

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CARDER, 75 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 2,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

- u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem 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 osoby w podeszłym wieku

Kłopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg, 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 kłopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg, a następnie kontynuować dawką 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się aby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny wynik leczenia obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1).

- z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: leczenie 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 w wieku powyżej 75 lat 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 ze skojarzonego stosowania kłopidogrelu i ASA przez ponad 4 tygodnie w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).

#### Farmakogenetyka:

Osoby ze słabo metabolizującym izoenzymem CYP2C19 gorzej odpowiadają na leczenie kłopidogrelem. 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.
- Zaburzenia czynności nerek  
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek doświadczenie terapeutyczne jest ograniczone (patrz punkt 4.4).
- Zaburzenia czynności wątroby  
U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którzy mogą mieć skłonność do krwawień, doświadczenie terapeutyczne jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe nie jest chwilowo wskazane, podawanie kłopidogrelu należy przerwać 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy 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).

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

Ze względu na brak danych stosowanie kłopidogrelu nie jest zalecane w ciągu pierwszych 7 dni od ostrego udaru niedokrwinnego.

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 zdarzeń sercowo-naczyniowych po przebytych zawałach 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 leków hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie aktywnych metabolitów kłopidogrelu i ograniczać jego kliniczną skuteczność. Nie zaleca się jednoczesnego podawania leków hamujących działanie CYP2C19 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19 patrz punkt 4.4, patrz także punkt 5.2).

Chociaż istnieją różne dane dotyczące zahamowania cytochromu CYP2C19 przez leki z grupy inhibitorów pompy protonowej, badania skutków interwencji medycznych wskazują na możliwość interakcji pomiędzy kłopidogrelem i prawdopodobnie wszystkimi lekami z tej grupy. Dlatego nie zaleca się równoczesnego podawania inhibitorów pompy protonowej z omawianym lekiem. Brak jest danych wskazujących na to, aby inne leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego, takie jak blokery receptorów H<sub>2</sub>, lub leki zobojętniające sok żołądkowy wpływały na przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

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).

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).

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

*Doustne leki przeciwzakrzepowe:*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych, gdyż może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4).

*Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa:* kłopidogrel należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych i którzy otrzymują jednocześnie inhibitory glikoprotein 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 płytek. Jednak jednoczesne stosowanie 500 mg ASA dwa razy na dobę przez jeden dzień nie zwiększało znacząco wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przyjmowaniem kłopidogrelu. Farmakodynamiczna interakcja między kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak, kłopidogrel i ASA były podawane razem przez okres do jednego roku (patrz punkt 5.1).

*Heparyna:* w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób stosowanie kłopidogrelu 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, do obserwowanej podczas jednoczesnego podawania leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8).

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

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

Farmakokinetyka digoksyny lub teofiliny nie zmieniała się po jednoczesnym podawaniu klopidogrelu. Leki zobojętniające sok żołądkowy 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 leków, 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.

*Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:* Ponieważ klopidogrel metabolizowany jest do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, należy się spodziewać, że stosowanie leków hamujących czynność tego enzymu spowoduje zmniejszone stężenie czynnego metabolitu i zmniejszenie klinicznej skuteczności działania. Jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność CYP2C19 nie jest zalecane (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Do leków, które hamują aktywność CYP2C19 należą omeprazol i ezomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, cyprofloksacyna, cymetydyna, karbamazepina, okskarbazepina i chloramfenikol.

#### Inhibitory pompy protonowej

Wprawdzie dowiedzione hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C19 różni się w grupie inhibitorów pompy protonowej, badania skuteczności klinicznej sugerują możliwość istnienia interakcji pomiędzy klopidogrelem a wszystkimi lekami z tej grupy. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania z inhibitorami pompy protonowej jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Brak jest danych wskazujących na to, aby inne leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego, takie jak blokery receptorów H<sub>2</sub>, lub leki zobojętniające sok żołądkowy wpływały na przeciwpłytkowe działanie klopidogrelu.

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

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

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

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

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

Kłopidogrel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

#### **4.8 Działania niepożądane**

Bezpieczeństwo stosowania kłopidogrelu oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 42 000 pacjentów, z których ponad 9 000 leczonych było przez 1 rok lub dłużej. Klinicznie istotne działania niepożądane obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT omówiono poniżej. Ogólna tolerancja kłopidogrelu w badaniu CAPRIE była podobna do ASA w dawce 325 mg/dobę, bez względu na wiek, płć i rasę. Poza doświadczeniem z badań klinicznych istnieją spontaniczne zgłoszenia działań niepożądanych.

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

W badaniu CAPRIE u pacjentów leczonych albo kłopidogrelem, albo ASA całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3%. Częstość występowania ciężkich przypadków wynosiła 1,4% dla kłopidogrelu i 1,6% dla ASA.

W badaniu CURE częstość przypadków dużego krwawienia dla kłopidogrelu+ASA była zależna od dawki ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), podobnie jak częstość występowania 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 w przebiegu badania: 0-1 miesiąc (kłopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 miesiące (kłopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 miesięcy (kłopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 miesięcy (kłopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 miesięcy (kłopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%). Nie występowało więcej dużych krwawień w ciągu 7 dni po operacji wieńcowego przeszczepu omijającego u pacjentów, u których zaprzestano leczenia wcześniej niż pięć dni przed operacją (4,4% dla kłopidogrelu+ASA vs. 5,3% dla placebo+ASA). U pacjentów, którzy pozostawali na leczeniu w ciągu pięciu dni do operacji przeszczepu omijającego, częstość przypadków wynosiła 9,6% dla kłopidogrelu+ASA i 6,3% dla placebo+ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej kłopidogrelem+ASA (17,4%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo+ASA (12,9%). Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obydwu grupach (1,3% w grupie leczonej kłopidogrelem+ASA vs. 1,1% w grupie otrzymującej placebo+ ASA). Istniała zgodność między podgrupami pacjentów określona przez charakterystykę wyjściową oraz typ leczenia fibrynolitycznego lub stosowanej heparyny.

W badaniu COMMIT ogólny odsetek dużych krwawień pozamózgowych oraz krwawień mózgowych był mały i zbliżony w obu grupach (0,6% vs. 0,5%, odpowiednio w grupie leczonej kłopidogrelem+ASA oraz w grupie otrzymującej placebo+ASA).

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące w trakcie badań klinicznych lub zgłaszane spontanicznie. Częstość ich występowania określono stosując następującą konwencję: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Trombocytopenia, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, również ciężka	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka trombocytopenia, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia immunologiczne				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				Omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (niektóre z opisanych przypadków zakończone zgonem), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienie w obrębie oka (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwawienie z rany operacyjnej, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli,

				śródmiażdżowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Wrzód żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie	Krwotok pozaoprzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaoprzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy (również wrzodziejące lub limfocytarne), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wybroczyny	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczna martwica naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczyńioruchowy, wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienie w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (wylew krwi do stawów), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszków nerkowych, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wstrzyknięcia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużony czas krwawienia, zmniejszona ilość granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszona liczba 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 odtrutki dla farmakologicznego działania kłopidogrelu. Jeśli wymagane jest szybkie wyrównanie wydłużonego czasu krwawienia, przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działania kłopidogrelu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu oceniano u ponad 80 000 pacjentów w czterech badaniach z podwójnie ślepą próbą: badaniu CAPRIE, porównującym kłopidogrel z ASA i badaniach CURE, CLARITY i COMMIT, porównujących kłopidogrel z placebo oba leki podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

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

Badanie CAPRIE obejmowało 19 185 pacjentów z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy, która manifestowała się jako świeży zawał mięśnia sercowego (<35 dni), świeży udar niedokrwienny (od 7 dni do 6 miesięcy) lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial disease - PAD). Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę lub ASA w dawce 325 mg/dobę i obserwowano przez okres od 1 roku do 3 lat. W podgrupie z zawałem mięśnia sercowego większość pacjentów otrzymywała ASA przez pierwszych kilka dni po ostrym zawale serca.

Kłopidogrel w porównaniu z ASA znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (wspólny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i zgon z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT) zaobserwowano 939 incydentów w grupie otrzymującej kłopidogrel i 1020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR): 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4]; p=0,045), co oznacza na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata ochronę do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego

punktu końcowego, nie wykazała żadnych 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 niedokrwienno i PAD) okazało się, że największą korzyść (osiągającą znamienność statystyczną przy  $p=0,003$ ) odnieśli pacjenci włączeni z powodu PAD (szczególnie ci z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR=23,7%; CI: 8,9 do 36,2) i mniejszą (nie różniącą się znamienne od ASA) pacjenci z udarem (RRR=7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [ $p=0,258$ ]). U pacjentów, którzy zostali włączeni do badania jedynie na podstawie świeżego zawału mięśnia sercowego, kłopidogrel był liczbowo gorszy, ale nie różnił się statystycznie od ASA (RRR=-4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [ $p=0,639$ ]). Ponadto analiza podgrup według wieku sugerowała, że korzyść ze stosowania kłopidogrelu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat była mniejsza niż obserwowana u pacjentów  $\leq 75$  lat.

Ponieważ badanie CAPRIE nie posiadało mocy do oceny skuteczności w poszczególnych podgrupach, nie jest jasne, czy różnice we względnym zmniejszeniu ryzyka między różnymi stanami są rzeczywiste, czy są wynikiem przypadku.

### *Ostry zespół wieńcowy*

Badanie CURE obejmowało 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), u których w ciągu 24 godzin rozpoczął się ostatni epizod bólu w klatce piersiowej lub wystąpiły objawy sugerujące niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowym niedokrwieniem, albo zwiększoną aktywność enzymów sercowych lub stężenie troponiny I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę wartości uznanych za prawidłowe. Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę,  $n=6259$ ) lub do grupy placebo ( $n=6303$ ). Kłopidogrel i placebo podawane były w skojarzeniu z ASA (od 75 do 325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Pacjenci byli leczeni do jednego roku. W badaniu CURE 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało jednoczesne leczenie antagonistami receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano ponad 90% pacjentów i nie wpływało to znacząco na częstotliwość krwawienia w grupie kłopidogrelu i placebo.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular-CV*), zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction-MI*) lub udar mózgu] wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie otrzymującej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem wynosiło 20% (95% CI: 10% do 28%;  $p=0,00009$ ) (względne zmniejszenie ryzyka: 17% jeśli pacjenci byli leczeni zachowawczo, 29% u pacjentów poddanych zabiegowi przezskórnej angioplastyki wieńcowej ze stentem lub bez stentu i 10% u pacjentów poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu). Leczenie zapobiegało nowym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (pierwotny punkt końcowy) ze względny 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 badaniu CURE było związane ze zmniejszoną potrzebą zastosowania leczenia trombolitycznego (RRR =43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) i inhibitorów GPIIb/IIIa (RRR =18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Liczba pacjentów, u których wystąpił skojarzony pierwotny punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - ang. CV, zawał mięśnia sercowego – ang. MI, udar lub oporne na leczenie niedokrwienie) wynosiła 1035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 1187 (18,8%) w grupie otrzymującej placebo; względne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej kłopidogrelem wynosiło 14% (95% CI: 6% do 21%,  $p=0,0005$ ). Ta korzyść spowodowana była głównie statystycznie znamiennym zmniejszeniem częstości występowania zawału mięśnia sercowego [287 (4,6%) w grupie leczonej

klopidogrelem i 363 (5,8%) w grupie otrzymującej placebo]. Nie obserwowano wpływu na częstość powtórnej hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

Wyniki uzyskane w populacjach o różnych charakterystykach (np. niestabilna dławica piersiowa lub MI bez załamka Q, poziomy ryzyka od małego do dużego, cukrzyca, potrzeba wykonania rewaskularyzacji, wiek, płeć, itd.) były zgodne z wynikami pierwotnej analizy. Szczególnie, w analizie *post hoc*, którą objęto 2172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), którym wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znamienne zmniejszenie względnego ryzyka (ang. *relative risk reduction, RRR*) o 26,2% na korzyść klopidogrelu względem placebo w odniesieniu do złożonego pierwotnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – ang. CV, zawał mięśnia sercowego – ang. MI i udar mózgu), stwierdzono także znamienne zmniejszenie RRR o 23,9% w odniesieniu do drugiego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar mózgu lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto profil bezpieczeństwa leczenia klopidogrelem w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

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

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

Badanie CLARITY obejmowało 3491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Pacjenci otrzymywali klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, n=1752) lub placebo (n=1739), obydwa 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. Pierwotny punkt końcowy badania stanowiło łączne wystąpienie zamknięcia tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala lub zgon bądź powtórny zawał mięśnia sercowego przed angiografią naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwotnym 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  $\geq 65$  lat. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% leki beta-adrenolityczne, 54,7% inhibitory ACE i 63% statyny.

Piętnaście procent (15,0%) pacjentów w grupie leczonej klopidogrelem oraz 21,7% w grupie otrzymującej placebo osiągnęło pierwotny punkt końcowy badania, co stanowi bezwzględne zmniejszenie o 6,7% oraz zmniejszenie o 36% szans osiągnięcia punktu końcowego na korzyść klopidogrelu (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), związane głównie ze zmniejszeniem występowania zamkniętych tętnic związanych z zawałem. Korzyści te występowały zgodnie we wszystkich uprzednio wyszczególnionych podgrupach, obejmujących wiek i płeć pacjentów, umiejscowienie zawału oraz typ stosowanego leku fibrynolitycznego lub heparyny.

Badanie COMMIT o modelu czynnikowym 2x2 grupy obejmowało 45 852 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 24 godzin wystąpiły objawy wskazujące na zawał mięśnia sercowego z potwierdzającymi to zmianami w EKG (tj. uniesieniem odcinka ST, obniżeniem odcinka ST lub blokiem lewej odnogi pęczka Hisa). Pacjenci otrzymywali klopidogrel (75 mg na dobę, n=22 961) lub placebo (n=22 981) w skojarzeniu z ASA (162 mg na dobę), przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Skojarzone pierwotne punkty końcowe stanowiły zgon z dowolnej przyczyny oraz pierwsze wystąpienie: ponownego zawału, udaru mózgu lub zgonu. Badana populacja obejmowała 27,8%

kobiet, 58,4% pacjentów w wieku co najmniej 60 lat (26% w wieku  $\geq 70$  lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Klopidogrel w znaczący sposób zmniejszył względne ryzyko zgonu z dowolnej 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 stosowanie leków fibrynolitycznych i były obserwowane już w ciągu 24 godzin.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie*

Po pojedynczych i powtarzanych dawkach doustnych 75 mg na dobę, klopidogrel jest szybko wchłaniany. Średnie maksymalne stężenie niezmienionego klopidogrelu (około 2,2- 2,5 ng/ml po jednej dawce 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 klopidogrelu odbywa się poprzez dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizując klopidogrel do nieaktywnej pochodnej - kwasu karboksylowego (stanowi 85% krążących w osoczu metabolitów), natomiast w drugim pośredniczą liczne izoenzymy cytochromu P450. Początkowo klopidogrel jest metabolizowany do metabolitu pośredniego - 2-oksoklopidogrelu, który następnie ulega przekształceniu w czynny metabolit, pochodną tiolową klopidogrelu. Proces ten *in vitro* regulowany jest przez izoenzymy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Aktywny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując ich agregację.

### *Eliminacja*

Po doustnej dawce klopidogrelu znakowanego  $^{14}\text{C}$  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 klopidogrelu wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego metabolitu wynosił 8 godzin po pojedynczym i powtarzanym podawaniu.

### *Farmakogenetyka*

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

## Częstość fenotypów i genotypów CYP2C19

### Częstość (%)

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

Do chwili obecnej wpływ genotypu CYP2C19 na farmakokinetykę aktywnego metabolitu klopidoogrelu oceniono u 227 osób w 7 badaniach. Obniżony metabolizm CYP2C19 u osób słabo i średnio metabolizujących zmniejszył  $C_{max}$  oraz AUC dla aktywnego metabolitu o 30-50% po podaniu 300 lub 600 mg klopidoogrelu w dawkach początkowych i 75 mg w kontynuacji leczenia. Mniejsza ekspozycja na aktywny metabolit wiąże się z osłabieniem działania hamującego agregację płytek krwi lub z wyższą resztkową reaktywnością płytek. Do dziś zmniejszone działanie przeciwplatek klopidoogrelu stwierdzono u osób słabo i średnio metabolizujących w 21 badaniach z udziałem 4520 osób. Różnica względna 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 klopidoogrelem oceniano w dwóch badaniach klinicznych w analizie *post hoc* (w części badania CLARITY [n=465] i badaniu TRYTON-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 TRYTON-TIMI 38 i 3 w kohortowych badaniach (n= 3,516; 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=2,208; Simon) częstsze występowanie incydentów dotyczyło tylko osób słabo metabolizujących.

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

Możliwe jest istnienie genetycznych form enzymów CYP450 o różnej zdolności do produkcji aktywnego metabolitu klopidoogrelu.

#### Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka aktywnego metabolitu klopidoogrelu nie jest znana w tych szczególnych grupach pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Po powtarzanych dawkach 75 mg klopidoogrelu 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 czasu krwawienia było podobne do tego, które obserwowano u zdrowych osób otrzymujących 75 mg klopidoogrelu na dobę. Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po powtarzanych dawkach doustnych dawkach 75 mg na dobę przez 10 dni u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było porównywalne do reakcji u zdrowych osób. Średni czas krwawienia był również podobny w obu grupach.

#### *Rasa*

Rozpowszechnienie alleli CYP2C19 wpływających na średni lub słaby metabolizm CYP2C19 różni się w poszczególnych rasach/grupach etnicznych (patrz Farmakogenetyka). Z uwagi na ograniczoną ilość danych dostępnych w piśmiennictwie niemożliwe jest określenie wpływu genotypów CYP na wyniki kliniczne leczenia kłopidogrelem u Azjatów.

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

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

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

Nie dowiedziono działania rakotwórczego, gdy kłopidogrel podawano przez 78 tygodni myszom i przez 104 tygodnie szczurom w dawkach do 77 mg/kg mc. na dobę (co odpowiada co najmniej 25-krotnej ekspozycji u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę).

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, mannitol, krospowidon (typu A), kwas cytrynowy jednowodny, makrogol 6000, kwas stearynowy (typ 50), talk.

Otoczka *Opadry II Pink 32K14834*:

Hypromeloza (E421), żelaza tlenek czerwony (E172), laktoza jednowodna, triacetyna (E1518), dwutlenek tytanu (E171).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

28 i 84 tabletki powlekane pakowane w blistry z PVC/PVDC/Aluminium lub w blistrach z PA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Farma-Projekt Sp. z o.o.  
ul. Salwatorska 14  
30-109 Kraków  
Polska

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

Pozwolenie nr: 16339

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

18.01.2010

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

18.01.2010