

# CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TROMBEX, 75 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe, z wytłoczoną liczbą „75” po jednej stronie i liczbą „1171” po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa w objawowej miażdżycy.

Kłopidogrel jest wskazany:

- 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.
- u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:
  - bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym u pacjentów, którym wszczepia się stent w czasie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA), z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w skojarzeniu z ASA, u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (w tym u pacjentów, którym wszczepia się stent) lub u pacjentów leczonych zachowawczo kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego lub fibrinolitycznego.

U pacjentów z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem przemijającego niedokrwienia mózgu (ang. TIA - Transient Ischemic Attack) lub niewielkim udarem niedokrwiennym (ang. IS - Ischemic Stroke)

Kłopidogrel w skojarzeniu z ASA wskazany jest u:

- dorosłych pacjentów z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD<sup>2</sup>  $\geq 4$ ) lub niewielkiego IS (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) w ciągu 24 godzin od wystąpienia TIA lub IS.

Profilaktyka miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych w migotaniu przedsionków

U dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy mają przynajmniej jeden czynnik ryzyka wystąpienia zdarzeń naczyniowych, którzy nie powinni być leczeni antagonistami witaminy K (VKA) i którzy mają niskie ryzyko krwawienia, kłopidogrel jest wskazany do stosowania w połączeniu z ASA w celu zapobiegania miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru.

<sup>1</sup> Wiek, Ciśnienie tętnicze, Objawy kliniczne, Czas trwania objawów, Cukrzyca

<sup>2</sup> Skala Udarów Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale)

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### *Dorośli i pacjenci 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 lub 600 mg. U pacjentów w wieku <75 lat, u których planowana jest przezskórna interwencja wieńcowa można rozważyć podanie dawki nasycającej wynoszącej 600 mg (patrz punkt 4.4). Leczenie klopidogrelem można kontynuować dawką 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym (ASA) 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się aby 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:
  - w przypadku pacjentów leczonych farmakologicznie, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego lub fibrynolitycznego klopidogrel należy stosować w dawce 75 mg na dobę poprzedzonej dawką nasycającą 300 mg, w skojarzeniu z ASA i lekami trombolitycznymi lub bez leków trombolitycznych. U pacjentów leczonych zachowawczo w wieku powyżej 75 lat leczenie klopidogrelem należy rozpocząć bez podawania dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej cztery tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania klopidogrelu i ASA w okresie powyżej czterech tygodni w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).
  - kiedy przewidziana jest przezskórna interwencja wieńcowa (PCI, ang. *percutaneous coronary intervention*):
    - podawanie klopidogrelu należy rozpocząć od dawki nasycającej 600 mg u pacjentów poddanych leczeniu pierwotnemu PCI oraz u pacjentów poddanych zabiegowi PCI dłużej niż 24 godziny od otrzymania leczenia fibrynolitycznego. U pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat dawkę nasycającą 600 mg należy podawać ostrożnie (patrz punkt 4.4).
    - pacjentom poddanym zabiegowi PCI należy podawać dawkę nasycającą klopidogrelu 300 mg w ciągu 24 godzin od otrzymania leczenia fibrynolitycznego.

Leczenie klopidogrelem należy kontynuować w dawce 75 mg raz na dobę w skojarzeniu z ASA w dawce 75 mg – 100 mg na dobę. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po pojawieniu się objawów i kontynuować do 12 miesięcy (patrz punkt 5.1).

Dorośli pacjenci z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA lub niewielkim IS:

Dorośli pacjenci z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD2  $\geq 4$ ) lub niewielkim IS (NHSS  $\leq 3$ ) powinni otrzymać dawkę nasycającą klopidogrelu 300 mg, a następnie 75 mg klopidogrelu raz na dobę oraz ASA (75 - 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 przeciwplatekową.

U pacjentów z migotaniem przedsionków, klopidogrel powinien być podawany raz na dobę w dawce 75 mg. Należy rozpocząć i kontynuować stosowanie ASA (75-100 mg na dobę) w połączeniu z klopidogrelem (patrz punkt 5.1)

W przypadku pominięcia dawki:

- w czasie krótszym niż 12 godzin po zwyczajowej porze: pacjent powinien przyjąć dawkę natychmiast, a następnie przyjąć następną dawkę tak jak zazwyczaj.
- w czasie dłuższym niż 12 godzin: pacjent powinien przyjąć następną dawkę o zwyczajowej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q):

- U pacjentów w wieku <75 lat, gdy planowana jest przezskórna interwencja wieńcowa, można rozważyć podanie dawki nasycającej 600 mg (patrz punkt 4.4).

Ostry zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST:

- Dla pacjentów leczonych zachowawczo kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego/fibrynolitycznego: u pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć bez dawki nasycającej.

U pacjentów poddanych pierwotnie PCI oraz u pacjentów poddanych PCI po ponad 24 godzinach od otrzymania terapii fibrynolitycznej:

- U pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat dawkę nasycającą 600 mg należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

##### *Dzieci i młodzież*

Kłopidogrel nie powinien być stosowany u dzieci z powodu wątpliwości dotyczących 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 skłonność do krwawień jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Może być podawany z jedzeniem lub bez.

### **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, jeśli w przebiegu leczenia wystąpią objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatekcyjnych, 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, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym inhibitory COX-2 lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs), silne induktory cytochromu CYP2C19 lub inne produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia, takie jak pentoksyfina (patrz punkt 4.5). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku, nie zaleca się stosowania potrójnej terapii przeciwplatekcyjnej (klopidogrel + kwas acetylosalicylowy + dipirydamol) w profilaktyce wtórnej udaru mózgu u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym nie spowodowanym zatorowością sercowopochodną lub TIA (patrz punkt 4.5 oraz 4.8). 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 klopidogrelu 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 i w tym czasie działanie przeciwplatekowe jest niepożądane, leczenie klopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy stomatologów o przyjmowaniu klopidogrelu przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego produktu leczniczego. Klopidogrel 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 klopidogrel (sam lub w skojarzeniu z ASA), i że powinni informować lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu (miejsce lub czas trwania).

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

Zastosowanie dawki nasycającej klopidogrelu 600 mg należy rozważyć wyłącznie po indywidualnej ocenie ryzyka krwawienia przez lekarza, ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat ze STEMI, poddanych zabiegowi PCI oraz zwiększone ryzyko krwawienia.

#### Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP) po leczeniu klopidogrelem, 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 klopidogrelem. 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 klopidogrelem powinno być przerwane.

### Świeży udar niedokrwienny

#### – *Rozpoczęcie leczenia*

- U pacjentów z ostrym, niewielkim IS lub z umiarkowanym do wysokiego 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 IS lub z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA, u których w wywiadzie stwierdzono (nie wywołujący urazów) krwotok wewnątrzczaszkowy.
- U pacjentów ze znacznym IS monoterapię klopidogrelem należy rozpocząć dopiero po pierwszych 7 dniach od wystąpienia objawów.

#### – *Pacjenci ze znacznym IS (NIHSS >4)*

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

#### – *Pacjenci ze świeżym, niewielkim IS lub z umiarkowanym do wysokiego 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 trombektomia wewnątrznaczyniowa, a także u pacjentów u których planowane jest leczenie trombolityczne lub przeciwzakrzepowe. Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne nie jest zalecane w takich sytuacjach.

### Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetyka: U pacjentów, którzy wolno metabolizują CYP2C19, klopidogrel w zalecanych dawkach tworzy mniej aktywnych metabolitów i ma mniejszy wpływ na funkcję płytek. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do czynnego metabolitu, jednoczesne stosowanie leków hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych lub 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

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

### Reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

Należy zebrać wywiad w kierunku występowania nadwrażliwości na tienopirydyny (takie jak klopidogrel, tyklopidyna, prasugrel), gdyż zgłaszano występowanie reakcji krzyżowych wśród tienopirydyn (patrz punkt 4.8). Tienopirydyny mogą powodować reakcje alergiczne o nasileniu łagodnym do ciężkiego, takie jak wysypka, obrzęk naczynioruchowy lub hematologiczne reakcje krzyżowe, takie jak trombocytopenia oraz neutropenia. Pacjenci, u których wcześniej rozpoznano reakcję alergiczną i (lub) reakcję hematologiczną na jedną z tienopirydyn mogą mieć podwyższone ryzyko rozwoju takich samych lub innych reakcji na pozostałe tienopirydyny. Zaleca się monitorowanie objawów przedmiotowych nadwrażliwości u pacjentów ze stwierdzoną alergią na tienopirydyny.

### Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne dotyczące stosowania klopidogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone. Z tego względu klopidogrel 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. Z tego względu klopidogrel należy stosować ostrożnie w tej populacji (patrz punkt 4.2).

### Substancje pomocnicze

Trombex zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia

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

### 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 zmienia farmakokinetyki S-warfaryny lub międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów poddanych długotrwałej terapii warfaryną, równoczesne podawanie klopidogrelu z warfaryną zwiększa ryzyko krwawienia z powodu niezależnego wpływu 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 ASA w dawce 500 mg 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 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 do obserwowanej 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 ze względu na brak badań dotyczących interakcji z innymi NLPZ nie jest obecnie jasne, czy istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Z tego względu w przypadku jednoczesnego stosowania NLPZ, w tym inhibitorów COX-2, i kłopidogrelu należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

### Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs)

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, ponieważ SSRI wpływają na aktywację płytek krwi i zwiększają ryzyko krwawienia.

### Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia

#### Induktory CYP2C19

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

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

#### Inhibitory CYP2C19

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do czynnego metabolitu, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

### Inhibitory pompy protonowej (ang. Proton Pump Inhibitors, PPI)

Omeprazol w dawce 80 mg stosowany raz dziennie jednocześnie z kłopidogrelem lub w ciągu 12 godzin między podaniem tych dwóch leków zmniejszał ekspozycję na aktywne metabolity o 45% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca). Spadek był związany z 39% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca) zmniejszeniem hamowania agregacji płytek. Podobna reakcja jest oczekiwania w przypadku jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i kłopidogrelu.

W badaniach obserwacyjnych i badaniach klinicznych opisywano niejednoznaczne dane dotyczące klinicznych następstw opisanych interakcji farmakokinetycznych (PK) lub farmakodynamicznych (PD) w odniesieniu do poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu lub ezomeprazolu (patrz punkt 4.4).

Mniej wyraźny spadek ekspozycji na metabolity został zaobserwowany z pantoprazolem lub lanzoprazolem. Stężenie aktywnych metabolitów w osoczu zmniejszyło się o 20% (dawka nasycająca) i 14% (dawka podtrzymująca) podczas jednoczesnego leczenia pantoprazolem w dawce 80 mg raz na dobę. Było to

związane ze zmniejszeniem średniej hamowania agregacji płytek odpowiednio o 15% i 11%. Wyniki te wskazują, że klopidogrel może być stosowany z pantoprazolem.

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

#### Wzmocniona terapia przeciwwirusowa (ang. antiretroviral therapy, ART)

Pacjenci z HIV leczeni wzmocnionymi terapiami przeciwwirusowymi (ART) są w grupie wysokiego ryzyka zdarzeń naczyniowych.

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

#### 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 dwoma tymi lekami - atenololem i nifedypiną. Ponadto, na farmakodynamiczną aktywność klopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu, lub estrogenu.

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

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

#### Produkty lecznicze będące substratami CYP2C8

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

Oprócz informacji o specyficznych interakcjach produktów leczniczych, opisanych powyżej, nie przeprowadzono badań interakcji 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), antagonistów 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.



Podobnie jak w przypadku innych doustnych inhibitorów P2Y<sub>12</sub>, jednoczesne podawanie agonistów opioidów może potencjalnie opóźnić i zmniejszać wchłanianie klopidogrelu, prawdopodobnie z powodu spowolnionego opróżniania żołądka. Znaczenie kliniczne tych badań nie jest znane. Należy rozważyć użycie pozajelitowego leku przeciwpłytkowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, wymagających jednoczesnego podawania morfiny lub innych agonistów opioidowych.

#### *Rozuwastatyna:*

Wykazano, że 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) bezwzględnie na  $C_{max}$  po wielokrotnym podaniu dawki 75 mg klopidogrelu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Ze względu na to, że nie są dostępne dane kliniczne dotyczące ekspozycji na klopidogrel podczas ciąży, aby zachować ostrożność, zalecane jest nie stosowanie 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 kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że klopidogrel przenika do mleka. Z tego względu, aby zachować ostrożność, nie należy karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym Trombex.

### Płodność

Nie wykazano wpływu klopidogrelu na płodność w badaniach na zwierzętach.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Klopidogrel był oceniany pod kątem bezpieczeństwa u więcej niż 44 000 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, w tym ponad 12 000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. Ogólnie, w badaniu CAPRIE klopidogrel w dawce 75 mg/dobę był porównywalny do ASA w dawce 325 mg/dobę niezależnie od wieku, płci i rasy. Klinicznie istotne niepożądane reakcje obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A omówiono poniżej. Poza doświadczeniem z badań klinicznych, reakcje niepożądane zgłaszane były również spontanicznie.

Krwawienie jest najczęściej zgłaszaną reakcją zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu do leczenia, gdzie było przeważnie zgłaszane podczas pierwszego miesiąca leczenia.

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

W badaniu CURE nie występowało więcej poważnych krwawień po klopidogrelu + 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 klopidogrelu + 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 zbliżona w obu grupach. Istniała zgodność pomiędzy 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, współczynnik występowania poważnych krwawień był wyższy w grupie kłopidogrel + ASA niż w grupie placebo + ASA (6,7% w porównaniu z 4,3%). Poważne krwawienie w obu grupach było głównie pochodzenia zewnątrzczaszkowego (5,3% dla grupy kłopidogrel + ASA; 3,5% w grupie placebo + ASA), przeważnie z przewodu pokarmowego (3,5% w porównaniu z 1,8%). Istniała przewaga krwawień wewnątrzczaszkowych w grupie leczonej kłopidogrelem + ASA w porównaniu z grupą placebo + ASA (odpowiednio 1,4% w porównaniu z 0,8%). Nie było istotnych statystycznie różnic we współczynnikach krwawienia śmiertelnego (1,1% w grupie kłopidogrel + ASA i 0,7% w grupie placebo + ASA) i udaru krwotocznego mózgu (odpowiednio 0,8% i 0,6%) pomiędzy grupami.

W badaniu TARDIS, u pacjentów po niedawno przeżytym udarze niedokrwiennym mózgu, otrzymujących intensywne leczenie przeciwplatekowe trzema produktami leczniczymi (kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel + dipirydamol) występowało więcej krwawień i krwawień o większym nasileniu w porównaniu z samym kłopidogrelem lub w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym i dipirydamolem (skorygowany współny iloraz szans (OR) wynosił 2,54, 95% CI 2,05-3,16,  $p < 0,0001$ ).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Niepożądane reakcje, które wystąpiły albo podczas badań klinicznych albo były spontanicznie zgłaszane zostały wymienione w tabeli poniżej. Ich częstość jest zdefiniowana następująco: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy układów i narządów objawy niepożądane zostały podane zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznaną*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia	neutropenia, w tym ciężka neutropenia	zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko, częstość nieznana*</b>
<b>Zaburzenia serca</b>				zespół Kounisa (alergiczna dławica piersiowa związana ze skurczem naczyń wieńcowych/ alergiczny zawał mięśnia sercowego) związany z reakcją alergiczną na kłopidogrel*
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje krzyżowe związane z nadwrażliwością na leki z grupy pochodnych tienopirydyny (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)*, autoimmunologiczny zespół insulinowy, który może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, szczególnie u pacjentów z podtypem HLA DRA4 (występującym częściej w populacji japońskiej)*
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				omamy, stan splątania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		krwawienie wewnątrzczaszkowe (niektóre przypadki ze skutkiem śmiertelnym), ból głowy, parestezje, zawroty głowy		zaburzenia smaku, utrata smaku
<b>Zaburzenia oka</b>		krwawienie do oka (dospójwkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko, częstość nieznana*</b>
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	krwiak			silny krwotok, krwotok z rany pooperacyjnej, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	krwawienie z nosa			krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, ból brzucha, niestrawność	wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów	krwotok pozaotrzewnowy	krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące lub limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	siniaki	wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP – acute generalised exanthematous

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko, częstość nieznana*</b>
				pustulosis)), obrzęk naczyń ruchomy, zespół nadwrażliwości polekowej, polekowy rumień z eozynofilią i objawy ogólnoustrojowe (DRESS), obrzęk naczyń ruchomy, wysypka rumieniowa lub łuszcząca się, pokrzywka, egzema, liszaj płaski
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			ginekomastia	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, ból stawów, ból mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		krwimocz		zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	krwawienie w miejscu wkłucia			gorączka
<b>Badania diagnostyczne</b>		wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszona liczba neutrofilów, zmniejszona liczba płytek krwi		

\* Informacje odnoszące się do klopidogrelu z częstością występowania „nieznana”.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie w następstwie podawania klopidogrelu 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 klopidogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie masy płytkowej może odwrócić efekty działania klopidogrelu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

Klopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit klopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek, klopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Czynny metabolit klopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y<sub>12</sub> i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego, płytki poddane działaniu klopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Klopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.

Ponieważ czynny metabolit klopidogrelu powstaje na skutek metabolizmu regulowanego przez enzymy CYP450, z których część wykazuje polimorfizm lub ich aktywność może być zahamowana przez inne produkty lecznicze, nie u wszystkich pacjentów dochodzi do oczekiwanego zahamowania agregacji płytek krwi.

#### Działanie farmakodynamiczne

Wielokrotne dawki 75 mg na dobę powodują od pierwszego dnia znaczne zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek, które stopniowo narasta i osiąga stan równowagi między dniem 3. a dniem 7. W stanie równowagi, średni poziom hamowania obserwowany po dawce 75 mg na dobę wynosił między 40% a 60%. Agregacja płytek i czas krwawienia stopniowo powracają do wartości wyjściowych, zazwyczaj w ciągu 5 dni po zaprzestaniu leczenia.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność klopidogrelu były oceniane w 7 badaniach, z podwójnie ślepą próbą, z udziałem ponad 100 000 pacjentów: badanie CAPRIE, porównujące klopidogrel do ASA, i badania CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT oraz ACTIVE-A porównujące klopidogrel do 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. *Peripheral Arterial Disease, PAD*). Pacjenci byli dobrani losowo do grupy stosującej klopidogrel w dawce 75 mg/dobę lub ASA w dawce 325 mg/dobę i byli obserwowani przez okres 1 roku do 3 lat. W podgrupie z zawałem mięśnia sercowego, większość pacjentów otrzymywała ASA przez pierwsze kilka dni po ostrym zawałe mięśnia sercowego.

Klopidogrel, w porównaniu do 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 [ang. *Intention To Treat, ITT*], zaobserwowano 939 incydentów w grupie pacjentów stosujących klopidogrel i 1020 incydentów w grupie ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. *Relative Risk Reduction, RRR*) 8,7%; [95% CI: 0,2 do 16,4]  $p=0,045$ ), co oznacza na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata, ochronę do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała znaczących różnic pomiędzy klopidogrelem (5,8%) i 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 znamiennie 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 w wieku powyżej 75 lat była mniejsza niż obserwowana u pacjentów w wieku  $\leq 75$  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 grupy otrzymującej klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie dawka 75 mg/dobę,  $N = 6259$ ) lub do grupy otrzymującej placebo ( $N = 6303$ ), obydwa podawane w skojarzeniu z ASA (75 - 325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Pacjenci byli leczeni przez okres do jednego roku. W badaniu 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 klopidogrel i placebo. Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. *Cardiovascular, CV*), zawał mięśnia sercowego (ang. *Myocardial Infarction, MI*) lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej klopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie stosującej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej klopidogrelem: 20% (95% CI: 10% do 28%;  $p=0,00009$ ) (względne zmniejszenie ryzyka: 17% w przypadku, gdy pacjenci byli leczeni zachowawczo, 29% w przypadku pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych (ang. *PTCA – Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) z lub bez stentu i 10% u pacjentów poddanych operacji wieńcowego przeszczepu omijającego (ang. *Coronary Artery Bypass Graft, CABG*)). 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 w przypadku leczenia trwającego dłużej niż 3 miesiące korzyść obserwowana w grupie stosującej klopidogrel+ASA nie zwiększała się dalej, podczas gdy ryzyko krwotoku utrzymywało się (patrz punkt 4.4).

Stosowanie klopidogrelu 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% do 28,3%).

Liczba pacjentów, u których wystąpił równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn CV, MI, udar lub niedokrwienie odporne na leczenie) 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), którym 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 (CV, MI, udar), jak również znamienne zmniejszenie RRR o 23,9%, w odniesieniu do drugiego równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar lub niedokrwienie odporne na leczenie). Ponadto, profil bezpieczeństwa kłopidogrelu w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z uzyskanymi 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-adrenolityki i inhibitory ACE). Skuteczność kłopidogrelu obserwowano niezależnie od dawki ASA (75-325 mg raz na dobę).

#### *Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST*

U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), bezpieczeństwo i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby, CLARITY, prospektywnej analizy podgrupy CLARITY (CLARITY PCI) 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 dawka 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 zamknięcia tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala lub zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego przed angiografią naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% beta-adrenolityki, 54,7% inhibitory ACE i 63% statyny.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania osiągnęło piętnaście procent (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.

Analiza podgrupy **CLARITY PCI** obejmowała 1863 pacjentów ze STEMI poddanych zabiegowi PCI. U pacjentów otrzymujących 300 mg dawki nasycającej (LD) kłopidogrelu ( $n=933$ ) wystąpiło istotne zmniejszenie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, po zawałe mięśnia sercowego lub udarze po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo ( $n=930$ ) (3,6% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 6,2% w przypadku placebo, OR: 0,54;



95% CI: 0,35-0,85;  $p=0,008$ ). U pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg wystąpiło istotne zmniejszenie częstości zgonów sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru przez 30 dni po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (7,5% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 12,0% w przypadku placebo, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81;  $p=0,001$ ). Ten złożony punkt końcowy oceniany w całej populacji badania CLARITY nie był istotny statystycznie jako drugorzędowy punkt końcowy. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania większych bądź mniejszych krwawień między obydwoimi rodzajami leczenia (2,0% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 1,9% w przypadku placebo,  $p>0,99$ ). Wyniki tej analizy potwierdzają wcześniejsze zastosowanie dawki nasycającej kłopidogrelu w STEMI oraz strategię rutynowego wcześniejszego leczenia kłopidogrelem u pacjentów poddanych zabiegowi PCI.

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 czasu 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 w wieku  $\geq 60$  lat (26% w wieku  $\geq 70$  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.

#### Dawka nasycająca kłopidogrelu 600 mg u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych zabiegowi PCI

##### **CURRENT-OASIS-7** (ang. *Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Randomizowane badanie czynnikowe obejmowało 25 086 osób z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. *Acute Coronary Syndrome*), u których planowana była pierwotna przezskórna interwencja wieńcowa (PCI). Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej podwójną dawkę (600 mg w 1. dniu, następnie 150 mg w dniach 2-7, następnie 75 mg na dobę) lub do grupy otrzymującej standardową dawkę (300 mg w 1. dniu, następnie 75 mg na dobę) kłopidogrelu oraz do grupy otrzymującej wysoką dawkę (300-325 mg na dobę) lub niską dawkę (75-100 mg) ASA. U 24 835 pacjentów z ACS włączonych do badania wykonano angiografię wieńcową oraz 17 263 zostało poddanych zabiegowi PCI. Wśród 17 263 pacjentów poddanych zabiegowi PCI, w porównaniu z dawką standardową, kłopidogrel w dawce podwójnej zmniejszał częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (3,9% w porównaniu do 4,5%, skorygowane HR= 0,86, 95% CI 0,74-0,99,  $p=0,039$ ) oraz znacząco zmniejszał częstość występowania zakrzepicy w stencie (1,6% w porównaniu do 2,3%, HR: 0,68; 95% CI: 0,55 0,85;  $p=0,001$ ). Poważne krwawienia występowały częściej przy stosowaniu podwójnej dawki niż przy stosowaniu dawki standardowej kłopidogrelu (1,6% w porównaniu do 1,1%, HR=1,41, 95% CI 1,09-1,83,  $p=0,009$ ). W tym badaniu kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg wykazał stałą skuteczność u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat oraz u pacjentów w wieku  $< 75$  lat.

##### **ARMYDA-6 MI** (ang. *The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

W tym randomizowanym, prospektywnym, międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu oceniano wstępne leczenie kłopidogrelem w dawce nasycającej 600 mg, w porównaniu z dawką nasycającą 300 mg, w warunkach pilnej PCI z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Pacjenci otrzymywali kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg ( $n=103$ ) lub kłopidogrel w dawce nasycającej 300 mg ( $n=98$ ) przed zabiegiem PCI, następnie przepisywano im dawkę 75 mg/dobę od pierwszego dnia po PCI do 1 roku. Pacjenci otrzymujący kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg mieli istotnie mniej rozległy zawał w

porównaniu z pacjentami otrzymującymi dawkę nasycającą 300 mg. Rzadziej występowała tromboliza w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego stopnia <3 po zabiegu PCI przy stosowaniu dawki nasycającej 600 mg (5,8% w porównaniu do 16,3%,  $p=0,031$ ), poprawiła się frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) przy wypisie ( $52,1 \pm 9,5\%$  w porównaniu do  $48,8 \pm 11,3\%$ ,  $p=0,026$ ), a 30-dniowe poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe były rzadsze (5,8% w porównaniu do 15%,  $p=0,049$ ). Nie obserwowano wzrostu krwawienia lub powikłań w miejscu wkłucia (drugorzędowe punkty końcowe w dniu 30).

#### **HORIZONS-AMI** (ang. *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Została przeprowadzona analiza post-hoc w celu oceny, czy kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg zapewnia szybsze i silniejsze hamowanie aktywacji płytek krwi. Analiza miała na celu zbadanie wpływu dawki nasycającej 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg w 30-dniowych wynikach klinicznych u 3311 pacjentów podczas głównego badania ( $n=1153$ ; grupa z dawką nasycającą 300 mg;  $n=2158$ ; grupa z dawką nasycającą 600 mg) przed cewnikowaniem serca, a następnie w dawce 75 mg/dobę przez  $\geq 6$  miesięcy po wypisie ze szpitala. Wyniki wykazały istotnie niższe 30-dniowe nieskorygowane współczynniki śmiertelności (1,9% w porównaniu do 3,1%,  $p=0,03$ ), ponowny zawał (1,3% w porównaniu do 2,3%,  $p=0,02$ ) oraz pewna lub prawdopodobna zakrzepica w stencie (1,7% w porównaniu do 2,8%,  $p=0,04$ ) przy dawce nasycającej 600 mg bez większych krwawień. W analizie wielu zmiennych, dawka nasycająca 600 mg była niezależnym czynnikiem predykcyjnym niższych częstości występowania 30-dniowych poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (HR: 0,72 [95% CI: 0,53-0,98],  $p=0,04$ ). Częstość występowania poważnych krwawień (niezwiązanych z CABG) wynosiła 6,1% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 600 mg oraz 9,4% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 300 mg ( $p=0,0005$ ). Niewielka częstość krwawienia wynosiła 11,3% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 600 mg oraz 11,3% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 300 mg ( $p=0,03$ ).

#### *Długotrwałe (12-miesięczne) leczenie kłopidogrelem u pacjentów ze STEMI po zabiegu PCI*

#### **CREDO** (ang. *Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie w celu oceny korzyści z długotrwałego (12-miesięcznego) leczenia kłopidogrelem po zabiegu PCI. 2216 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg ( $n=1,053$ ) lub grupy placebo ( $n=1,063$ ) od 3 do 24 godzin przed zabiegiem PCI. Wszyscy pacjenci otrzymali również 325 mg aspiryny. Wszyscy pacjenci otrzymywali kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę do 28 dnia w obu grupach. Od 29 dnia do 12 miesięcy pacjenci należący do grupy otrzymującej kłopidogrel, otrzymywali kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę, a w grupie kontrolnej otrzymywali placebo. Obie grupy otrzymywały ASA przez całe badanie (81 do 325 mg/dobę). Rok po stosowaniu kłopidogrelu zaobserwowano znaczące zmniejszenie łącznego ryzyka zgonu, zawału mięśnia sercowego lub udaru (względne zmniejszenie o 26,9%; 95% CI: 3,9%-44,4%;  $p=0,02$ ; bezwzględne zmniejszenie o 3%) w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano istotnego wzrostu częstości występowania poważnych krwawień (8,8% w przypadku stosowania kłopidogrelu w porównaniu do 6,7% w przypadku placebo,  $p=0,07$ ) lub niewielkich krwawień (5,3% w przypadku stosowania kłopidogrelu w porównaniu do 5,6% w przypadku placebo,  $p=0,84$ ) po roku. Głównym wnioskiem tego badania jest to, że kontynuacja leczenia kłopidogrelem oraz ASA przez co najmniej rok prowadzi do statystycznie i klinicznie istotnego zmniejszenia częstości występowania poważnych zdarzeń zakrzepowych.

#### **EXCELLENT** (ang. *Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Prospektywne, otwarte, randomizowane badanie zostało przeprowadzone w Korei w celu oceny, czy 6-miesięczna podwójna terapia przeciwplatek (DAPT) nie byłaby gorsza niż 12-miesięczna terapia DAPT po wszczepieniu stentów uwalniających lek. Badanie przeprowadzono na grupie 1443 pacjentów poddanych implantacji, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 6 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę przez 6 miesięcy, a następnie sam ASA przez 12 miesięcy) lub przez 12 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę przez 12 miesięcy). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości

występowania niewydolności naczyń docelowych (łącznie ze zgonem, zawałem mięśnia sercowego lub rewaskularyzacją naczyń docelowych), która była pierwszorzędnym punktem końcowym między grupą 6-miesięczną a 12-miesięczną DAPT (HR: 1,14; 95% CI: 0,70-1,86; p=0,60). Badanie wykazało również brak istotnych różnic w punkcie końcowym bezpieczeństwa (zgon, zawał mięśnia sercowego, udar, zakrzepica w stencie lub poważne krwawienie TIMI) między grupą 6-miesięczną a 12-miesięczną DAPT (HR: 1,15; 95% CI: 0,64-2,06; p=0,64). Głównym wnioskiem tego badania było to, że 6-miesięczna terapia DAPT nie była gorsza niż 12-miesięczna terapia DAPT pod względem ryzyka uszkodzenia naczynia docelowego.

#### Deeskalacja leczenia inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub> na kłopidogrel w skojarzeniu z aspiryną, po ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (ang. *Acute Coronary Syndrome*, ACS).

W kluczowych badaniach klinicznych nad silniejszymi inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub>, kliniczne korzyści tikagreloru i prasugrelu są związane ze znacznym zmniejszeniem nawracających incydentów niedokrwiennych (w tym ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie, zawału mięśnia sercowego, pilnej rewaskularyzacji). Chociaż korzystne działanie związane z incydentami niedokrwiennymi było stałe przez cały pierwszy rok, większe zmniejszenie występowania nawrotu incydentu niedokrwiennego po ACS obserwowano w pierwszych dniach po rozpoczęciu leczenia. Z kolei analizy *post-hoc* wykazały statystycznie istotny wzrost ryzyka krwawienia związanego z przyjmowaniem silniejszych inhibitorów receptora P2Y<sub>12</sub>, występującego głównie w fazie podtrzymującej, po pierwszym miesiącu stosowania po wystąpieniu ACS. Badania TOPIC i TROPICAL-ACS zostały zaprojektowane, aby zbadać, jak ograniczyć przypadki krwawienia przy zachowaniu skuteczności.

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

Randomizowane badanie otwarte obejmowało pacjentów po ostrym zespole wieńcowym wymagających przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Pacjenci przyjmujący aspirynę i silniejszy inhibitor receptora P2Y<sub>12</sub>, u których nie wystąpiły działania niepożądane w ciągu miesiąca zostali przydzieleni do przejścia na ustaloną dawkę aspiryny z kłopidogrelem (deeskalacja podwójnego leczenia przeciwplateletowego – DAPT, ang. *dual antiplatelet therapy*) lub kontynuowali dotychczasowy schemat dawkowania leków (niezmienione DAPT).

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

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

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

Randomizowane badanie otwarte obejmowało 2 610 pacjentów z obecnymi biomarkerami ostrych zespołów wieńcowych po przeprowadzonej skutecznej PCI. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 14 dni prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę (n=1306) lub do grupy otrzymującej prasugrel przez 7 dni w dawce 5 lub 10 mg na dobę, a następnie zastosowano deeskalację leczenia podając od 8 do 14 dnia kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę (n=1304) w skojarzeniu z ASA (<100 mg na dobę). W 14 dniu przeprowadzono badanie czynności płytek krwi (PFT). Pacjenci przyjmujący tylko prasugrel, kontynuowali jego przyjmowanie przez 11,5 miesiąca.

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

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był każdy nowy incydent udaru (niedokrwienny krwotoczny) w ciągu pierwszych 90 dni po ostrym, niewielkim IS lub TIA wysokiego ryzyka.

Wystąpiło to u 212 chorych (8,2%) w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 303 pacjentami (11,7%) w grupie ASA (wskaźnik zagrożenia [ang. HR - hazard ratio], 0,68; 95% przedział ufności [ang. CI - confidence interval], 0,57 do 0,81; P<0,001). IS wystąpił u 204 pacjentów (7,9%) w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 295 (11,4%) w grupie ASA (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 do 0,81; P<0,001). Udar krwotoczny wystąpił u 8 pacjentów w każdej z dwóch badanych grup (0,3% każdej z nich). Umiarkowany lub silny krwotok wystąpił u siedmiu pacjentów (0,3%) w grupie kłopidogrelu- ASA i u ośmiu (0,3%) w

grupie ASA ( $P = 0,73$ ). Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzenia krwawiącego wynosiła 2,3% w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 1,6% w grupie ASA (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 do 2,10;  $P = 0,09$ ).

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

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

Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności stanowił połączenie poważnych incydentów niedokrwiennych (IS, MI lub zgon z powodu niedokrwiennego zdarzenia naczyniowego) w 90. dniu. Wystąpiło to u 121 pacjentów (5,0%) otrzymujących kłopidogrel i ASA w porównaniu do 160 pacjentów (6,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 do 0,95;  $P = 0,02$ ). Wtórny wynik IS wystąpił u 112 pacjentów (4,6%) otrzymujących kłopidogrel i ASA w porównaniu do 155 pacjentów (6,3%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 do 0,92;  $P = 0,01$ ).

Pierwszorzędowy wynik bezpieczeństwa w przypadku poważnego krwotoku wystąpił u 23 z 2432 pacjentów (0,9%) otrzymujących kłopidogrel i ASA oraz u 10 z 2449 pacjentów (0,4%) otrzymujących tylko ASA (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 do 4,87;  $P = 0,02$ ). Niewielki krwotok wystąpił u 40 pacjentów (1,6%) otrzymujących kłopidogrel i ASA oraz u 13 (0,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 do 5,83;  $P = 0,001$ ).

**CHANCE i POINT Analiza przebiegu w czasie**

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

**Tabela 1 - Rozkład w czasie poważnych incydentów niedokrwiennych i poważnych krwotoków według przepisanej terapii 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=5,035)	458	330	36	21
	CLP+ASA (n=5,016)	328	217	30	14
	Różnica	130	113	6	7
Poważne krwotoki	ASA (n=5,035)	18	4	2	1
	CLP+ASA (n=5,016)	30	10	4	2
	Różnica	-12	-6	-2	-1

**Migotanie przedsionków**

Badania ACTIVE-W i ACTIVE-A, oddzielne badania w programie ACTIVE, uwzględniające pacjentów z migotaniem przedsionków (AF), którzy mieli przynajmniej jeden czynnik ryzyka wystąpienia zdarzeń naczyniowych. Na podstawie kryteriów kwalifikacji, lekarze kwalifikowali pacjentów do ACTIVE-W jeśli

byli kandydatami odpowiednimi do leczenia antagonistami witaminy K (VKA) (takimi jak warfaryna). Badanie ACTIVE-A uwzględniało pacjentów, którzy nie mogli otrzymywać terapii VKA, ponieważ nie mogli lub nie chcieli otrzymać leczenia.

Badanie ACTIVE-W wykazało, że leczenie antykoagulantami z antagonistami witaminy K było bardziej skuteczne niż kłopidogrelem i ASA.

Badanie ACTIVE-A (N=7554) było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem, z podwójnie ślepą próbą, porównującym stosowanie kłopidogrelu 75 mg/dobę + ASA (N = 3772) z placebo + ASA (N = 3782). Dawką rekomendowaną dla ASA było 75 do 100 mg/ dobę. Pacjenci byli poddani leczeniu do 5 lat.

Pacjenci włączeni do programu ACTIVE metodą randomizacji, mieli udokumentowane migotanie przedsionków, tj. albo utrwalone migotanie przedsionków lub przynajmniej 2 epizody nawracającego migotania przedsionków w ciągu ostatnich 6 miesięcy i mieli przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: wiek  $\geq 75$  lat lub wiek od 55 do 74 lat i cukrzycę wymagającą leczenia albo udokumentowany zawał serca, albo udokumentowaną chorobę wieńcową; leczenie nadciśnienia tętniczego; uprzedni udar; przemijający atak niedokrwienny (TIA), lub zator układowy zlokalizowany poza CNS; dysfunkcje lewej komory z frakcją wyrzutową lewej komory  $< 45\%$ ; lub udokumentowaną chorobą naczyń obwodowych. Średni wynik CHADS<sub>2</sub> wynosił 2,0 (zakres 0-6).

Głównym kryterium wykluczającym pacjentów były udokumentowana choroba wrzodowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; wcześniejsze krwawienie wewnętrzne; znacząca trombocytopenia (liczba płytek  $< 50 \times 10^9/l$ ); wymagane leczenie kłopidogrelem lub doustnymi antykoagulantami; lub nietolerancja któregokolwiek z dwóch składników.

Siedemdziesiąt trzy procent (73%) pacjentów zakwalifikowanych do badania ACTIVE-A nie mogło stosować VKA według oceny lekarzy, byli niezdolni do wykonania monitorowania INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany), wstąpiły predyspozycje do upadków lub urazu głowy, lub specyficzne ryzyko krwawienia; dla 26% pacjentów decyzja lekarzy oparta była na braku woli pacjenta do przyjmowania VKA.

Populacja pacjentów uwzględniała 41,8% kobiet. Średni wiek wynosił 71 lat, 41,6% pacjentów miało powyżej 75 lat. W sumie 23% pacjentów otrzymywało leki antyarytmiczne, 52,1% beta-adrenolityki, 54,6% inhibitory ACE i 25,4% statyny.

Liczba pacjentów, u których stwierdzono pierwszorzędowy punkt końcowy badania (czas do pierwszego pojawienia się udaru, zawału mięśnia sercowego, zatorowości poza CNS, lub zgonu z przyczyn naczyniowych) wynosiła 832 (22,1%) w grupie leczonej kłopidogrelem z kwasem acetylosalicylowym oraz 924 (24,4%) w grupie placebo z kwasem acetylosalicylowym (względne zmniejszenie ryzyka 11,1%; 95% CI od 2,4% do 19,1%;  $p=0,013$ ), głównie w wyniku znacznego zmniejszenia występowania udarów mózgu. Udar wystąpił u 296 (7,8%) pacjentów otrzymujących kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym i u 408 (10,8%) pacjentów otrzymujących placebo z kwasem acetylosalicylowym (względne zmniejszenie ryzyka 28,4%; 95% CI, od 16,8% do 38,3%;  $p=0,00001$ ).

#### *Dzieci i młodzież*

W badaniu ustalającym dawkę u 86 noworodków lub niemowląt do 24 miesiąca życia z ryzykiem zakrzepu (PICOLO), oceniono kolejne dawki kłopidogrelu 0,01, 0,1 oraz 0,2 mg/kg mc. dla niemowląt i noworodków i 0,15 mg/kg mc. tylko dla noworodków. Dawka 0,2 mg/kg mc. wywołała średnią wartość hamowania 49,3% (agregacja płytek wywołana 5  $\mu M$  ADP), które było porównywalne do tego u dorosłych przyjmujących kłopidogrel 75 mg/dobę.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, badaniu grup równoległych (CLARINET), 906 pacjentów pediatrycznych (noworodków i niemowląt) z siniczą wrodzoną chorobą serca złagodzoną przez połączenie tętnicy obwodowej z tętnicą płucną byli przydzieleni metodą randomizacji do otrzymania 0,2 mg/kg mc. (n = 467) kłopidogrelu lub (n = 439) placebo równocześnie z terapią podstawową do drugiego etapu operacji.

Średni czas między utworzeniem połączenia (shunt palliation) i pierwszym podaniem badanego produktu leczniczego wynosił 20 dni. W przybliżeniu 88% pacjentów otrzymało jednocześnie ASA (w zakresie od 1 do 23 mg/kg/dobę). Nie było istotnych różnic pomiędzy grupami w pierwszorzędownym złożonym punkcie końcowym w postaci zgonu, zakrzepu połączenia lub interwencji związanej z sercem przed upływem 120 dni życia następujących po zdarzeniu natury zakrzepowej (89 [19,1%] dla grupy klopidogrelu i 90 [20,5%] dla grupy placebo) (patrz punkt 4.2). Krwawienie było najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądanym zarówno w grupie klopidogrelu, jak i placebo; jednakże nie było znaczących różnic we współczynniku krwawienia w obu grupach. W długookresowym, uzupełniającym badaniu bezpieczeństwa, 26 pacjentów z przetrwałym połączeniem w pierwszym roku życia otrzymywało klopidogrel do 18 miesiąca życia. Nie zaobserwowano nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa w czasie długoterminowej kontynuacji.

Badania CLARINET i PICOLO zostały przeprowadzone przy użyciu ustalonego roztworu klopidogrelu. W badaniu względnej biodostępności u dorosłych, stworzony roztwór klopidogrelu wykazywał podobny zakres i nieznacznie wyższy współczynnik absorpcji w krążeniu głównym (nieaktywnego) metabolitu w porównaniu z zarejestrowaną tabletką.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek doustnych 75 mg na dobę, klopidogrel jest szybko wchłaniany. Średnie maksymalne stężenie w osoczu niezmienionego klopidogrelu (około 2,2- 2,5 ng/ml po jednej dawce 75 mg leku) występuje około 45 minut po podaniu leku. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, na podstawie wydalania z moczem metabolitów klopidogrelu.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Klopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* metabolizm klopidogrelu odbywa się poprzez dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizujące klopidogrel do nieaktywnej pochodnej - kwasu karboksylowego (stanowi 85% krążących w osoczu metabolitów), natomiast w drugim pośredniczą liczne izoenzymy cytochromu P450. Początkowo klopidogrel jest metabolizowany do metabolitu pośredniego - 2-oksoklopidogrelu, który następnie ulega przekształceniu w czynny metabolit, pochodną tiolową klopidogrelu. Czynny metabolit jest tworzony głównie przez CYP2C19, przy udziale kilku innych izoenzymów, takich jak: CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 Czynny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując ich agregację.

$C_{max}$  czynnego metabolitu jest dwa razy wyższe niż następujące po pojedynczej dawce nasycającej 300 mg klopidogrelu, tak jak po 4 dniach dawki podtrzymującej.  $C_{max}$  występuje w przybliżeniu po 30 do 60 minutach po podaniu.

### Eliminacja

Po doustnej dawce klopidogrelu 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 klopidogrelu okres półtrwania klopidogrelu wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego metabolitu wynosił 8 godzin po pojedynczym i wielokrotnym podawaniu.

## Farmakogenetyka

CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jaki 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 prawidłowemu, natomiast allele: CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 nie są funkcjonalne. Allele CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 stanowią większość alleli o zmniejszonej aktywności u osób rasy kaukaskiej (85%) i osób rasy żółtej (99%), które wolniej metabolizują. Inne allele związane z brakiem lub ze zmniejszonym metabolizmem są rzadsze i uwzględniają: CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 i \*8. Pacjent z niskim metabolizmem posiada dwie utraty funkcji alleli jak zdefiniowano powyżej. Opublikowana częstość występowania genotypów wolnych metabolizerów CYP2C19 wynosi w przybliżeniu 2% dla osób rasy kaukaskiej, 4% dla osób rasy czarnej i 14% dla osób rasy żółtej. Dostępne są testy do określenia genotypu CYP2C19 pacjenta.

W badaniu skrzyżowanym (crossover) u 40 zdrowych osób, 10 w każdej z czterech grup metabolizujących CYP2C19 (ultraszybcy, szybcy, średni i wolni), ustalono farmakokinetykę i odpowiedź antyplatekową przy użyciu 300 mg i następujących 75 mg/dobę oraz 600 mg i następujących 150 mg/dobę, w każdym kolejnym z 5 dni (stan równowagi). Nie zaobserwowano istotnych różnic w ekspozycji na aktywne metabolity i średnie hamowanie agregacji płytek (IPA) między ultraszybkimi, szybkimi i średnimi grupami metabolizującymi. U wolno metabolizujących, ekspozycja na aktywne metabolity była zmniejszona o 63-71% w porównaniu do szybko metabolizujących. Po schemacie dawkowania 300 mg/75 mg, odpowiedź antyplatekowa była zmniejszona u wolno metabolizujących ze średnim IPA (5  $\mu$ M ADP) wynoszącym 24% (24 godziny) i 37% (dzień 5) w porównaniu z IPA wynoszącym 39% (24 godziny) i 58% (dzień 5) u szybko metabolizujących i 37% (24 godziny) i 60% (dzień 5) u średnio metabolizujących.

Gdy wolno metabolizujący otrzymali w schemacie 600 mg/150 mg, ekspozycja na aktywne metabolity była większa niż w schemacie 300 mg/75 mg. Dodatkowo, IPA wyniosło 32% (24 godziny) i 61% (dzień 5), co było większe niż u wolno metabolizujących otrzymujących 300 mg/75 mg i podobne do innych grup metabolizujących CYP2C19 otrzymujących schemat 300 mg/75 mg. Odpowiedni schemat dawkowania dla populacji tych pacjentów nie został ustalony w wyniku badań klinicznych.

Zgodnie z powyższymi wynikami w meta-analizie uwzględniającej 6 badań na 335 podmiotach w stanie stabilnym leczonych klopidogrelem, wykazano że ekspozycja na aktywne metabolity spadła o 28% dla średnich metabolizujących i 72% dla wolnych metabolizujących, podczas gdy inhibicja agregacji płytek (5  $\mu$ M ADP) spadła z różnicą w IPA odpowiednio o 5,9% i 21,4%, w porównaniu do szybkich metabolizujących.

Wpływ genotypu CYP2C19 na wyniki badań klinicznych u pacjentów leczonych klopidogrelem nie został ustalony w prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach. Istnieje wiele analiz retrospektywnych, jednak do ustalenia tego działania u pacjentów leczonych klopidogrelem, dla których są wyniki genotypowania: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) i ACTIVE-A (n=601), jak również wiele opublikowanych badań kohortowych. W TRITON-TIMI 38 i 3 badaniach kohortowych (Collet, Sibbing, Giusti) łączona grupa pacjentów z albo średnio lub wolno metabolizującymi miała wyższy współczynnik zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał serca i udar) lub zakrzepicę stentu w porównaniu z szybko metabolizującymi.

W badaniu CHARISMA i jednym badaniu kohortowym (Simon), wzrost współczynnika zdarzeń został zaobserwowany tylko u wolno metabolizujących w porównaniu do szybko metabolizujących.

W badaniach CURE, CLARITY, ACTIVE-A i jednym z badań kohortowych (Trenk), nie obserwowano wzrostu współczynnika zdarzeń w oparciu o status metabolizującego.

Żadna z tych analiz nie była odpowiednio duża do wykrycia różnic w wynikach u wolno metabolizujących.

## Populacje szczególne

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

## Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnych 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 kłopidogrelu na dobę. Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po wielokrotnych 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 efekty kliniczne leczenia kłopidogrelem u rasy żółtej.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Podczas badań nieklinicznych przeprowadzonych 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 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 przez 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 vitro* i *in vivo* 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  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Makrogol 6000  
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona  
Olej rycynowy, uwodorniony

#### *Otoczka:*

Opadry 32K14834 typ II  
Laktoza jednowodna  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Triacetyna

Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Wosk Carnauba

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

### Butelka ze szkła

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

Po pierwszym otwarciu opakowania przechowywać w temperaturze poniżej 25°C i używać przez 3 miesiące.

### Blister PVC/PVDC/Aluminium:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z brązowego szkła z zakrętką z HDPE i środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkość opakowania: 28, 30, 90 tabletek powlekanych.

Blister PVC/PVDC/Aluminium

Wielkość opakowania: 7, 14, 28, 30, 84, 90, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolni Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 15658

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2009

Data ostatniego przedłużenia ważności pozwolenia: 17.07.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

08/2023