

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: Każda tabletki powlekana zawiera 78,14 mg laktozy bezwodnej i 0,29 mg lecytyny (zawiera olej sojowy) (E322).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klopidoogrel jest wskazany u pacjentów dorosłych w profilaktyce przeciwzakrzepowej w objawowej miażdżycy:

- u 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;
- 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

- Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku
Klopidoogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia.
- U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:
 - bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): leczenie klopidoogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg i następnie kontynuować dawką 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym (ASA) 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się, żeby dawka ASA nie była

większa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny efekt obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1);

- z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć od dawki nasycającej 300 mg, a następnie podawać dawkę 75 mg raz na dobę w skojarzeniu z ASA i lekami trombolitycznymi lub bez leków trombolitycznych. U pacjentów powyżej 75. roku życia leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć bez podawania dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).

- Farmakogenetyka
Gorsza odpowiedź na leczenie kłopidogrelem jest związana ze słabo metabolizującym izoenzymem CYP2C19. Dotąd nie ustalono optymalnego dawkowania kłopidogrelu u osób słabo metabolizujących (patrz punkt 5.2).
- Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kłopidogrelu u dzieci i młodzieży.
- 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).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, olej sojowy, olej arachidowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- 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 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 kłopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych i u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym inhibitory COX-2. Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu z warfaryną nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe jest tymczasowo niepożądane, leczenie kłopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i stomatologów o przyjmowaniu kłopidogrelu przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego produktu leczniczego. Kłopidogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u

pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

Pacjenci powinni być poinformowani, że tamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj, jeśli przyjmują kłopidogrel (sam lub w skojarzeniu z ASA) i że powinni informować lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu (miejsce oraz czas trwania).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

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

Świeży udar niedokrwienny

Ze względu na brak danych, kłopidogrel nie może być zalecany w pierwszych 7 dniach po ostrym udarze niedokrwiennym.

Cytochrom P 450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetyka: w oparciu o dane z piśmiennictwa można stwierdzić, że u pacjentów z genetycznie uwarunkowaną słabą aktywnością izoenzymu CYP2C19 występuje mniejsza ekspozycja na aktywne metabolity kłopidogrelu, słabsze zahamowanie agregacji płytek krwi oraz z reguły częstsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych po przebytych zawale mięśnia sercowego w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością izoenzymu CYP2C19 (patrz punkt 5.2).

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do aktywnych metabolitów, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie aktywnych metabolitów kłopidogrelu. Znaczenie tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktów leczniczych hamujących działanie CYP2C19 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19, patrz punkt 4.5, patrz także punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu 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 skłonności 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
Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Lecytyna

Nie stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki arachidowe lub soję.

Pojemnik z tabletkami zawiera środek suszący, którego nie należy połykać.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe: jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz

punkt 4.4).

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

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

Heparyna: w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób, stosowanie klopidogrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez klopidogrel. Farmakodynamiczna interakcja między klopidogrelem i heparyną jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne: bezpieczeństwo jednoczesnego podawania klopidogrelu, leków trombolitycznych swoistych lub nieswoistych dla fibryny oraz heparyn oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna, jak obserwowana przy jednoczesnym podawaniu leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): w badaniu klinicznym, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie klopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Jednak z powodu braku badań interakcji z innymi NLPZ nie jest obecnie jasne, czy istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Zatem jednoczesne stosowanie NLPZ, w tym inhibitorów COX2, i klopidogrelu wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Inna jednocześnie stosowana terapia:

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 stosowania leków hamujących działanie CYP2C19 (patrz punkt 4.2 i 5.2).

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

Inhibitory pompy protonowej:

W badaniu klinicznym przeprowadzonym metodą grup naprzemiennych, klopidogrel (300 mg – dawka nasycająca, a następnie dawka 75 mg/dobę) był stosowany przez okres 5 dni, w monoterapii lub z omeprazolem (dawka 80 mg podawana łącznie z klopidogrelem). W przypadku jednoczesnego stosowania klopidogrelu z omeprazolem stwierdzono zmniejszenie ekspozycji na działanie czynnej formy klopidogrelu o 45% (Dzień 1) i 40% (Dzień 5). Równoczesne stosowanie obu leków powodowało zmniejszenie średniej wartości działania hamującego agregację płytek (ang. IPA – *Inhibition of Platelet Aggregation*) po zastosowaniu 5µM ADP o 39% (24 godziny) i 21% (Dzień 5). W innym badaniu wykazano, że stosowanie klopidogrelu i omeprazolu w odstępach 12 godzinnych nie zapobiegało wystąpieniu ich interakcji, która prawdopodobnie jest powodowana przez hamujące działanie omeprazolu na CYP2C19. Podobna reakcja jest oczekiwana w przypadku jednoczesnego stosowania esomeprazolu i klopidogrelu.

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 i klopidogrelu (patrz rozdział 4.4). Brak jest rozstrzygających danych dotyczących farmakodynamicznych interakcji pomiędzy klopidogrelem a innymi dostępnymi lekami z grupy PPI.

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

Inne produkty lecznicze:

Przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z klopidogrelem i innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi w celu zbadania potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych w przypadku jednoczesnego podawania klopidogrelu z atenololem, nifedypiną lub z obydwooma 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 badań z mikrosomami wątroby ludzkiej wskazywały, że metabolit klopidogrelu, będący kwasem karboksylowym, mógł hamować aktywność cytochromu P450 2C9. Mogło to potencjalnie prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu produktów leczniczych takich jak fenytoina, tolbutamid i NLPZ, które są metabolizowane przez cytochrom P450 2C9. Dane z badania CAPRIE wskazują, że fenytoina i tolbutamid mogą być bezpiecznie podawane jednocześnie z klopidogrelem.

Oprócz informacji o specyficznych interakcjach produktów leczniczych, opisanych powyżej, nie przeprowadzono badań interakcji klopidogrelu z niektórymi produktami leczniczymi zwykle podawanymi pacjentom z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy. Jednak pacjenci włączani do badań klinicznych z klopidogrelem otrzymywali wiele jednocześnie podawanych produktów leczniczych, w tym leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACE), 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 Ciąża i laktacja

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).

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Klopidogrel był oceniany ze względu na bezpieczeństwo stosowania u więcej niż 42 000 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych, w tym ponad 9 000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. Klinicznie istotne działania niepożądane obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT omówiono poniżej. W sumie w badaniu CAPRIE klopidogrel w dawce 75 mg na dobę był porównywalny z ASA w dawce 325 mg na dobę. Ogólna tolerancja klopidogrelu w tym badaniu była podobna do ASA, bez względu na wiek, płeć i rasę. Dodatkowo do doświadczeń klinicznych odnotowano spontaniczne działania niepożądane.

Krwawienie było najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w obu badaniach klinicznych jak również 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 wynosiła 1,4% dla klopidogrelu i 1,6% dla ASA.

W badaniu CURE częstość przypadków dużego krwawienia dla klopidogrelu + ASA była zależna od dawki ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), podobnie jak częstość przypadków dużego krwawienia dla placebo + ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Ryzyko krwawienia (zagrożającego życiu, dużego, niewielkiego, innych) zmniejszało się podczas przebiegu badania: miesiące 0-1 (klopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), miesiące 1-3 (klopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), miesiące 3-6 (klopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), miesiące 6-9 (klopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), miesiące 9-12 (klopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%).

Nie występowało więcej dużych krwawień po klopidogrelu + ASA w ciągu 7 dni po operacji wieńcowego przeszczepu omijającego u pacjentów, u których zaprzestano leczenia wcześniej niż pięć dni przed operacją (4,4% klopidogrel + ASA vs. 5,3% placebo + ASA). U pacjentów, którzy pozostawali na leczeniu w ciągu pięciu dni do operacji przeszczepu omijającego, częstość przypadków wynosiła 9,6% dla klopidogrelu + ASA i 6,3% dla placebo + ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej klopidogrelem + ASA (17,4%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo + ASA (12,9%). Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obu grupach (1,3% vs. 1,1%, odpowiednio w grupie leczonej klopidogrelem + ASA oraz w grupie otrzymującej placebo + ASA). 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 (0,6% vs. 0,5%, odpowiednio w grupie leczonej klopidogrelem + ASA oraz w grupie otrzymującej placebo + ASA).

Niepożądane reakcje, które wystąpiły albo podczas badań klinicznych, albo były spontanicznie zgłaszane, są przedstawione w tabeli poniżej. Ich częstość jest zdefiniowana, stosując następujące konwencje:

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

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
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
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnętrzzaszkowe (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 (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe 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 śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniak	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk
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		
-----------------------	--	--	--	--

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kłopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit kłopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek, kłopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzym 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. 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 agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP. Ponieważ czynny metabolit kłopidogrelu powstaje na skutek metabolizmu regulowanego przez enzymy CYP450, z których część wykazuje polimorfizm lub ich aktywność może być zahamowana przez inne leki, nie u wszystkich pacjentów dochodzi do oczekiwanego zahamowania agregacji płytek krwi.

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.

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 zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy, która manifestowała 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 kłopidogrelu 75 mg/dobę lub ASA 325 mg/dobę i byli obserwowani przez 1 do 3 lat. W podgrupie z zawałem mięśnia sercowego, większość pacjentów otrzymywała ASA przez pierwsze kilka dni po ostrym zawałe mięśnia sercowego.

Kłopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych zdarzeń niedokrwienych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej 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 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 jakichś 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 niedokrwieny i PAD) korzyść wydaje się być największa (osiągając znamienność statystyczną przy $p = 0,003$) u pacjentów włączonych z powodu PAD (szczególnie tych, którzy również mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2) i mniejsza (nie różna znamienne od ASA) u pacjentów z udarem (RRR = 7,3%; CI: -5,7 do 18,7); [$p=0,258$]. U pacjentów, którzy zostali włączeni do badania jedynie na podstawie świeżego zawału mięśnia sercowego, 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 posiadało mocy do oceny skuteczności w indywidualnych podgrupach, dlatego nie jest jasne, czy różnice we względnym zmniejszeniu ryzyka pomiędzy różnymi stanami są rzeczywiste, czy są wynikiem przypadku.

Ostry zespół wieńcowy

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

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV- *Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego (ang. MI - *Myocardial Infarction*) lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie leczonej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 20% (95% CI: 10% do 28%; $p=0,00009$) (względne zmniejszenie ryzyka: 17% w przypadku, gdy pacjenci byli leczeni zachowawczo, 29% w przypadku pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych (ang. PTCA - *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) z lub bez stentu i 10% u pacjentów poddanych operacji wieńcowego przeszczepu omijającego (ang. CABG- *Coronary Artery Bypass Graft*). Leczenie zapobiegało występowaniu nowych przypadków sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) z względnym zmniejszeniem ryzyka wynoszącym 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2), odpowiednio w przedziałach badania między miesiącami 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 i 9-12. Zatem powyżej 3 miesięcy leczenia korzyść obserwowana w grupie kłopidogrel + ASA nie zwiększała się dalej,

podczas gdy ryzyko krwotoku utrzymywało się (patrz punkt 4.4).

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

Liczba pacjentów, u których wystąpił równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn CV, MI, udar lub oporne na leczenie niedokrwienie) wynosiła 1035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 1187 (18,8%) w grupie leczonej placebo; względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 14% (95% CI: 6% do 21%, $p=0,0005$). Ta korzyść była głównie spowodowana statystycznie znaczącym zmniejszeniem częstości występowania MI [287 (4,6%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 363 (5,8%) w grupie leczonej placebo]. Nie obserwowano wpływu na częstość powtórnej hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

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

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

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

Badanie CLARITY obejmowało 3 491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, $n=1752$) lub placebo ($n=1739$), w skojarzeniu z ASA (150 do 325 mg jako dawka nasycająca, a następnie 75 do 162 mg na dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło łączne wystąpienie: zamknięcie tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala lub zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego przed angiografią naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów ≥ 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 klopidogrel (75 mg na dobę, n=22 961) lub placebo (n=22 981) jednocześnie z ASA (162 mg na dobę), przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz pierwsze wystąpienie: ponownego zawału, udaru mózgu lub zgonu. Badana populacja obejmowała 27,8% kobiet, 58,4% pacjentów ≥ 60 lat (26% ≥ 70 lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Klopidogrel 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Klopidogrel 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-oksoklopidogrelu, który następnie ulega przekształceniu w czynny metabolit, pochodną tiolową klopidogrelu. Proces ten *in vitro* regulowany jest przez izoenzymy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Czynny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując ich agregację.

Eliminacja

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

Farmakogenetyka:

Polimorfizm niektórych izoenzymów P450 aktywuje klopidogrel. CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jak i metabolitu pośredniego 2-oksoklopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplytkowe działanie aktywnego metabolitu klopidogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi, różni się w zależności od genotypu CYP2C19. Allel CYP2C19*1 odpowiada prawidłowemu, natomiast allele: CYP2C19*2 i CYP2C19*3 zmniejszonemu metabolizmowi leku. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 stanowią 85% alleli o zmniejszonej aktywności u osób rasy białej i 99% u rasy żółtej. Wśród innych alleli związanych ze zmniejszonym metabolizmem znajdują się: CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8, jednak występują rzadziej w całej populacji.

Częstość występowania fenotypów i genotypów CYP2C19 w oparciu o opublikowane dane przedstawione poniżej.

Częstość fenotypów i genotypów CYP2C19 Częstość (%)

	Rasa biała (n=1356)	Rasa czarna (n=966)	Rasa żółta (n=573)
Szybki metabolizm: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Średni metabolizm: CYP2C19*1/*2 lub *1/*3	26	29	50
Słaby metabolizm: CYP2C19*2/*2 lub *3/*3	2	4	14

Do chwili obecnej wpływ genotypu CYP2C19 na farmakokinetykę czynnego metabolitu klopidogrelu oceniono u 227 osób w 7 badaniach. Obniżony metabolizm CYP2C19 u osób słabo i średnio metabolizujących zmniejszył C_{max} i AUC dla aktywnego metabolitu o 30-50% po podaniu 300 lub 600 mg klopidogrelu w dawkach nasycających i 75 mg w dawce podtrzymującej. Mniejsza ekspozycja na czynny metabolit wiąże się z osłabieniem działania hamującego agregację płytek krwi lub z wyższą resztkową reaktywnością płytek. Do dziś zmniejszone działanie przeciwplatek klopidogrelu stwierdzono u słabych i średnich metabolizerów w 21 badaniach z udziałem 4520 osób. Różnica względem działania przeciwplatekowego między różnymi genotypami jest różna dla poszczególnych badań i zależy od metody zastosowanej do oceny odpowiedzi na leczenie, ale zwykle wynosi powyżej 30%.

Związek między genotypem CYP2C19 a wynikiem leczenia klopidogrelem oceniano łącznie w dwóch badaniach klinicznych w analizie *post hoc* (w części badania CLARITY [n=465] i badaniu TRITON-TIMI 38 [n=1477] i 5 badaniach kohortowych (łącznie n=6489). W badaniu CLARITY oraz w jednym z badań kohortowych (n=765; Trenk) nie obserwowano różnic w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od genotypu. W badaniu TRITON-TIMI 38 i 3 kohortowych badaniach (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti) u pacjentów z zaburzonym metabolizmem (średni lub słabi metabolizerzy) stwierdzono częstsze występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgonu, zawału mięśnia sercowego i udaru) lub zakrzepicy w stencie w porównaniu do osób z szybkim metabolizmem. W piątym badaniu kohortowym (n=2208; Simon) częstsze występowanie incydentów dotyczyło tylko osób słabo metabolizujących.

Badania farmakogenetyczne mają pomóc w identyfikacji genotypów związanych ze zmienną aktywnością izoenzymu CYP2C19.

Możliwe jest istnienie genetycznych form enzymów CYP450 o różnej zdolności do produkcji czynnego metabolitu klopidogrelu.

Populacje szczególne

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

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnych dawkach 75 mg klopidogrelu na dobę u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min) hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było mniejsze (25%) niż obserwowane u zdrowych osób, jakkolwiek przedłużenie krwawienia było podobne do tego, które obserwowano u zdrowych osób otrzymujących 75 mg klopidogrelu 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 wpływających na średni lub słaby metabolizm CYP2C19 różni się w poszczególnych rasach/grupach etnicznych (patrz Farmakogenetyka). Z uwagi na ograniczoną ilość danych dostępnych w piśmiennictwie niemożliwe jest określenie wpływu genotypów CYP na wyniki kliniczne leczenia klopidogrelem u populacji żółtej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)

Krospowidon (typ A)

Glicerolu dibehenian

Talk

Otoczka – *Opadry II 85G34669 Pink*:

Alkohol poliwinylowy

Talk

Makrogol 3350

Lecytyna sojowa (E322)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

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 przy przechowywaniu

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: 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Actavis Group PTC ehf

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16316

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

23.12.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

25.11.2010