaniczne zgłoszenia działań niepożądanych.

Krwawienie jest najczęstszą reakcją zgłaszaną zarówno w badaniach klinicznych, jaki i po wprowadzeniu do lecznictwa (przeważnie podczas pierwszego miesiąca leczenia).

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

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia częstości poważnych krwawień po stosowaniu kłopidogrelu z ASA w ciągu 7 dni po operacji wieńcowego przeszczepu omijającego u pacjentów, u których zaprzestano leczenia wcześniej niż pięć dni przed operacją. U pacjentów, którzy pozostawali na leczeniu w ciągu pięciu dni do operacji przeszczepu omijającego, częstość przypadków wynosiła 9,6% dla kłopidogrelu+ASA i 6,3% dla placebo+ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej kłopidogrelem+ASA w porównaniu do grupy otrzymującej placebo+ASA. Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obydwu grupach. Istniała zgodność między podgrupami pacjentów określona przez charakterystykę wyjściową oraz typ leczenia fibrynolitycznego lub stosowanej heparyny.

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

W badaniu ACTIVE-A poważne krwawienie występowało częściej w grupie otrzymującej kłopidogrel z ASA niż w grupie otrzymującej placebo+ASA (6,7% vs. 4,3%). W obu grupach poważne krwawienie dotyczyło najczęściej lokalizacji pozaczaszkowej (5,3% w grupie otrzymującej kłopidogrel+ASA; 3,5% w grupie placebo+ASA), głównie z przewodu pokarmowego (3,5% vs. 1,8%). Liczba przypadków krwawień wewnątrzczaszkowych była większa w grupie otrzymującej kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym niż otrzymującej placebo z kwasem acetylosalicylowym (odpowiednio 1,4% vs. 0,8%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do częstości krwawień zakończonych zgonem (1,1% w grupie kłopidogrel+ASA i 0,7% w grupie placebo+ASA) i częstości udaru krwotocznego (odpowiednio 0,8% i 0,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące w trakcie badań klinicznych lub zgłaszane spontanicznie. Częstość ich występowania określono stosując następującą konwencję: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania 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		Trombocytopenia, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, również ciężka	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP - <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka trombocytopenia, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne, alergia krzyżowa na inne tienopirydyny (tj. tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)*, zespół autoimmunologicznej hiperinsulinemii, który może spowodować znaczną hipoglikemię, zwłaszcza u pacjentów z podtypem DRA4 układu antygeny HLA (częściej występującym u Japończyków)*
Zaburzenia psychiczne				Omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (niektóre z opisanych przypadków zakończone zgonem), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku, brak odczuwania smaku
Zaburzenia oka		Krwawienie w obrębie oka (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca				Zespół Kounisa (ostrzy zespół wieńcowy występujący z reakcją

				alergiczną/alergiczny zawał serca) związany z reakcją nadwrażliwości na kłopidogrel*
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwawienie z rany operacyjnej, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Wrzód żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie	Krwotok pozaoprzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaoprzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy (również wrzodziejące lub limfocytarne), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wybroczyny	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona krostkowica (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), obrzęk naczyńioruchowy, zespół nadwrażliwości polekowej, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), wysypka rumieniowa lub złuszczająca,

				pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienie w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszków nerkowych, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużony czas krwawienia, zmniejszona ilość granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszona liczba płytek krwi		

* Informacje dotyczące działań niepożądanych kłopidogrelu występujących z częstością nieznaną.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Nie znaleziono odtrutki na farmakologiczne działanie kłopidogrelu. Jeśli wymagane jest szybkie wyrównanie wydłużonego czasu krwawienia, przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działania kłopidogrelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny.
Kod ATC: B01AC04.

Mechanizm działania

Kłopidogrel jest prolekiem, a jednym z jego metabolitów jest inhibitor agregacji płytek. Do powstania

czynnego metabolitu hamującego agregację płytek konieczna jest biotransformacja klopidogrelu przy udziale enzymów układu CYP 450. Czynny metabolit klopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa indukowaną przez ADP, hamując w ten sposób agregację płytek. Ze względu na nieodwracalne wiązanie z receptorem, eksponowane płytki pozostają pod wpływem działania metabolitu klopidogrelu przez resztę swojego życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek następuje z szybkością zgodną z ich obrotem w ustroju. Dzięki zablokowaniu nasilonej aktywacji płytek przez uwolniony ADP, klopidogrel hamuje również agregację płytek indukowaną przez agonistów innych niż ADP.

Ponieważ czynny metabolit klopidogrelu powstaje przy udziale enzymów CYP 450, z których część wykazuje polimorfizm lub ich aktywność może być zahamowana przez inne produkty lecznicze, nie u wszystkich pacjentów uzyskuje się wystarczające zahamowanie agregacji płytek.

Działania farmakodynamiczne

Wielokrotne dawki 75 mg na dobę powodują od pierwszego dnia znaczne zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek, które zwiększa się stopniowo i osiąga stan stacjonarny między 3. a 7. dniem. W stanie równowagi średnie hamowanie obserwowane po dawce 75 mg na dobę wynosiło od 40% do 60%. Agregacja płytek i czas krwawienia stopniowo powracają do wartości wyjściowych, zwykle w ciągu 5 dni po zaprzestaniu leczenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność klopidogrelu oceniano u ponad 100 000 pacjentów w siedmiu badaniach z podwójnie ślepą próbą: badaniu CAPRIE, porównującym klopidogrel z ASA i badaniach CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT i ACTIVE-A, porównujących klopidogrel z placebo oba leki podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

Świeży zawał mięśnia sercowego (ang. MI, myocardial infarction), świeży udar mózgu 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 (od 7 dni do 6 miesięcy) lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. PAD- *Peripheral Arterial Disease*). Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej klopidogrel w dawce 75 mg/dobę lub ASA w dawce 325 mg/dobę i obserwowano przez okres od 1 roku do 3 lat. W podgrupie z zawałem mięśnia sercowego większość pacjentów otrzymywała ASA przez pierwszych kilka dni po ostrym zawałe serca.

Klopidogrel w porównaniu z ASA znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i zgon z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT) zaobserwowano 939 incydentów w grupie otrzymującej klopidogrel i 1020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR - *Relative Risk Reduction*): 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4]; p=0,045), co oznacza na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata ochronę do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała 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) okazało się, że największą korzyść (osiągającą znamienność statystyczną przy p=0,003) odnieśli pacjenci włączeni z powodu PAD (szczególnie ci z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR=23,7%; CI: 8,9 do 36,2) i mniejszą (nie różniącą się znamienne od ASA) pacjenci 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 różnił się statystycznie od ASA (RRR=-4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [p=0,639]). Ponadto analiza podgrup według wieku sugerowała, że korzyść ze stosowania klopidogrelu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat była mniejsza niż obserwowana u pacjentów w wieku ≤75 lat.

Ponieważ badanie CAPRIE nie posiadało mocy do oceny skuteczności w poszczególnych podgrupach, nie jest jasne, czy różnice we względnym zmniejszeniu ryzyka między 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), u których w ciągu 24 godzin rozpoczął się ostatni epizod bólu w klatce piersiowej lub wystąpiły objawy sugerujące niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowym niedokrwieniem, albo zwiększoną aktywność enzymów sercowych lub stężenie troponiny I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę wartości uznanych za prawidłowe. Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę, n=6259) lub do grupy placebo (n=6303), oba podawane w skojarzeniu z ASA (od 75 do 325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Pacjenci byli leczeni do jednego roku. W badaniu CURE 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało jednoczesne leczenie antagonistami receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano ponad 90% pacjentów i nie wpływało to znacząco na częstotliwość krwawienia w grupie kłopidogrelu i placebo.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. *CV- Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu], wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie otrzymującej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem wynosiło 20% (95% CI: 10% do 28%; p=0,0009) (względne zmniejszenie ryzyka: 17%, jeśli pacjenci byli leczeni zachowawczo, 29% u pacjentów poddanych zabiegowi przezskórnej angioplastyki wieńcowej (ang. *PTCA - Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) ze stentem lub bez stentu i 10% u pacjentów poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (ang. *CABG - Coronary Artery Bypass Graft*). Leczenie zapobiegało nowym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (pierwszorzędowy punkt końcowy), ze względnym zmniejszeniem ryzyka 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 badaniu CURE było związane ze zmniejszoną potrzebą zastosowania leczenia trombolitycznego (RRR =43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) i inhibitorów GPIIb/IIIa (RRR=18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Liczba pacjentów, u których wystąpił równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn CV, MI, udar lub oporne na leczenie niedokrwienie) wynosiła 1035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 1187 (18,8%) w grupie otrzymującej placebo; względne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej kłopidogrelem wynosiło 14% (95% CI: 6% do 21%, p=0,0005). Ta korzyść spowodowana była głównie statystycznie znaczącym zmniejszeniem częstości MI [287 (4,6%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 363 (5,8%) w grupie otrzymującej 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 małego do dużego, 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), którym wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znamienne zmniejszenie względnego ryzyka 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 leczenia kłopidogrelem w tej

podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

Obserwowane korzyści ze stosowania klopidogrelu były niezależne od innych doraźnych i długotrwałych terapii układu sercowo-naczyniowego (takich jak heparyna lub drobnocząsteczkowa heparyna, antagoniści GPIIb/IIIa, leki zmniejszające stężenie lipidów, leki beta-adrenolityczne i inhibitory ACE). Skuteczność klopidogrelu obserwowano niezależnie od dawki ASA (od 75 do 325 mg raz na dobę).

U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST bezpieczeństwo stosowania i skuteczność klopidogrelu 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, zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Pacjenci otrzymywali klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, n=1752) lub placebo (n=1739), obydwie w skojarzeniu z ASA (150 do 325 mg jako dawka nasycająca, a następnie 75 do 162 mg na dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, z heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło łączne wystąpienie zamknięcia tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala lub zgon bądź 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 w wieku ≥ 65 lat. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% leki beta-adrenolityczne, 54,7% inhibitory ACE i 63% statyny.

15,0% pacjentów w grupie leczonej klopidogrelem oraz 21,7% w grupie otrzymującej placebo osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy badania, co stanowi bezwzględne zmniejszenie o 6,7% oraz zmniejszenie o 36% szans osiągnięcia punktu końcowego na korzyść klopidogrelu (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 zmianami w EKG (tj. uniesieniem odcinka ST, obniżeniem odcinka ST lub blokiem lewej odnogi pęczka Hisa). Pacjenci otrzymywali klopidogrel (75 mg na dobę, n=22 961) lub placebo (n=22 981) w skojarzeniu z ASA (162 mg na dobę) przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły zgon z dowolnej przyczyny oraz pierwsze wystąpienie: ponownego zawału, udaru mózgu lub zgonu. Badana populacja obejmowała 27,8% kobiet, 58,4% pacjentów w wieku co najmniej 60 lat (26% w wieku ≥ 70 lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Klopidogrel w znaczący sposób zmniejszał względne ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny o 7% ($p=0,029$) oraz łączne 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 stosowanie leków fibrynolitycznych i były obserwowane już w ciągu 24 godzin.

Deeskalacja leczenia inhibitorami receptora P2Y₁₂ w ostrym zespole wieńcowym

W dwóch randomizowanych badaniach sponsorowanych przez badaczy (ISS) – TOPIC i TROPICAL-ACS – na podstawie danych z tych badań klinicznych, oceniano zmianę z silniejszego inhibitora receptora P2Y₁₂ na klopidogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, po ostrej fazie ostrego

zespołu wieńcowego (ang. *Acute Coronary Syndrome*, ACS).

W kluczowych badaniach klinicznych nad silniejszymi inhibitorami receptora P2Y₁₂, kliniczne korzyści tikagreloru i prasugrelu są związane ze znacznym zmniejszeniem nawracających incydentów niedokrwienych (w tym ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie, zawału mięśnia sercowego i pilnej rewaskularyzacji). Chociaż korzyści w odniesieniu do incydentów niedokrwienych utrzymywały się przez cały pierwszy rok, większe zmniejszenie występowania nawrotu incydentu niedokrwienego po ACS obserwowano w pierwszych dniach po rozpoczęciu leczenia. Z kolei analizy post-hoc wykazały statystycznie istotne zwiększenie ryzyka krwawienia w związku z przyjmowaniem silniejszych inhibitorów receptora P2Y₁₂, występującego głównie w fazie podtrzymującej, po pierwszym miesiącu od wystąpienia ACS. Badania TOPIC i TROPICAL-ACS zostały zaprojektowane, aby zbadać, jak ograniczyć przypadki krwawienia przy zachowaniu skuteczności.

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

W randomizowanym badaniu otwartym uczestniczyli pacjenci po ostrym zespole wieńcowym wymagający przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Pacjenci przyjmujący kwas acetylosalicylowy i silniejszy inhibitor receptora P2Y₁₂, u których nie wystąpiły działania niepożądane w ciągu miesiąca, zostali przydzieleni do zmiany leczenia na ustaloną dawkę kwasu acetylosalicylowego z kłopidogrelem (deeskalacja podwójnego leczenia przeciwplateletowego – DAPT, ang. *dual antiplatelet therapy*) lub do kontynuacji dotychczasowego schematu dawkowania produktów leczniczych (niezmienione DAPT).

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

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

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

Randomizowane badanie otwarte obejmowało 2 610 pacjentów z obecnymi biomarkerami ostrego zespołu wieńcowego po przeprowadzonej skutecznej PCI. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej prasugrel, w dawce 5 lub 10 mg na dobę (w dniach 0-14, n=1309) lub do grupy otrzymującej prasugrel, w dawce 5 lub 10 mg na dobę (w dniach 0-7), u której następnie zastosowano deeskalację leczenia, podając od 8 do 14 dnia kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę (n=1304) w skojarzeniu z ASA (<100 mg/dobę). W 14. dniu przeprowadzono badanie czynności płytek krwi (ang. *platelet function testing*, PFT). Pacjenci przyjmujący tylko prasugrel, kontynuowali jego przyjmowanie przez 11,5 miesiąca.

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

kontynuowali przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego i byli obserwowani przez okres jednego roku.

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

Podwójne leczenie przeciw płytkowe (ang. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) u pacjentów z ostrym, niewielkim udarem niedokrwiennym albo umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA

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

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

To randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne objęło 5 170 chińskich pacjentów z ostrym TIA (wynik ABCD2 ≥ 4) lub ostrym, niewielkim udarem mózgu (NIHSS ≤ 3). Pacjenci w obu grupach otrzymali ASA w fazie otwartej badania w 1. dniu (w dawce od 75 do 300 mg, według zaleceń lekarza prowadzącego). Pacjenci losowo przydzieleni do grupy kłopidogrel-ASA otrzymali dawkę nasycającą 300 mg kłopidogrelu w 1. dniu, a następnie dawkę 75 mg kłopidogrelu na dobę w dniach od 2. do 90. oraz ASA w dawce 75 mg na dobę w dniach od 2. do 21. Pacjenci losowo przypisani do grupy ASA otrzymywali kłopidogrel w wersji placebo w dniach 1. do 90. i ASA w dawce 75 mg na dobę w dniach 2. do 90.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym oceny skuteczności był każdy nowy incydent udaru (niedokrwienny i krwotoczny) w ciągu pierwszych 90 dni po ostrym, niewielkim udarze niedokrwiennym lub TIA wysokiego ryzyka. Te punkty końcowe wystąpiły u 212 chorych (8,2%) w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 303 pacjentami (11,7%) w grupie ASA (współczynnik ryzyka [ang. *hazard ratio*, HR], 0,68; 95% przedział ufności [ang. *confidence interval*, CI], 0,57 do 0,81; $p < 0,001$). Udar krwotoczny wystąpił u 8 pacjentów w każdej z dwu badanych grup (0,3% w każdej grupie).

Umiarkowany lub ciężki krwotok wystąpił u siedmiu pacjentów (0,3%) w grupie kłopidogrel-ASA i u ośmiu pacjentów (0,3%) w grupie ASA ($p=0,73$). Częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 2,3% w grupie kłopidogrel-ASA w porównaniu do 1,6% w grupie ASA (HR, 1,41; 95% CI, od 0,95 do 2,10; $p=0,09$).

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

To randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne obejmowało 4 881 pacjentów z ostrym TIA (wynik ABCD2 ≥ 4) lub z niewielkim udarem (NIHSS ≤ 3). Wszyscy pacjenci w obu grupach w otwartej fazie badania otrzymali ASA w dniach od 1. do 90. (50-325 mg według zaleceń lekarza prowadzącego). Pacjenci losowo przypisani do grupy kłopidogrelu otrzymali dawkę nasycającą 600 mg kłopidogrelu w 1. dniu, a następnie 75 mg kłopidogrelu dziennie w dniach od 2. do 90. Pacjenci losowo przypisani do grupy placebo otrzymywali kłopidogrel placebo w dniach od 1. do 90.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący oceny skuteczności stanowił połączenie poważnych incydentów niedokrwiennych (IS, MI lub zgon z powodu niedokrwiennego zdarzenia naczyniowego)

w 90. dniu. Wystąpił on u 121 pacjentów (5,0%) otrzymujących kłopidogrel i ASA w porównaniu do 160 pacjentów (6,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,75; 95% CI, od 0,59 do 0,95; p = 0,02). Drugorzędowy punkt końcowy w postaci udaru niedokrwiennego wystąpił u 112 pacjentów (4,6%) otrzymujących kłopidogrel i ASA w porównaniu do 155 pacjentów (6,3%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,72; 95% CI, od 0,56 do 0,92; P = 0,01). Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący oceny bezpieczeństwa w postaci poważnego krwotoku wystąpił u 23 z 2432 pacjentów (0,9%) otrzymujących kłopidogrel i ASA oraz u 10 z 2449 pacjentów (0,4%) otrzymujących tylko ASA (HR, 2,32; 95% CI, od 1,10 do 4,87; p = 0,02). Niewielki krwotok wystąpił u 40 pacjentów (1,6%) otrzymujących kłopidogrel i ASA oraz u 13 (0,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 3,12; 95% CI, od 1,67 do 5,83; p<0,001).

CHANCE i POINT Analiza przebiegu w czasie

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

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

Wyniki w badaniach CHANCE i POINT	Stosowane leczenie	Liczba przypadków			
		Łącznie	1. tydzień	2. tydzień	3. tydzień
Poważne incydenty niedokrwienne	ASA (n=5035)	458	330	36	21
	Kłopidogrel+ASA (n=5016)	328	217	30	14
	Różnica	130	113	6	7
Poważne krwotoki	ASA (n=5035)	18	4	2	1
	Kłopidogrel+ASA (n=5016)	30	10	4	2
	Różnica	-12	-6	-2	-1

Migotanie przedsionków

Odrębne badania ACTIVE-W i ACTIVE-A w ramach programu klinicznego ACTIVE, obejmowały pacjentów z migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych. W oparciu o kryteria włączające do badania ACTIVE-W, lekarze kwalifikowali pacjentów będących kandydatami do leczenia antagonistą witaminy K (tj. warfaryna). W badaniu ACTIVE-A uczestniczyli pacjenci, którzy nie mogli lub nie chcieli otrzymywać antagonistów witaminy K.

W badaniu ACTIVE-W wykazano większą skuteczność leczenia przeciwzakrzepowego antagonistami witaminy K niż kłopidogrelem z kwasem acetylosalicylowym.

ACTIVE-A (N=7554) było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślełą próbą, w którym porównywano skojarzone podawanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę z kwasem acetylosalicylowym (N=3772) i placebo z kwasem acetylosalicylowym (N=3782). Zalecana dawka kwasu acetylosalicylowego wynosiła 75 do 100 mg na dobę. Leczenie trwało do 5 lat.

Do programu ACTIVE losowo przydzielano pacjentów z udokumentowanym migotaniem przedsionków w postaci ciągłego migotania albo przynajmniej 2 epizodów napadowego migotania w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz z co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 75 lat lub wiek 55 do 74 lat u osoby z cukrzycą leczoną farmakologicznie, udokumentowanym przebyłym zawałem mięśnia sercowego bądź chorobą niedokrwinną serca; farmakoterapia nadciśnienia tętniczego; przebyty udar; przemijający napad niedokrwienności (TIA) lub zator naczyń poza OUN; niedoczynność lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory <45% lub udokumentowana miażdżycza naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika CHADS₂ wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

Głównymi kryteriami wykluczającymi pacjentów były: udokumentowana choroba wrzodowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; przebyty epizod krwotoku śródmózgowego; znacząca małopłytkowość (liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$); konieczność stosowania klopidogrelu albo doustnych leków przeciwzakrzepowych lub nietolerancja którejkolwiek substancji czynnej.

73% pacjentów włączonych do badania ACTIVE-A nie mogło przyjmować antagonistów witaminy K z powodu przeciwwskazań lekarskich, braku możliwości monitorowania INR, tendencji do upadków lub urazów głowy albo istotnego ryzyka krwawienia. U 26% uczestników powodem 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 41,6% pacjentów miało co najmniej 75 lat. Łącznie 23% pacjentów otrzymywało leki przeciwwąrtymiczne, 52,1% leki beta-adrenolityczne, 54,6% inhibitory ACE i 25,4% statyny.

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) wyniosła 832 (22,1%) w grupie otrzymującej klopidogrel 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 częstości udarów mózgu. Udar wystąpił u 296 (7,8%) pacjentów otrzymujących klopidogrel+ASA i u 408 (10,8%) otrzymujących placebo +ASA (względne zmniejszenie ryzyka 28,4%; 95% CI 16,8% do 38,3%; $p=0,00001$).

Dzieci i młodzież

W badaniu ze zwiększeniem dawki, obejmującym 86 noworodków lub niemowląt w wieku do 24 miesięcy z ryzykiem zakrzepicy (PICOLO), klopidogrel oceniano w kolejnych dawkach wynoszących 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg mc. u noworodków i niemowląt oraz w dawce 0,15 mg/kg mc. wyłącznie u noworodków. Po zastosowaniu dawki 0,2 mg/kg mc. średnie procentowe zahamowanie wyniosło 49,3% (agregacji płytek indukowanej 5 μ M ADP), co było porównywalne z zahamowaniem uzyskanym u dorosłych przyjmujących klopidogrel w dawce 75 mg na dobę.

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych (CLARINET) 906 dzieci (noworodków i niemowląt) z wrodzoną siniczną wadą serca, u których w ramach leczenia paliatywnego zastosowano zespolenie tętnicze systemowo-płucne, przydzielono losowo do grupy otrzymującej klopidogrel w dawce 0,2 mg/kg mc. ($n=467$) lub placebo ($n=439$), jednocześnie z leczeniem podstawowym do chwili przeprowadzenia operacji drugiego stopnia. Średni czas od paliatywnej operacji wykonania zespolenia do pierwszego podania badanego leku wynosił 20 dni. Około 88% pacjentów otrzymywało jednocześnie ASA (w dawce od 1 do 23 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami w odniesieniu do pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon, zakrzepica, zespolenie lub interwencja kardiologiczna) przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu o charakterze zakrzepowym (89 [19,1%] w grupie klopidogrelu i 90 [20,5%] w grupie placebo), patrz punkt 4.2. Najczęściej notowanym działaniem niepożądanym w obu grupach było krwawienie, jednak nie stwierdzono między nimi istotnej różnicy w częstości krwawień. W długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa w fazie przedłużenia tego badania 26 pacjentów z zespoleniem ciągle istniejącym w chwili ukończenia jednego roku życia otrzymywało klopidogrel do 18. miesiąca życia. W trakcie długotrwałej obserwacji nie stwierdzono jakichkolwiek nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

W badaniach CLARINET i PICOLO zastosowano sporządzony przed podaniem roztwór klopidogrelu. W badaniu względnej dostępności biologicznej u dorosłych po zastosowaniu sporządzonego roztworu klopidogrelu stwierdzono podobny stopień i nieco większą szybkość wchłaniania głównego krążącego (nieczynnego) metabolitu w porównaniu z zarejestrowaną tabletką.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Klopidogrel podawany w pojedynczych i wielokrotnych dawkach doustnych 75 mg na dobę jest szybko wchłaniany. Średnie maksymalne stężenia w osoczu niezmienionego klopidogrelu (wynoszące około 2,2-2,5 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki doustnej 75 mg) stwierdzano po upływie około 45 minut od podania. Wchłanianie ustalone na podstawie wydalania metabolitów klopidogrelu w moczu wynosi co najmniej 50%.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* klopidogrel i jego główny krążący metabolit (nieaktywny) wiążą się odwracalnie z białkami ludzkiego osocza (odpowiednio w 98% i 94%). Wiązanie to nie ulega wysyceniu *in vitro* w szerokim zakresie stężeń.

Metabolizm

Klopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, metabolizm klopidogrelu przebiega dwiema drogami: w jednej biorą udział esterazy i prowadzi ona do hydrolizy do nieczynnego kwasu karboksylowego (85% krążących metabolitów), zaś w drugiej uczestniczą liczne enzymy cytochromu P450. Klopidogrel jest najpierw przekształcany do pośredniego metabolitu, 2-oksoklopidogrelu. Dalszy metabolizm powstałego związku prowadzi do wytworzenia czynnego metabolitu, tiolowej pochodnej klopidogrelu. W powstaniu czynnego metabolitu bierze udział głównie izoenzym CYP2C19 i uczestniczy też kilka innych enzymów CYP, w tym CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Czynny tiolowy metabolit, który został wyizolowany *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując w ten sposób ich agregację.

Wartość C_{max} czynnego metabolitu jest dwukrotnie większa po podaniu klopidogrelu w pojedynczej dawce nasycającej 300 mg niż po podawaniu przez 4 dni dawki podtrzymującej 75 mg. Stężenie maksymalne (C_{max}) występuje po upływie około 30 do 60 minut od przyjęcia dawki.

Wydalanie

U ludzi około 50% podanego doustnie klopidogrelu znakowanego ^{14}C było wydalane w moczu, a około 46% z kałem w 120-godzinnym okresie po podaniu. Okres półtrwania klopidogrelu po doustnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg wynosił około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego (nieczynnego) metabolitu po podaniu pojedynczym i wielokrotnym wynosił 8 godzin.

Farmakogenetyka

Izoenzym CYP2C19 uczestniczy w wytwarzaniu zarówno czynnego, jak i pośredniego metabolitu (2-oksoklopidogrelu). Farmakokinetyka i działanie przeciwplatetkowe czynnego metabolitu klopidogrelu, oznaczane *ex vivo* w testach agregacji, różnią się w zależności od genotypu CYP2C19.

Allel CYP2C19*1 odpowiada w pełni funkcjonalnemu metabolizmowi, zaś 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 u rasy żółtej (99%). Inne allele związane z brakiem lub zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i obejmują CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z wyżej wymienionych alleli. Opublikowane dane wskazują, że słaby metabolizm z udziałem izoenzymu CYP2C19 dotyczy około 2% osób rasy białej, 4% rasy czarnej i 14% Chińczyków. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19.

W krzyżowym badaniu z udziałem 40 zdrowych osób (po 10 z każdej z czterech grup metabolizmu z udziałem CYP2C19 [bardzo szybki, intensywny, pośredni i słaby]) oceniano farmakodynamikę i działanie przeciwplatetkowe stosując klopidogrel w dawce 300 mg, a następnie 75 mg/dobę oraz 600 mg, a następnie 150 mg/dobę, każdy schemat podawany w sumie przez 5 dni (stan stacjonarny). Nie stwierdzono istotnych różnic w ekspozycji na czynny metabolit i średnie hamowanie agregacji płytek (ang. inhibition of platelet aggregation, IPA) między osobami z bardzo szybkim, intensywnymi pośrednim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 63-71% w porównaniu z osobami z intensywnym metabolizmem. Po zastosowaniu schematu 300 mg/75 mg dziennie działanie przeciwplatetkowe było zmniejszone u osób ze słabym metabolizmem ze średnią wartością IPA (5 μM ADP) wynoszącą 24% (24 godziny) i 37% (dzień 5.) w porównaniu z 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. Podawanie schematu 600 mg/150 mg osobom ze słabym metabolizmem spowodowało, że 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. W badaniach klinicznych działania leczniczego nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

Zgodnie z powyższymi wynikami, metaanaliza danych z 6 badań i 335 pacjentów leczonych kłopidogrelem w stanie stacjonarnym 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 wynosząca, odpowiednio 5,9% i 21,4% w porównaniu z pacjentami z intensywnym metabolizmem.

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

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

W badaniach CURE, CLARITY, ACTIVE-A i w jednym z badań kohortowych (Trenk) nie obserwowano zwiększenia częstości zdarzeń względem statusu metabolizmu.

Żadna z tych analiz nie obejmowała odpowiedniej liczby danych, aby wykazać różnice w wynikach leczenia u pacjentów ze słabym metabolizmem.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu wielokrotnych dawek 75 mg kłopidogrelu na dobę hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min) było słabsze (o 25%) niż obserwowane u zdrowych osób, jednak wydłużenie czasu krwawienia było podobne do stwierdzanego u zdrowych osób otrzymujących 75 mg kłopidogrelu na dobę. Ponadto kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu wielokrotnych dawek 75 mg kłopidogrelu na dobę przez 10 dni pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było podobne do obserwowanego u osób zdrowych. Średnie wydłużenie czasu krwawienia w obu grupach było zbliżone.

Rasa

Rozpowszechnienie alleli CYP2C19, wpływających na średni i wolny metabolizm z udziałem tego izoenzymu, różni się zależnie od rasy/przynależności do grupy etnicznej (patrz „Farmakogenetyka”). Ze względu na ograniczoną ilość danych literaturowych dotyczących populacji azjatyckich nie można ocenić klinicznych skutków wpływu genotypów CYP2C19 na wyniki leczenia kłopidogrelem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one przy dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę i były konsekwencją wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące. Takiego wpływu nie obserwowano 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 dowiedziono działania rakotwórczego, gdy kłopidogrel podawano przez 78 tygodni myszom i przez 104 tygodnie szczurom w dawkach do 77 mg/kg mc. na dobę (co odpowiada co najmniej 25-krotnej ekspozycji u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę).

W szeregu badań *in vivo* i *in vitro* kłopidogrel nie wykazywał działania genotoksycznego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 112)
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Olej roślinny uwodorniony

Otoczka:

Opadry Pink 03B54942:
Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz S-1-17823 Black:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Alkohol n-butyłowy
Glikol propylenowy
Alkohol izopropylowy
Amonu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium, w tekturowym pudełku albo w butelki z HDPE z saszetką zawierającą środek pochłaniający wilgoć.

Wielkość opakowań

Blistry: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych

Butelki z HDPE z zamknięciem PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, z saszetką zawierającą środek pochłaniający wilgoć: 100 tabletek powlekanych.

Butelki z HDPE z delikatnie żebrowaną zakrętką z PP i saszetką zawierającą środek pochłaniający wilgoć: 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16373

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.04.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.10.2022 r.