

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agregex, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 97,86 mg klopidoogrelu wodorosiarczanu, co odpowiada 75 mg klopidoogrelu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 78,14 mg laktozy bezwodnej i 0,29 mg lecytyny (zawiera olej sojowy) (E 322).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana o średnicy 9 mm, z wytłoczonym „I” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka wtórna powikłań zakrzepowych miażdżycy

Klopidoogrel jest wskazany u:

- Dorosłych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwinnym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) lub z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych
- Dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:
 - bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent podczas zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA)
 - z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w skojarzeniu z ASA, u pacjentów leczonych zachowawczo, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego.

Profilaktyka powikłań zakrzepowych miażdżycy i zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków

U dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych, u których leczenie antagonistami witaminy K nie może być zastosowane, a ryzyko krwawienia jest niewielkie, klopidoogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym stosuje się w celu profilaktyki powikłań zakrzepowych miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Klopidogrel 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) w dawce od 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się, żeby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalny, korzystny efekt obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1)
- z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: leczenie klopidogrelem należy rozpocząć od dawki nasycającej 300 mg, a następnie podawać dawkę 75 mg raz na dobę w skojarzeniu z ASA i lekami trombolitycznymi lub bez leków trombolitycznych. U pacjentów powyżej 75. roku życia leczenie klopidogrelem należy rozpocząć bez podawania dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania klopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).

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

W przypadku pominięcia dawki:

- Przed upływem 12 godzin od wyznaczonej pory przyjęcia dawki: pacjent powinien niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę zgodnie ze schematem dawkowania o zwykłej porze.
- Po upływie 12 godzin: pacjent powinien przyjąć następną dawkę zgodnie z ustalonym schematem dawkowania i nie przyjmować podwójnej dawki.

Dzieci i młodzież

Klopidogrelu nie należy stosować u dzieci, ponieważ nie określono jego skuteczności (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Produkt leczniczy może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, olej sojowy, olej arachidowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia 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 przeprowadzenie 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 klopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych oraz u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym inhibitory COX-2 oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) lub inne produkty lecznicze związane z ryzykiem wystąpienia krwawienia takie jak pentoksyfilina (patrz punkt 4.5). 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 z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe jest tymczasowo niepożądane, leczenie klopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i 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 zostać poinformowani, że zahamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj, jeśli przyjmują klopidogrel (sam lub w skojarzeniu z ASA) i że powinni informować lekarza o każdym nietypowym krwawieniu (miejsce oraz czas trwania).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (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 śmiertelnym stanem wymagającym natychmiastowego leczenia, z plazmaferezą włącznie.

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 niedokrwieny

Ze względu na brak danych, stosowanie klopidogrelu nie jest zalecane w pierwszych 7 dniach po ostrym udarze niedokrwienym.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany 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 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19 patrz punkt 4.4, patrz także punkt 5.2).

Substraty CYP2C8

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie kłopidogrelem 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: kłopidogrel, 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 lub neutropenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna i (lub) reakcja hematologiczna na jedną z tienopirydyn mogą mieć podwyższone ryzyko wystąpienia takich samych lub innych reakcji na pozostałe tienopirydyny. Zaleca się obserwację w kierunku wystąpienia objawów nadwrażliwości u pacjentów ze stwierdzoną alergią na tienopirydyny.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne dotyczące stosowania kłopidogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone. Dlatego kłopidogrel należy stosować ostrożnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp), zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy
Agregex zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Lecytyna

Agregex zawiera lecytynę (olej sojowy). Nie stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki arachidowe lub soję.

Pojemnik do tabletek zawiera środek pochłaniający wilgoć, którego nie należy połykać.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia: ryzyko krwawienia zwiększa się z powodu potencjalnego efektu addytywnego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych związanych z ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

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

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

Kwas acetylosalicylowy (ASA): ASA nie modyfikował hamowania przez kłopidogrel agregacji płytek indukowanej ADP, natomiast kłopidogrel nasilał działanie ASA na indukowaną kolagenem agregację

platek. Jednak jednoczesne stosowanie 500 mg ASA dwa razy na dobę przez jeden dzień nie zwiększało znacząco wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przyjmowaniem klopidoogrelu. Farmakodynamiczna interakcja między klopidoogrelem i kwasem acetylosalicylowym jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego decyzję o jednoczesnym stosowaniu należy podejmować ostrożnie (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 modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez klopidoogrel. Farmakodynamiczna interakcja między klopidoogrelem 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 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, jak obserwowana przy jednoczesnym podawaniu leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): w badaniu klinicznym, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie klopidoogrelu i naproksenu zwiększało utajone krwawienia 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 COX2, i klopidoogrelu wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

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

Inna jednocześnie stosowana terapia:

Ponieważ klopidoogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do aktywnych metabolitów, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie aktywnych metabolitów klopidoogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Do produktów leczniczych zaliczanych do silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 są na przykład: omeprazol i ezomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, karbamazepina i ewafirenza..

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

Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg razem z klopidoogrelem o tej samej porze albo w odstępie 12 godzin od podania klopidoogrelu prowadził do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit klopidoogrelu o 45% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem o 39% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca) działania hamującego agregację płytek krwi. Podobnych interakcji należy oczekiwać w przypadku ezomeprazolu.

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

Pantoprazol i lanzoprazol w mniejszym stopniu zmniejszały ekspozycję na metabolit klopidoogrelu. Stężenie czynnego metabolitu w osoczu podczas równoczesnego stosowania pantoprazolu w dawce

80 mg raz na dobę w przypadku dawki nasycającej i dawki podtrzymującej klopidogrelu było mniejsze odpowiednio o 20% (dawka nasycająca) i 14% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem średniego zahamowania agregacji płytek krwi odpowiednio o 15% i 11%. Opisane wyniki wskazują na możliwość jednoczesnego stosowania klopidogrelu i pantoprazolu.

Brak 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.

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

Farmakokinetyka digoksyny lub teofiliny nie zmieniała się przy jednoczesnym podawaniu klopidogrelu. Leki zobojętniające nie zmieniały stopnia wchłaniania klopidogrelu.

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

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, antagoniści wapnia, leki obniżające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (włącznie z insuliną), leki przeciwpadaczkowe i antagoniści GPIIb/IIIa, bez klinicznie znaczących niepożądanych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy klopidogrel przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że klopidogrel przenika do mleka matki. Nie należy karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym Agregex.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu klopidogrelu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania klopidogrelu było oceniane u więcej niż 44 000 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych, w tym ponad 12 000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. W sumie w badaniu CAPRIE klopidogrel w dawce 75 mg na dobę był porównywalny z ASA w dawce 325 mg na dobę bez względu na wiek, płeć i rasę. Klinicznie istotne niepożądane reakcje obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT and ACTIVE-A omówiono poniżej. W uzupełnieniu do doświadczeń z badań klinicznych, niepożądane reakcje były zgłaszane spontanicznie.

Krwawienie było najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym zarówno w badaniach klinicznych jak i badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu, o czym donoszono najczęściej podczas pierwszego miesiąca leczenia.

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

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia częstości poważnych krwawień po stosowaniu klopidogrelu z ASA przez siedem dni po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych u pacjentów, którzy przerwali leczenie ponad pięć dni przed zabiegiem. U pacjentów, którzy pozostawali na leczeniu w ciągu pięciu dni przed zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych, częstość występowania tych zdarzeń wynosiła 9,6% w grupie klopidogrelu z ASA wobec 6,3% w grupie placebo z ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej klopidogrelem z ASA w porównaniu do grupy otrzymującej placebo z 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.

W badaniu ACTIVE-A, częstość występowania poważnego krwawienia była większa w grupie otrzymującej klopidogrel z kwasem acetylosalicylowym niż placebo z kwasem acetylosalicylowym (6,7% vs 4,3%). W obu grupach poważne krwawienie dotyczyło najczęściej lokalizacji pozaczaszkowej (5,3% w grupie otrzymującej klopidogrel z kwasem acetylosalicylowym; 3,5% w grupie placebo z kwasem acetylosalicylowym), głównie przewodu pokarmowego (3,5% vs 1,8%). Liczba przypadków krwawień wewnątrzczaszkowych była większa w grupie leczonej klopidogrelem z kwasem acetylosalicylowym niż w grupie placebo z kwasem acetylosalicylowym (odpowiednio 1,4% vs 0,8%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupami w zakresie częstości występowania krwawień zakończonych zgonem (1,1% w grupie otrzymującej klopidogrel z kwasem acetylosalicylowym i 0,7% w grupie placebo z kwasem acetylosalicylowym) i udaru krwotocznego (odpowiednio 0,8% i 0,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niepożądane reakcje, które wystąpiły podczas badań klinicznych, albo były spontanicznie zgłaszane, są przedstawione w tabeli poniżej. Ich częstość jest zdefiniowana, przy zastosowaniu następujących konwencji:

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 (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy układów i narządów objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| Klasyfikacja układów i narządów | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko, Częstość nieznana* |
|--|---------------|--|---------------------------------------|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia | neutropenia, w tym ciężka neutropenia | zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP - <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość |
| Zaburzenia serca | | | | Zespół Kounisa (alergiczna dławica piersiowa związana ze skurczem naczyń wieńcowych/ alergiczny zawał mięśnia sercowego) związany z reakcją alergiczną na kłopidogrel* |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | choroba posurowicza, reakcja rzekomoanafilaktyczna, reakcja krzyżowa związana z nadwrażliwością na tienopirydyny (np. tyklopidyna, prasugrel), (patrz punkt 4.4)* |
| Zaburzenia psychiczne | | | | omamy, stan dezorientacji |
| Zaburzenia układu nerwowego | | krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy | | zaburzenia smaku, utrata czucia smaku |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| Zaburzenia oka | | krwawienia do oka (dospójwkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe) | | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | |
| Zaburzenia naczyńniowe | krwiak | | | ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | krwawienia z nosa | | | krwawienie z dróg oddechowych (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie płuc |
| Zaburzenia żołądka i jelit | krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność | wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem gazów | krwotok pozaotrzewnowy | krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy z zejściem śmiertelnym, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby |

| | | | | |
|---|------------------------------|--|--------------|--|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | siniaki | wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica) | | pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis), zespół nadwrażliwości wywołany lekiem, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), wysypka rumieniowa lub złuszcząca, pokrzywka, wyprysk liszaj płaski |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | Ginekomastia | |
| 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 | | krwimocz | | 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 o działaniach niepożądanych o częstości nieznaney związanych ze stosowaniem kłopidogrelu

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, email: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 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 enzym cytochromu CYP450. Aktywny metabolit klopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoproteiny GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek. 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 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 i skuteczność klopidogrelu były oceniane w pięciu badaniach przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 88 000 pacjentów: badanie CAPRIE porównujące klopidogrel z ASA i badania CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A porównujące klopidogrel z placebo, oba produkty lecznicze podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

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

Badanie CAPRIE obejmowało 19 185 pacjentów z zakrzepicą w przebiegu miażdżycy, która objawiała się jako świeży zawał mięśnia sercowego (<35 dni), świeży udar niedokrwienny (między 7 dniem a 6 miesiącami) lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. PAD – peripheral arterial disease). Pacjenci byli randomizowani do grupy kłopidogrelu 75 mg na dobę lub ASA 325 mg na dobę i byli obserwowani przez 1 rok do 3 lat. W podgrupie z zawałem mięśnia sercowego, większość pacjentów otrzymywała ASA przez pierwszych kilka dni po ostrym zawale mięśnia sercowego.

Kłopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych zdarzeń niedokrwiennych (złożony punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej kłopidogrel i 1020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR - *Relative Risk Reduction*) 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4]; $p = 0,045$), co oznacza, że na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata, do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów zostało uchronionych przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza śmiertelności całkowitej, jako drugorzędowego punktu końcowego, nie wykazała znaczących różnic pomiędzy kłopidogrelem (5,8%) a ASA (6,0%).

W analizie podgrup wydzielonych na podstawie stanów kwalifikujących do włączenia do badania (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i PAD) korzyść wydaje się być największa (osiągając znamienność statystyczną przy $p = 0,003$) u pacjentów włączonych z powodu PAD (szczególnie tych, którzy mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2) oraz mniejsza (nie różna znamienne od ASA) u pacjentów z udarem (RRR = 7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [$p=0,258$]). U pacjentów, którzy zostali włączeni do badania jedynie na podstawie świeżego zawału mięśnia sercowego, kłopidogrel był liczbowo gorszy, ale nie statystycznie różny od ASA (RRR=-4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [$p=0,639$]). Ponadto, analiza podgrup na podstawie wieku sugerowała, że korzyść ze stosowania kłopidogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza niż to obserwowano u pacjentów ≤ 75 lat.

Ponieważ badanie CAPRIE nie oceniało 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), u których nie upłynęło więcej niż 24 godziny od początku ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowo występującym niedokrwieniem albo podwyższone enzymy sercowe lub troponinę I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę normy. Pacjentów randomizowano do grupy kłopidogrelu (300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg na dobę, N=6 259) lub do grupy placebo (N=6 303), obie grupy otrzymały leczenie skojarzone z ASA (75-325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Leczenie trwało do jednego roku. W CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało jednoczesne leczenie antagonistami receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano u więcej niż 90% pacjentów i jednoczesne stosowanie heparyn nie wpływało znacząco na częstotliwość krwawienia, porównując kłopidogrel i placebo.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV- *Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego (ang. MI - *Myocardial Infarction*) lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie leczonej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 20% (95% CI: 10% do 28%; $p=0,00009$) (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 pomostowania aortalnowieńcowego (ang. CABG- *Coronary Artery Bypass Graft*). Leczenie zapobiegało występowaniu nowych przypadków sercowo-naczyniowych

(pierwszorzędowy punkt końcowy) ze względnym zmniejszeniem ryzyka wynoszącym 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2), odpowiednio w przedziałach badania między miesiącami 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 i 9-12. Zatem powyżej 3 miesięcy leczenia korzyść obserwowana w grupie kłopidogrelu z ASA nie zwiększała się dalej, podczas gdy utrzymywało się ryzyko krwotoku (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 pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (śmierć z przyczyn CV, MI, udar lub oporne na leczenie niedokrwienie) wynosiła 1035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 1187 (18,8%) w grupie leczonej placebo; względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 14% (95% CI: 6% do 21%, p=0,0005). Ta korzyść była głównie spowodowana statystycznie znaczącym zmniejszeniem częstości występowania MI [287 (4,6%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 363 (5,8%) w grupie leczonej placebo]. Nie obserwowano wpływu na częstość powtórnej hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

Wyniki uzyskane w populacjach o różnych charakterystykach (np. niestabilna dławica piersiowa lub MI bez załamka Q, poziomy ryzyka od niskiego do wysokiego, cukrzyca, potrzeba wykonania rewaskularyzacji, wiek, płeć, itd.) były zgodne z wynikami pierwotnej analizy. Szczególnie w analizie *post hoc*, którą objęto 2172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znamienne RRR o 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo, w odniesieniu do pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu. Stwierdzono także znamienne zmniejszenie ryzyka względnego, o 23,9%, w odniesieniu do drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto, profil bezpieczeństwa terapii kłopidogrelem w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

Korzyści obserwowane po zastosowaniu kłopidogrelu były niezależne od innych doraźnych i długotrwałych terapii sercowo-naczyniowych (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).

U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, bezpieczeństwo i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w dwóch randomizowanych kontrolowanych placebo przeprowadzonych metodą podwójnej ślepej próby badaniach, CLARITY i COMMIT.

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania osiągnęło 15% pacjentów w grupie leczonej kłopidogrelem oraz 21,7% w grupie otrzymującej placebo, co stanowi bezwzględne zmniejszenie o 6,7% oraz zmniejszenie o 36% szans osiągnięcia punktu końcowego na korzyść kłopidogrelu (95% CI: 24, 47%;

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

Badanie COMMIT o modelu czynnikowym 2x2 grupy obejmowało 45 852 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 24 godzin wystąpiły objawy wskazujące na zawał mięśnia sercowego z potwierdzającymi to nieprawidłowościami w EKG (tj. uniesieniem odcinka ST, obniżeniem odcinka ST lub blokiem lewej odnogi pęczka Hisa). Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (75 mg na dobę, $n=22\ 961$) lub placebo ($n=22\ 981$) jednocześnie z ASA (162 mg na dobę), przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiły: zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz pierwsze wystąpienie: ponownego zawału, udaru mózgu lub zgonu. Badana populacja obejmowała 27,8% kobiet, 58,4% pacjentów ≥ 60 lat (26% ≥ 70 lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Kłopidogrel w znaczący sposób 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.

Migotanie przedsionków

ACTIVE-W i ACTIVE-A, będące odrębnymi badaniami w ramach programu klinicznego ACTIVE, obejmowały pacjentów z migotaniem przedsionków z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych. W oparciu o kryteria włączające, do badania ACTIVE-W lekarze rekrutowali pacjentów będących kandydatami do stosowania antagonistów witaminy K (np. warfaryna). W badaniu ACTIVE-A uczestniczyli pacjenci, u których stosowanie antagonistów witaminy K nie było możliwe, albo którzy nie wyrazili zgody na ich podawanie.

W badaniu ACTIVE-W stwierdzono, że leczenie przeciwzakrzepowe antagonistami witaminy K było bardziej skuteczne niż leczenie skojarzone kłopidogrelem z ASA.

Badanie ACTIVE-A ($N=7\ 554$) to wieloośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i kontrolne placebo badanie, w którym porównano skojarzone kłopidogrelem 75 mg na dobę ($N=3\ 772$) i placebo ($N=3\ 782$). Zalecana dawka ASA wynosiła od 75 do 100 mg na dobę. Leczenie kontynuowano przez okres do 5 lat.

W ramach programu ACTIVE dobadanych grup losowo przydzielano pacjentów, z udokumentowanym migotaniem przedsionków, tj.: utrwalonym migotaniem przedsionków albo przynajmniej 2 epizodami napadowego migotania na przestrzeni ostatnich 6 miesięcy oraz z co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 75 lat lub wiek 55-74 lat u osoby z cukrzycą leczoną farmakologicznie, udokumentowanym przebyłym zawałem mięśnia sercowego, bądź chorobą wieńcową; farmakoterapia nadciśnienia tętniczego; przebyty udar, przemijający atak niedokrwienny mózgu (TIA), lub zator naczyń innych niż w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; dysfunkcja lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory $< 45\%$; oraz udokumentowana miażdżycza naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika CHADS2 wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

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

Spośród pacjentów zakwalifikowanych do badania ACTIVE-A, 73% uczestników nie mogło przyjmować antagonistów witaminy K z powodu przeciwwskazań lekarskich, braku możliwości monitorowania INR, tendencji do upadków i urazów głowy, albo istotnego ryzyka krwawienia: u 26% uczestników przyczyną decyzji o niestosowaniu antagonistów witaminy K był brak zgody pacjentów na takie leczenie.

Odsetek kobiet w grupie objętej badaniem wynosił 41,8 %. Średnia wieku wynosiła 71 lat, a u 41,6% pacjentów wiek wynosił ≥ 75 lat. Ogółem, 23% pacjentów otrzymywało leki przeciwarrytmiczne, 52,1% leki beta-adrenolityczne, 54,6% inhibitory ACE i 25,4% statyny.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy badania (czas do pierwszego epizodu udaru, zawału mięśnia sercowego, zatoru poza OUN lub zgonu z przyczyn naczyniowych) wynosiła 832 (22,1%) w grupie otrzymującej klopidoogrel z kwasem acetylosalicylowym i 924 (24,4%) w grupie placebo z kwasem acetylosalicylowym (względne zmniejszenie ryzyka 11,1%; 95% CI 2,4% do 19,1%; $p=0,013$), głównie w wyniku znacznego zmniejszenia występowania udarów mózgu. Udar wystąpił u 296 (7,8%) pacjentów, którym podawano klopidoogrel z kwasem acetylosalicylowym i u 408 (10,8%) po zastosowaniu placebo z kwasem acetylosalicylowym (względne zmniejszenie ryzyka 28,4%; 95% CI 16,8% do 38,3%; $p=0,00001$).

Dzieci i młodzież

W badaniu ze zwiększaniem dawki, obejmującym 86 noworodków lub niemowląt w wieku do 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy (PICOLO) klopidoogrel 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 klopidoogrel w dawce 75 mg na 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 do grupy otrzymującej klopidoogrel w dawce 0,2 mg/kg ($n=467$) lub do grupy otrzymującej placebo ($n=439$), jednocześnie z leczeniem podstawowym do chwili przeprowadzenia operacji drugiego stopnia. Średni czas od paliatywnej operacji wykonania zespolenia do pierwszego podania badanego produktu leczniczego wynosił 20 dni. Około 88% pacjentów otrzymywało równocześnie kwas acetylosalicylowy (w dawce od 1 do 23 mg/kg/dobę). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego: zgonu, zakrzepicy, w zespoleniu lub interwencji kardiologicznej przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu uznanym za mające charakter zakrzepowy (89 [19,1%] w grupie klopidoogrelu i 90 [20,5%] w grupie placebo) (patrz punkt 4.2). Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym w obu grupach zarówno klopidoogrelu, 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 klopidoogrel przez 18 miesięcy życia. Podczas tej długotrwałej obserwacji nie stwierdzono jakichkolwiek nowych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczych i powtarzanych dawek doustnych 75 mg na dobę, klopidoogrel jest szybko wchłaniany. Średnie maksymalne stężenie niezmiennego klopidoogrelu (około 2,2-2,5 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki 75 mg leku) występuje około 45 minut po podaniu doustnym. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, na podstawie wydalania z moczem metabolitów klopidoogrelu.

Dystrybucja

Klopidoogrel i główny krążący 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 leku odbywa się poprzez dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym biorą udział 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-okso-klopidogrelu, który następnie ulega przekształceniu w czynny metabolit, pochodną tiolową klopidogrelu. Czynny metabolit jest tworzony głównie przez CYP2C19, przy udziale kilku innych enzymów, takich jak: CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Czynny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując ich agregację.

C_{max} czynnego metabolitu jest dwukrotnie większe po pojedynczej dawce nasycającej 300 mg 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 ^{14}C u ludzi, w przybliżeniu 50% było wydalane w moczu i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinny okres po podaniu. Po podaniu pojedynczej dawki 75 mg klopidogrelu okres półtrwania leku wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego metabolitu (nieczynnego) wynosił 8 godzin po pojedynczym i wielokrotnym podawaniu.

Farmakogenetyka

CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jak i metabolitu pośredniego 2-okso-klopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatekcyjne działanie aktywnego metabolitu klopidogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi, różni się w zależności od genotypu CYP2C19.

Allel CYP2C19*1 odpowiada w pełni funkcjonującemu metabolizmowi, natomiast allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 są nieczynne. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 odpowiadają za większość przypadków słabego metabolizmu u osób rasy białej (85%) i osób rasy żółtej (99%). Inne allele związane z całkowicie lub częściowo zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i obejmują CYP2C19*4, *5, *6, *7, i *8. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z wyżej wymienionych nieczynnych alleli. Opublikowane dane dotyczące częstości występowania osób ze słabym metabolizmem CYP2C19 wskazują na około 2% w rasie białej, 4% w rasie czarnej i 14% w rasie żółtej. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

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

Podobne do powyższych wyniki otrzymano w wyniku meta-analizy obejmującej 6 badań i 335 pacjentów leczonych klopidogrelem w stanie równowagi, która wykazała, że ekspozycja na czynny

metabolit była zmniejszona o 28% u pacjentów ze średnim metabolizmem i o 72% u pacjentów ze słabym metabolizmem, natomiast hamowanie agregacji płytek (5 μ M ADP) było zmniejszone z różnicą w IPA wynoszącą, odpowiednio, 5,9% i 21,4%, w porównaniu do pacjentów z szybkim metabolizmem.

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

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

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

W badaniach CURE, CLARITY, ACTIVE-A oraz w jednym z badań kohortowych (Trenk) nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zdarzeń w zależności od typu metabolizmu.

Żadna z tych analiz nie miała odpowiedniego rozmiaru badanej grupy (liczby pacjentów), aby wykryć różnice w wynikach leczenia u pacjentów ze słabym metabolizmem.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnych dawkach 75 mg kłopidogrelu na dobę u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min) hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było mniejsze (25%) niż obserwowane u zdrowych osób, jakkolwiek przedłużenie krwawienia było podobne do tego, które obserwowano u zdrowych osób otrzymujących 75 mg kłopidogrelu na dobę. Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Po wielokrotnych dawkach doustnych 75 mg na dobę przez 10 dni u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było porównywalne do reakcji zdrowych osób. Również średnie wydłużenie czasu krwawienia było w obu grupach podobne.

Rasa

Rozpowszechnienie alleli CYP2C19 skutkujących średnim lub słabym metabolizmem CYP2C19 różni się w poszczególnych rasach/grupach etnicznych (patrz Farmakogenetyka). Z uwagi na ograniczoną ilość danych dostępnych w piśmiennictwie niemożliwe jest określenie wpływu genotypów CYP na wyniki kliniczne leczenia kłopidogrelem w populacji żółtej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one przy dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg na 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 klopidogrelu (zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)

Krospowidon (typ A)

Glicerolu dibehenian

Talk

Otoczka – Opadry II 85G34669 Pink:

Alkohol poliwinylowy

Talk

Makrogol 3350

Lecytyna sojowa (E 322)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium: 1 rok

Blistry Aluminium/Aluminium i pojemnik HDPE: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blistry Aluminium/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik HDPE: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium lub blistry Aluminium / Aluminium w tekturowym pudełku.

Pojemnik do tabletek z HDPE z wieczkiem z LPDE z widocznym pierścieniem zabezpieczającym i środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy).

Wielkości opakowań:

Blistry: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 i 90 tabletek powlekanych.

Pojemniki do tabletek: 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16316

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.12.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.04.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.07.2018