

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrelum 123ratio, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci klopidogrelu wodorosiarczanu). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 62,16 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnoróżowe do różowych tabletki powlekane w kształcie kapsułki z wytłoczonym numerem „93” po jednej stronie i numerem „7314” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku:

Klopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

- Bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), leczenie klopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej

300 mg i następnie kontynuować dawką 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym (ASA) 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki kwasu acetylosalicylowego były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się, żeby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalne korzystne działanie obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1).

- Z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć od dawki nasycającej 300 mg, a następnie podawać dawkę 75 mg raz na dobę w skojarzeniu z ASA i lekami trombolitycznymi lub bez leków trombolitycznych. U pacjentów powyżej 75 roku życia leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć bez podawania dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej cztery tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i ASA w okresie powyżej czterech tygodni w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).

W razie pominięcia dawki:

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

- **Dzieci i młodzież**

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

- **Zaburzenie czynności nerek**

Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniami 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 podawania doustnego

Produkt może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienia i zaburzenia hematologiczne

Z powodu ryzyka krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć oznaczenie wskaźników morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, kiedy tylko objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia pojawią się podczas przebiegu leczenia (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych, i u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa oraz niesteroidowe leki

przeciwwzapalne, w tym inhibitory Cox-2. Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po innych zabiegach chirurgicznych. Jednoczesne stosowanie klopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Jeżeli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwpłytkowe jest tymczasowo 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 mogącymi prowadzić 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 wszystkich przypadkach nietypowego krwawienia (ze względu na miejsce krwawienia lub czas trwania).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - TTP)

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. TTP - Thrombotic Thrombocytopenic Purpura) 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 stanem zagrażającym życiu 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 należy przerwać.

Świeży udar niedokrwienny

Z uwagi na brak danych, stosowanie klopidogrelu nie jest zalecane podczas pierwszych 7 dni po ostrym udarze niedokrwiennym.

Cytochrom P 450 2C19 (CYP2C19)

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 (patrz punkt 5.2).

Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do aktywnych metabolitów, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących jego aktywność może zmniejszać poziom aktywnych metabolitów klopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19 patrz punkt 4.5, patrz także punkt 5.2).

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 łagodne do ciężkich reakcje alergiczne, takie jak wysypka, obrzęk naczynioruchowy lub hematologiczne reakcje krzyżowe, takie jak trombocytopenia i neutropenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna i (lub) reakcja hematologiczna na jedną tienopirydynę mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia tej samej lub innej reakcji na inną tienopirydynę. Należy uważnie monitorować pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na tienopirydyny.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu klopidoogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone. Dlatego klopidoogrel 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 klopidoogrel należy stosować ostrożnie w tej populacji (patrz punkt 4.2).

Clopidogrelum 123ratio zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe: jednoczesne stosowanie klopidoogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie klopidoogrelu w dawce 75 mg/dobę nie wpłynęło na farmakokinetykę S-warfaryny ani na wartość Międzynarodowego Znormalizowanego Wskaźnika Protrombinowego (ang. INR – *International Normalised Ratio*) u pacjentów leczonych długotrwale warfaryną, jednoczesne podawania klopidoogrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia z uwagi na niezależny wpływ na hemostazę.

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

Kwas acetylosalicylowy (ASA): ASA nie modyfikuje hamowania przez klopidoogrel agregacji płytek krwi indukowanego przez ADP, natomiast klopidoogrel nasilał działanie ASA na agregację płytek indukowaną przez kolagen. Jednak jednoczesne stosowanie 500 mg ASA dwa razy na dobę w ciągu jednego dnia nie zwiększa znacząco wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przyjmowaniem klopidoogrelu. Farmakodynamiczna interakcja pomiędzy klopidoogrelem a kwasem acetylosalicylowym jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie tych leków wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak, klopidoogrel i ASA były podawane jednocześnie przez okres do jednego roku (patrz punkt 5.1).

Heparyna: w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób, stosowanie klopidoogrelu nie wymagało modyfikowania dawki heparyny, ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie krwi. Jednoczesne podawanie heparyny nie wpływa na hamowanie agregacji płytek wywołane przez klopidoogrel. Farmakodynamiczna interakcja między klopidoogrelem i heparyną jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne: bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania klopidoogrelu, 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).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie klopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Jednak z powodu braku badań interakcji z innymi NLPZ nie jest obecnie jasne, czy istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Zatem jednoczesne stosowanie NLPZ, w tym inhibitorów Cox-2, i klopidogrelu wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:

Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do aktywnych metabolitów, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie aktywnych metabolitów klopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Inhibitory Pompy Protonowej (ang. PPI – Proton Pump Inhibitors):

Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg o tej samej porze z klopidogrelem, albo w odstępie 12 godzin prowadził do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu o 45% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem o 39% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca) działania hamującego agregację płytek krwi. Wystąpienie podobnej interakcji z klopidogrelem spodziewane jest w przypadku zastosowania esomeprazolu.

Dane dotyczące klinicznych implikacji wymienionych interakcji farmakokinetycznych (PK) lub farmakodynamicznych (PD) odnośnie występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, publikowane zarówno w badaniach obserwacyjnych, jak i klinicznych są niejednoznaczne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu i esomeprazolu z klopidogrelem (patrz punkt 4.4).

Mniej wyraźne zmniejszenie ekspozycji na metabolit obserwowano w przypadku zastosowania pantoprazolu lub lansoprazolu.

Stężenie czynnego metabolitu w osoczu uległo zmniejszeniu o 20% (dawka nasycająca) i 14% (dawka podtrzymująca) podczas jednoczesnego stosowania leku z pantoprazolem w dawce 80 mg na dobę. Zjawisko to połączone było ze zmniejszeniem średniej wartości inhibicji agregacji płytek, odpowiednio o 15% i 11%. Powyższe wyniki wskazują, iż klopidogrel może być stosowany jednocześnie z pantoprazolem.

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

Inne produkty lecznicze:

Przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z klopidogrelem i innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi w celu określenia ich potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakodynamicznych w przypadku jednoczesnego stosowania klopidogrelu z atenololem, nifedypiną lub z atenololem i nifedypiną jednocześnie. Ponadto, farmakodynamiczna aktywność klopidogrelu nie zmieniała się w sposób istotny w przypadku jednoczesnego stosowania z fenobarbitalem lub estrogenem.

Farmakokinetyka digoksyny lub teofiliny nie ulegała zmianie podczas jednoczesnego stosowania z klopidogrelem. Leki zobojętniające sok żołądkowy nie zmieniały stopnia wchłaniania klopidogrelu.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy kłopidogrel przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały, że kłopidogrel przenika do mleka. Z powodu ostrożności nie należy kontynuować karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Clopidogrelum 123ratio.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Kłopidogrel był oceniany pod kątem bezpieczeństwa u więcej niż 42 000 pacjentów, którzy brali udział w badaniach klinicznych, w tym ponad 9 000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. Klinicznie istotne niepożądane reakcje obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT omówiono poniżej. W sumie w badaniu CAPRIE kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę był porównywalny z ASA w dawce 325 mg/dobę bez względu na wiek, płeć i rasę. W uzupełnieniu do doświadczeń z badań klinicznych, niepożądane reakcje były zgłaszane spontanicznie.

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

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

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia częstości poważnych krwawień po stosowaniu kłopidogrelu plus ASA przez siedem dni po operacji wieńcowego przeszczepu omijającego u pacjentów, którzy przerwali leczenie ponad pięć dni przed zabiegiem. U pacjentów, którzy pozostawali na leczeniu w ciągu pięciu dni do operacji przeszczepu omijającego, częstość przypadków wynosiła 9,6% dla kłopidogrelu plus ASA i 6,3% dla placebo plus ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej kłopidogrelem plus ASA w porównaniu do grupy otrzymującej placebo plus ASA. Częstość występowania dużych krwawień była podobna 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa płamica małopłytkowa (ang. TTP) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomo anafilaktyczne, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)*
Zaburzenia psychiczne				Omamy, dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem wiatrów	Krwotok pozaotrzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy z zejściem śmiertelnym, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniak	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek		

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kłopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego aktywnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit kłopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek kłopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Aktywny metabolit kłopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego płytki poddane działaniu kłopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Kłopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w czterech badaniach przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 80 000 pacjentów: badanie CAPRIE, porównujące kłopidogrel z ASA, i badania CURE, CLARITY i COMMIT porównujące kłopidogrel z placebo, oba produkty lecznicze podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

Świeży zawał mięśnia sercowego (ang. MI - Myocardial Infarction,), świeży udar niedokrwienny lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych

Badanie CAPRIE obejmowało 19 185 pacjentów z zakrzepami miażdżycowymi, które objawiały się jako świeży zawał serca (<35 dni), niedawno przebyty udar niedokrwienny mózgu (między 7 dniami a 6 miesiącami) lub jako rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. PAD - *Peripheral Arterial Disease*). Badania były randomizowane, pacjenci otrzymywali 75 mg kłopidogrelu lub 325 mg ASA na dobę i byli obserwowani przez okres od 1 do 3 lat. W podgrupie pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, większość pacjentów otrzymywała ASA w ciągu pierwszych kilku dni po ostrym zawałe mięśnia sercowego.

Klopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych przypadków niedokrwienia (wspólny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem, zaobserwowano 939 zdarzeń w grupie stosującej klopidogrel i 1 020 zdarzeń w grupie stosującej ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR – *Relative Risk Reduction*) 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4]; p = 0,045), co oznacza na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata, ochronę do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała znaczących różnic pomiędzy klopidogrelem (5,8%) a ASA (6,0%).

W analizie podgrup wydzielonych na podstawie rozpoznania (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno, PAD) korzyść wydaje się być największa (osiągając znamienność statystyczną przy p = 0,003) u pacjentów włączonych z powodu PAD (szczególnie u tych, którzy również przeżyli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2) a mniejsza (nie znamienne różna od ASA) u pacjentów z udarem (RRR = 7,3%; CI: -5,7 do 18,7). U pacjentów, którzy zostali włączeni do badań na podstawie świeżego zawału mięśnia sercowego, działanie klopidogrelu było liczbowo mniejsze, ale nie różniło się statystycznie od ASA (RRR = -4,0%; CI: -22,5 do 11,7). Dodatkowo, analiza podgrup wydzielonych na podstawie wieku sugeruje, że korzyść ze stosowania klopidogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza od korzyści obserwowanej u pacjentów w wieku ≤ 75 lat.

Ponieważ badanie CAPRIE nie pozwalało na ocenę skuteczności leczenia w poszczególnych podgrupach, nie jest jasne, czy różnice w zmniejszeniu względnego ryzyka w obrębie wyróżnionych wskazań 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 wystąpiły w ciągu początkowych 24 godzin bóle w klatce piersiowej lub objawy sugerujące niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowym epizodem niedokrwienia albo zwiększenie aktywności enzymów sercowych lub troponiny I lub T, co najmniej 2-krotne w stosunku do górnej granicy normy. Pacjentów randomizowano do klopidogrelu (300 mg dawka obciążająca, a następnie 75 mg/dobę, N=6259) lub do placebo (N=6303), w obu grupach w skojarzeniu z ASA (75 - 325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Pacjenci byli leczeni przez okres jednego roku. W badaniu CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało jednoczesne leczenie antagonistami receptora GPIIb/IIIa. Ponad 90% pacjentom podawano heparyny i jednoczesne ich stosowanie nie wpływało znacząco na względną częstotliwość występowania krwawień u pacjentów otrzymujących klopidogrel i placebo.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV - *Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego (ang. MI - *Myocardial infraction*) lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej klopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie otrzymującej placebo, względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 20% (95% CI: 10% do 28%; p=0,00009) dla grupy leczonej klopidogrelem (względne zmniejszenie ryzyka o 17%, w przypadku, gdy pacjenci byli leczeni zachowawczo, o 29% w przypadku pacjentów poddanych zabiegowi przeszłornej angioplastyki wieńcowej (ang. PTCA – *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) z lub bez zastosowania stentów naczyniowych i o 10% u pacjentów poddanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. CABG – *Coronary Artery Bypass Graft*). Zapobiegano występowaniu nowych zdarzeń 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), podczas odpowiednio 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 i 9-12 miesięcznych przedziałów badania. Zatem powyżej 3 miesięcy leczenia, korzyść obserwowana w

grupie pacjentów otrzymujących kłopidogrel + ASA nie zwiększała się dalej, podczas gdy ryzyko wystąpienia krwotoku utrzymywało się (patrz punkt 4.4).

Stosowanie kłopidogrelu w CURE było związane ze zmniejszoną potrzebą zastosowania leczenia trombolitycznego (RRR = 43,3%; CI: 24,3%; 57,5%) i inhibitorów GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; CI: 6,5%; 28,3%).

Liczba pacjentów, u których wystąpił równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn CV, MI, udar lub oporne na leczenie niedokrwienie) wynosiła 1 035 (16,5%) w grupie pacjentów leczonej kłopidogrelem i 1 187 (18,8%) w grupie otrzymującej placebo; względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem wynosiło 14% (95% CI: 6% do 21%, $p=0,0005$). Ta korzyść była głównie spowodowana statystycznie znaczącą redukcją w częstości występowania zawału serca [w grupie otrzymującej kłopidogrel 287 pacjentów (4,6%) w porównaniu z 363 pacjentami (5,8%) w grupie leczonej placebo]. Nie obserwowano wpływu na częstość powtórnej hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

Wyniki uzyskane w różniących się populacjach pacjentów (tj. niestabilna dławica piersiowa lub MI bez załamka Q, ryzyko od niskiego do wysokiego, cukrzyca, konieczność wykonania rewaskularyzacji, wiek, płeć, itd.) były zgodne z wynikami pierwotnej analizy. Szczególnie, w analizie *post hoc*, którą objęto 2172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znamienne RRR o 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo, w odniesieniu równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego, (zgon z przyczyn CV, MI i udar mózgu), a także stwierdzono znamienne RRR, o 23,9%, w odniesieniu do drugiego równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar mózgu lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto, profil bezpieczeństwa terapii kłopidogrelem w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

Korzyści obserwowane po kłopidogrelu były niezależne od innych doraźnych i długotrwałych terapii układu sercowo-naczyniowego (tak jak: heparyna/ heparyna drobnocząsteczkowa - (ang. LMWH), antagoniści GPIIb/IIIa, leki obniżające stężenie lipidów, leki beta-adrenolityczne i inhibitory konwertazy angiotensyny). Skuteczność kłopidogrelu obserwowano niezależnie od dawki ASA (75-325 mg raz na dobę).

U pacjentów z ostrym MI z uniesieniem odcinka ST, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby, CLARITY i COMMIT.

Badanie CLARITY obejmowało 3 491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił MI z uniesieniem odcinka ST i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, $n=1752$) lub placebo ($n=1739$), w skojarzeniu z ASA (150 do 325 mg jako dawka nasycająca, a następnie 75 do 162 mg na dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło jednoczesne wystąpienie: zamknięcie tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala lub zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego przed angiografią naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów ≥ 65 lat. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% leki beta-adrenolityczne, 54,7% inhibitory ACE a 63% statyny.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania osiągnęło 15,0% pacjentów w grupie leczonej kłopidogrelem oraz 21,7% w grupie otrzymującej placebo, co stanowi bezwzględne zmniejszenie o 6,7% oraz zmniejszenie o 36% szans osiągnięcia punktu końcowego na korzyść kłopidogrelu (95%

CI: 24, 47%; $p < 0,001$), związane głównie ze zmniejszeniem występowania zamkniętych tętnic związanych z zawałem. Korzyści te występowały zgodnie we wszystkich uprzednio wyszczególnionych podgrupach, obejmujących wiek i płeć pacjentów, umiejscowienie zawału oraz typ stosowanego leku fibrynolitycznego lub heparyny.

Badanie COMMIT o modelu czynnikowym 2x2 grupy obejmowało 45 852 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 24 godzin wystąpiły objawy wskazujące na MI z potwierdzającymi to nieprawidłowościami w EKG (tj. uniesieniem odcinka ST, obniżeniem odcinka ST lub blokiem lewej odnogi pęczka Hisa). Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (75 mg na dobę, $n=22961$) lub placebo ($n=22981$) jednocześnie z ASA (162 mg na dobę), przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Skojarzone pierwotne punkty końcowe stanowiły o zgonie z jakiegokolwiek przyczyny oraz pierwsze wystąpienie: ponownego zawału, udaru mózgu lub zgonu. Badana populacja obejmowała 27,8% kobiet, 58,4% pacjentów ≥ 60 lat (26% ≥ 70 lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Kłopidogrel w znaczący sposób zmniejszył 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.

Dzieci i młodzież

W badaniu ze zwiększaniem dawki, obejmującym 86 noworodków lub niemowląt w wieku do 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy (PICOLO) kłopidogrel oceniano w kolejnych dawkach 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg mc. u noworodków i niemowląt oraz w dawce 0,15 mg/kg mc. wyłącznie u niemowląt. Dawka 0,2 mg/kg mc. powodowała największe procentowe zahamowanie na poziomie 49,3% (agregacji płytek indukowanej 5 μ M ADP), co było porównywalne z danymi uzyskanymi u dorosłych przyjmujących Plavix w dawce 75 mg/dobę.

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych badaniu (CLARINET) 906 dzieci (noworodków i niemowląt) z wrodzoną siniczą wadą serca, u których w ramach leczenia paliatywnego zastosowano zespolenie tętnicze systemowo-płucne, przydzielono w sposób randomizowany do grupy otrzymującej kłopidogrel w dawce 0,2 mg/kg mc. ($n=467$) lub do grupy otrzymującej placebo ($n=439$), jednocześnie z leczeniem podstawowym do chwili przeprowadzenia operacji drugiego stopnia. Średni czas od paliatywnej operacji wykonania zespolenia do pierwszego podania badanego produktu leczniczego wynosił 20 dni. Około 88% pacjentów otrzymywało równocześnie kwas acetylosalicylowy (w dawce od 1 do 23 mg/kg mc./dobę). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem pierwszorzędnego równorzędnego punktu końcowego (zgonu, zakrzepicy, zespolenia lub interwencji kardiologicznej) przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu uznanym za mające charakter zakrzepowy (89 [19,1%] w grupie kłopidogrelu i 90 [20,5%] w grupie placebo) (patrz punkt 4.2). Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym w grupach zarówno kłopidogrelu, jak i placebo, było krwawienie; nie stwierdzono jednak istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości krwawień. W długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa w fazie przedłużenia tego badania 26 pacjentów z zespoleniem ciągle istniejącym w chwili ukończenia jednego roku życia otrzymywało kłopidogrel przez 18 miesięcy życia. W trakcie tej długotrwałej obserwacji nie stwierdzono jakichkolwiek nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

Przeprowadzono badania CLARINET i PICOLO z użyciem sporządzanego przed podaniem roztworu kłopidogrelu. W badaniu względnej dostępności biologicznej u dorosłych po podaniu sporządzonego roztworu kłopidogrelu stwierdzono podobny stopień i nieco większą szybkość wchłaniania głównego krążącego (nieczynnego) metabolitu w porównaniu z zarejestrowaną tabletką.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po pojedynczych i wielokrotnych dawkach doustnych 75 mg na dobę, klopidogrel jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie niezmienionego klopidogrelu (około 2,2- 2,5 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki doustnej 75 mg) występuje około 45 minut po podaniu. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, na podstawie wydalania z moczem metabolitów klopidogrelu.

Dystrybucja

Klopidogrel i główny krążący metabolit (nieaktywny) 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 leku odbywa się poprzez dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizując 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. Proces ten *in vitro* regulowany jest przez izoenzymy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Aktywny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując ich agregację.

C_{max} czynnego metabolitu jest dwukrotnie większe po pojedynczej dawce nasycającej 300 mg klopidogrelu, niż po 4 dniach leczenia podtrzymującego dawką 75 mg. C_{max} występuje po około 30 do 60 minutach od przyjęcia dawki.

Eliminacja

Po doustnej dawce klopidogrelu znakowanego ¹⁴C 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 leku wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego metabolitu wynosił 8 godzin po podaniu pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych.

Farmakogenetyka

CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jaki i metabolitu pośredniego - 2-oksoklopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatekowe działanie aktywnego 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 są nieczynne. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 stanowią większość alleli o zmniejszonej aktywności izoenzymu u osób słabo metabolizujących rasy kaukaskiej (85%) i rasy azjatyckiej (99%). Inne allele związane z brakiem lub zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i zawierają CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8. Pacjent ze słabą aktywnością metaboliczną enzymu będzie posiadał 2 allele dysfunkcyjne zdefiniowane powyżej. Opublikowane częstości występowania genotypów słabej aktywności metabolicznej CYP2C19 to w przybliżeniu 2% dla rasy kaukaskiej, 4% dla rasy czarnej i 14% dla rasy chińskiej. Dostępne są testy umożliwiające identyfikację genotypu CYP2C19 pacjenta.

Podczas badania krzyżowego przeprowadzonego u 40 zdrowych osób, podzielonych na 4 dziesięcioosobowe grupy o różnej aktywności metabolicznej CYP2C19 (bardzo szybka, szybka, średnia i słaba), oceniano farmakokinetykę oraz odpowiedź przeciwplatekową po zastosowaniu dawkowania 300 mg, a następnie 75 mg/dobę oraz 600 mg, a następnie 150 mg/dobę, każdorazowo w okresie 5 dni (stan stacjonarny). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie ekspozycji na czynny metabolit oraz średniej wartości inhibicji agregacji płytek (IPA) pomiędzy pacjentami

charakteryzującymi się bardzo szybkim, szybkim i średnim metabolizmem. U osób ze słabą aktywnością metaboliczną ekspozycja na czynny metabolit uległa zmniejszeniu o 63-71%, w porównaniu z pacjentami o szybkim metabolizmie. Po zastosowaniu dawkowania 300 mg/75 mg, odpowiedź przeciwplatek w osób o słabym metabolizmie uległa zmniejszeniu do średniej wartości IPA (5 μ M ADP) 24% (24 h) i 37% (Dzień 5), w porównaniu z 39% (24 h) i 58% (Dzień 5) u pacjentów z szybkim metabolizmem oraz 37% (24 h) i 60% (Dzień 5) u pacjentów ze średnim metabolizmem. W przypadku, gdy osoby ze słabym metabolizmem otrzymywały lek zgodnie ze schematem dawkowania 600 mg/150 mg, ekspozycja na czynny metabolit była większa, niż po zastosowaniu dawkowania 300 mg/75 mg. Ponadto, IPA wynosiła w tym przypadku 32% (24 h) i 61% (Dzień 5), co stanowi wartość większą, niż u osób ze słabym metabolizmem przyjmujących lek zgodnie ze schematem 300 mg/75 mg i podobną do odnotowanej w innych grupach aktywności metabolicznej CYP2C19 po dawkowaniu 300 mg/75 mg. W klinicznych badaniach oceniających wyniki leczenia nie ustalono schematu dawkowania odpowiedniego dla powyższej populacji pacjentów.

Wyniki zgodne z powyższymi uzyskano podczas metaanalizy oceniającej 6 badań obejmujących 335 pacjentów leczonych kłopidogrelem w stanie stacjonarnym. Wykazano, iż ekspozycja na czynny metabolit uległa zmniejszeniu o 28% u osób cechujących się średnim metabolizmem i o 72% u osób odznaczających się słabym metabolizmem, natomiast inhibicja agregacji płytek (5 μ M ADP) uległa zmniejszeniu o wartości IPA wynoszące odpowiednio 5,9% i 21,4%, w porównaniu z pacjentami z szybkim metabolizmem.

Wpływ genotypu CYP2C19 na wyniki kliniczne u pacjentów przyjmujących kłopidogrel nie był oceniany w badaniach prospektywnych, randomizowanych, z zastosowaniem grupy kontrolnej. Przeprowadzono jednak kilka analiz retrospektywnych oceniających ten czynnik u pacjentów leczonych kłopidogrelem, u których dostępne były dane dotyczące genotypu: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) oraz ACTIVE-A (n=601), jak również kilka opublikowanych badań kohortowych.

W badaniu TRITON-TIMI 38 oraz 3 badaniach kohortowych (Collet, Sibbing, Giusti), połączona grupa pacjentów ze średnią oraz słabą aktywnością metaboliczną izoenzymu charakteryzowała się większym wskaźnikiem występowania incydentów sercowo-naczyniowych (zgon, zawał serca, udar) lub zakrzepicy w stencie, w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie.

W badaniu CHARISMA i jednym z badań kohortowych (Simon), zwiększony wskaźnik występowania incydentów obserwowano wyłącznie u pacjentów ze słabą aktywnością metaboliczną izoenzymu, w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie.

W badaniach CURE, CLARITY, ACTIVE-A i jednym z badań kohortowych (Trenk), nie obserwowano zwiększonego wskaźnika incydentów związanego z przynależnością pacjentów do grup o różnej aktywności metabolicznej izoenzymu.

Żadna z powyższych analiz nie charakteryzowała się odpowiednią wielkością próby, umożliwiającą stwierdzenie różnic dotyczących wyników leczenia pacjentów ze słabą aktywnością metaboliczną izoenzymu.

Populacje szczególne

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

Zaburzenia czynności nerek

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

które obserwowano u zdrowych osób otrzymujących 75 mg kłopidogrelu na dobę. Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana najczęściej obserwowano zaburzenia wątroby. Występowały one po dawkach odpowiadających co najmniej 25- krotnie większej ekspozycji występującej 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 kłopidogrelu obserwowano u szczura i pawiana zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

Nie stwierdzono działania rakotwórczego kłopidogrelu podawanego przez 78 tygodni myszom i przez 104 tygodni szczurom w dawkach do 77 mg/kg na dobę (co odpowiada co najmniej 25- krotnie większej ekspozycji występującej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną wynoszącą 75 mg/dobę).

Kłopidogrel badany w testach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* nie wykazał działania genotoksycznego.

Kłopidogrel nie wywierał wpływu na płodność samców i samic szczurzych i nie wykazywał własności teratogennych u szczurów i królików. Kłopidogrel podawany samicom szczurów w okresie laktacji, powodował niewielkie opóźnienie w rozwoju ich potomstwa. Specjalne badania farmakokinetyczne przeprowadzone za pomocą znakowanego radioaktywnie kłopidogrelu wykazały, że związek macierzysty lub jego metabolity przenikają do mleka. Nie można zatem wykluczyć bezpośredniego działania (niewielka toksyczność) ani pośredniego działania (pogorszenie smaku).

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza (E 463)

Krospowidon

Olej roślinny uwodorniony Typ I

Sodu laurylosiarczan

Otoczka: Opadry II OY-1-34836 pink o składzie:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza 15 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glikol polietylenowy 4000
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Indygotyna, lak alumiowy (E 132)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Nie należy stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/OPA/Aluminium/PVC.
Blistry Aluminium/PET/papier/OPA/Aluminium/PVC
Butelka z HDPE (40 ml) z zakrętką PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, wkładką zabezpieczającą i środkiem pochłaniającym wilgoć.
Butelka z HDPE (60 ml) z zakrętką PP z wkładką zabezpieczającą i środkiem pochłaniającym wilgoć.

Blistry: 14, 28, 30, 50, 84, 90, 100 tabletek powlekanych.
Butelki: 30, 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

123ratio Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16037

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

07.10.2009 r.

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