

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**CLOPIDIX**, 75 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera 75 mg kłopidogrelu (*Clopidogrelum*), w postaci wodorosiarczanu kłopidogrelu 97,875 mg.

Substancje pomocnicze: każda tabletka powlekana zawiera 3 mg laktozy jednowodnej .

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane koloru białego do kremowego, okrągłe, obustronnie wypukłe, o gładkiej powierzchni, bez plam i uszkodzeń.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### ***Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku***

Kłopidogrel stosuje się w pojedynczej dawce 75 mg na dobę. Produkt leczniczy należy przyjmować wraz z pokarmem lub na czczo.

W przypadku 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 i następnie kontynuować podawanie dawki podtrzymującej 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg do 325 mg na dobę). Zalecane jest niepodawanie większej dawki kwasu acetylosalicylowego niż 100 mg, ponieważ stosowanie większej dawki kwasu acetylosalicylowego związane jest z większym ryzykiem wystąpienia krwawień.

Nie ustalono jednoznacznie optymalnego czasu trwania terapii, jednakże dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie kłopidogrelu do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystne działanie terapeutyczne obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1).

W przypadku pacjentów 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 kwasem acetylosalicylowym 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 kwasu acetylosalicylowego w okresie powyżej 4 tygodni w tym modelu leczenia.

#### **Farmakogenetyka:**

Osoby ze słabo metabolizującym izoenzymem CYP2C19 gorzej odpowiadają na leczenie kłopidogrelem. Dotąd nie ustalono optymalnego dawkowania kłopidogrelu u osób słabo metabolizujących (osoby z uwarunkowanym genetycznie defektem enzymatycznym, które bardzo słabo metabolizują lub w ogóle nie metabolizują niektórych leków) (patrz punkt 5.2)

#### ***Dzieci i młodzież***

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kłopidogrelu u osób poniżej 18 roku życia nie zostały określone.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienia, takie jak krwawienie z wrzodu trawiennego lub krwotok wewnątrzczaszkowy.
- Okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podczas stosowania kłopidogrelu istnieje ryzyko wystąpienia krwawień oraz hematologicznych działań niepożądanych. Dlatego jeśli w czasie terapii wystąpią objawy świadczące o krwawieniu, należy niezwłocznie wykonać oznaczenie morfologii krwi oraz inne odpowiednie badania. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zwiększonego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych oraz u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy krwawienia, również krwawienia utajone, szczególnie podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po interwencji chirurgicznej.

Nie zaleca się leczenia skojarzonego kłopidogrelem z doustnymi lekami antykoagulantami np. warfaryną, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, jeśli nie jest konieczne utrzymanie działania przeciwplatekowego, stosowanie kłopidogrelu należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem.

Kłopidogrel wydłuża czas krwawienia i należy go stosować ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza żołądkowo-jelitowych i wewnątrzgałkowych).

Należy poinformować pacjentów, iż podczas stosowania kłopidogrelu (w monoterapii lub w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym) tamowanie krwawienia może trwać dłużej i że powinni informować lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu, podając miejsce krwawienia oraz czas trwania. Przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku pacjenci powinni informować lekarzy i dentystów o przyjmowaniu kłopidogrelu. Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - TTP) po leczeniu kłopidogrelem, czasami krótkim. Zakrzepowa plamica małopłytkowa może mieć przebieg śmiertelny i konieczne jest natychmiastowe leczenie, w tym plazmafereza. Schorzenie to charakteryzuje się wystąpieniem trombocytopenii i mikroangioplastycznej niedokrwistości hemolitycznej, skojarzonej ze zmianami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub z gorączką.

Nie zaleca się, z powodu braku danych, stosowania kłopidogrelu w ostrym udarze niedokrwinnym (wcześniej niż po 7 dniach).

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 przebytym zawale mięśnia sercowego w porównaniu do pacjentów z prawidłową funkcją 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 poziom aktywnych metabolitów kłopidogrelu i ograniczać jego kliniczną skuteczność. Nie zaleca się jednoczesnego podawania leków hamujących działanie CYP2C19 (wykaz leków hamujących działanie CYP2C19, patrz punkt 4.4, patrz także punkt 5.2).

Chociaż istnieją różne dane eksperymentalne dotyczące zahamowania cytochromu CYP2C19 przez leki z grupy inhibitorów pompy protonowej, badania interwencji medycznych wskazują na możliwość interakcji pomiędzy kłopidogrelem i prawdopodobnie wszystkimi lekami z tej grupy. Dlatego należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów pompy protonowej z omawianym lekiem, z wyjątkiem sytuacji kiedy jest to absolutnie konieczne. Brak jest danych wskazujących na to, aby inne leki zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak leki blokujące receptor H2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy wpływały na przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

Kłopidogrel należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ doświadczenie terapeutyczne w tej grupie pacjentów jest ograniczone.

Doświadczenie w stosowaniu kłopidogrelu u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, mogącymi mieć skłonności do krwawień, jest ograniczone, dlatego też produkt leczniczy należy stosować ostrożnie w tej populacji.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

##### ***Doustne antykoagulanty***

Leczenie skojarzone kłopidogrelem i doustnymi antykoagulantami np. warfaryną nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4).

##### ***Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa***

Należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów z ryzykiem wystąpienia 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***

Kwas acetylosalicylowy nie modyfikował hamowania przez kłopidogrel agregacji płytek indukowanej ADP, natomiast kłopidogrel nasilał działanie kwasu acetylosalicylowego na indukowaną kolagenem agregację płytek. Jednak jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez jeden dzień nie zwiększało znacząco wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przyjmowaniem kłopidogrelu. Interakcja między kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym jest możliwa i prowadzić może do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego skojarzone stosowanie obu leków należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak stosowano terapię skojarzoną kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym przez okres do jednego roku (patrz punkt 5.1).

##### ***Heparyna***

Wyniki badań klinicznych, prowadzonych w grupie zdrowych ochotników, wykazały, iż jednoczesne stosowanie kłopidogrelu nie powodowało konieczności modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepliwość.

Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez kłopidogrel. Interakcja między kłopidogrelem i heparyną jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego skojarzone stosowanie obu leków należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4).

##### ***Leki trombolityczne***

Bezpieczeństwo jednoczesnego podawania kłopidogrelu, rt-PA i heparyny oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była

podobna jak obserwowana podczas jednoczesnego podawania rt-PA i heparyny z kwasem acetylosalicylowym. Bezpieczeństwo jednoczesnego podawania kłopidogrelu z innymi lekami trombolitycznymi nie zostało w formalny sposób ustalone i konieczne jest zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.4).

#### ***Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)***

Wykazano w badaniu klinicznym, przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników, iż terapia skojarzona kłopidogrelem i naproksenem zwiększała utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Brak badań potwierdzających istnienie interakcji z innymi NLPZ uniemożliwia określenie ryzyka wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Podczas leczenia skojarzonego lekami z grupy NLPZ i kłopidogrelem konieczne jest zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.4).

#### ***Inne leki***

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do aktywnych metabolitów, jednoczesne stosowanie leków hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie czynnych metabolitów kłopidogrelu i ograniczać jego kliniczną skuteczność. Należy unikać jednoczesnego podawania leków hamujących działanie CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

#### ***Inhibitory Pompy Protonowej***

Chociaż istnieją różne dane eksperymentalne dotyczące zahamowania cytochromu CYP2C19 przez leki z grupy inhibitorów pompy protonowej, badania interwencji medycznych wskazują na możliwość interakcji pomiędzy kłopidogrelem i prawdopodobnie wszystkimi lekami z tej grupy. Dlatego należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów pompy protonowej z omawianym lekiem, z wyjątkiem sytuacji kiedy jest to absolutnie konieczne. Brak jest danych wskazujących na to, aby inne leki zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak leki blokujące receptor H<sub>2</sub> lub leki zobojętniające kwas żołądkowy wpływały na przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

Przeprowadzono szereg innych badań klinicznych w trakcie których nie zaobserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych podczas jednoczesnego stosowania kłopidogrelu z: atenololem, nifedypiną lub z oboma tymi lekami jednocześnie. Ponadto na właściwości farmakodynamiczne kłopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu, cymetydyny oraz estrogenu.

Farmakokinetyka digoksyny oraz teofiliny nie zmieniała się podczas jednoczesnego podawania kłopidogrelu. Leki zobojętniające sok żołądkowy nie wpływały na stopień wchłaniania kłopidogrelu.

Wykazano, na podstawie badań mikrosomów hepatocytów ludzkich, iż metabolit kłopidogrelu, będący kwasem karboksylowym, mógł hamować aktywność cytochromu P450C9. Potencjalnie mogło to prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu takich leków jak fenytoina, tolbutamid i NLPZ, które są metabolizowane przez cytochrom P450C9. Dane z badania klinicznego wskazują, iż fenytoina i tolbutamid mogą być bezpiecznie podawane w terapii skojarzonej z kłopidogrelem.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji kłopidogrelu z niektórymi produktami leczniczymi podawanymi pacjentom z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy. Jednak pacjenci, biorący udział w badaniach klinicznych z kłopidogrelem, przyjmowali jednocześnie wiele leków, w tym leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów wapnia, leki zmniejszające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (w tym insulinę), leki przeciwpadaczkowe, leki stosowane w hormonalnej terapii zastępczej i antagonistów GPIIb/IIIa, bez klinicznie znaczących niepożądanych interakcji.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

### ***Ciąża***

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

Z uwagi na brak danych dotyczących stosowania u kobiet ciężarnych, nie zaleca się stosowania kłopidogrelu w okresie ciąży.

#### **Laktacja**

Badania na szczurach wykazy, iż kłopidogrel i (lub) jego metabolity przenikają do mleka. Nie wiadomo czy kłopidogrel przenika do mleka kobiecego). Z tego powodu nie należy stosować kłopidogrelu podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### **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**

Kłopidogrel oceniano pod względem bezpieczeństwa u ponad 42 000 pacjentów, w tym 9 000 pacjentów podawano produkt leczniczy przez 1 rok lub dłużej.

W badaniu klinicznym porównano tolerancję kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę i kwasu acetylosalicylowego w dawce 325 mg/dobę. Ogólna tolerancja kłopidogrelu w tym badaniu była dobra i zbliżona do kwasu acetylosalicylowego, bez względu na wiek, płeć i rasę.

##### **Klinicznie istotne działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych**

Zostały one wymienione poniżej według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia. Ich częstość jest zdefiniowana następująco: często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ):

##### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:**

- *niezbyt często*: małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia,
- *rzadko*: neutropenia, w tym ciężka neutropenia,
- *bardzo rzadko*: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, granulocytopenia, niedokrwistość.

##### **Zaburzenia układu immunologicznego:**

- *bardzo rzadko*: reakcje rzekomoanafilaktyczne, choroba posurowicza.

##### **Zaburzenia psychiczne:**

- *bardzo rzadko*: stan splątania, omamy.

##### **Zaburzenia układu nerwowego:**

- *niezbyt często*: krwawienie wewnątrzczaszkowe, bóle głowy, zawroty głowy, parestezje,
- *bardzo rzadko*: zaburzenia smaku,

##### **Zaburzenia oka:**

- *niezbyt często*: krwawienia do oka (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe).

##### **Zaburzenia ucha i błędnika:**

- *rzadko*: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

##### **Zaburzenia naczyniowe:**

- *często*: krwiak
- *bardzo rzadko*: ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze.

##### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:**

- *często*: krwawienia z nosa,
- *bardzo rzadko*: krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc.

##### **Zaburzenia żołądka i jelit:**

- *często*: krwotok żołądkowo-jelitowy, biegunka, bóle brzucha, niestrawność,
- *niezbyt często*: owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów,
- *rzadko*: krwotok pozaotrzewnowy,
- *bardzo rzadko*: krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy z zejściem śmiertelnym, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie jamy ustnej.

##### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

- *bardzo rzadko*: zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.

***Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:***

- *często*: siniak

- *niezbyt często*: wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica),

- *bardzo rzadko*: pęcherzowe zapalenie skóry (martwica toksyczno-rozplywowa naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski.

***Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:***

- *bardzo rzadko*: krwawienia mięśniowo-szkieletowe (krwawienia dostawowe), bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśniowe.

***Zaburzenia nerek i dróg moczowych:***

- *niezbyt często*: krwimocz,

- *bardzo rzadko*: kłębuszkowe zapalenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

***Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:***

- *często*: krwawienie w miejscu wkłucia,

- *bardzo rzadko*: gorączka.

***Badania diagnostyczne:***

- *niezbyt często*: wydłużenie czasu krwawienia i zmniejszenie liczby płytek, zmniejszenie liczby neutrofilów

## **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 konieczna 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 wyjątkiem 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 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 ustroju. Kłopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolnienie 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.

Powtarzane dawki 75 mg na dobę powodują od pierwszego dnia po podaniu 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 początkowych, zazwyczaj w ciągu 5 dni po zaprzestaniu leczenia.

W badaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q) 17% populacji stanowili pacjenci, którym wszczepiono stenty. Analiza post-hoc tej populacji pacjentów wykazała, że clopidogrel (300 mg dawki nasycającej a następnie 75 mg na dobę) w porównaniu z placebo wykazał znaczące zmniejszenie ryzyka względnego o 26,2% na korzyść clopidogrelu w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu oraz znamienne zmniejszenie ryzyka względnego, o 23,9%, w odniesieniu do drugiego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub niedokrwienie oporne na leczenie. Ponadto, profil bezpieczeństwa terapii clopidogrelem w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po pojedynczych i powtarzanych dawkach doustnych 75 mg na dobę, clopidogrel jest szybko wchłaniany. Średnie szczytowe stężenie niezmienionego clopidogrelu (około 2,2-2,5 ng/ml po jednej dawce 75 mg leku) występuje około 45 minut po podaniu. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, co stwierdzono na podstawie wydalania z moczem metabolitów clopidogrelu.

### Dystrybucja

Clopidogrel 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

Clopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W warunkach *in vitro* jak i *in vivo* metabolizm leku odbywa się poprzez dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizując clopidogrel do nieaktywnej pochodnej - kwasu karboksylowego, (stanowi 85% krążących w osoczu metabolitów), natomiast w drugim pośredniczą liczne izoenzymy cytochromu P450. Początkowo clopidogrel jest metabolizowany do metabolitu pośredniego 2-oksoklopidogrelu, który następnie ulega przekształceniu w czynny metabolit, pochodną tiolową clopidogrelu. 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 clopidogrelu znakowanego  $^{14}\text{C}$  u ludzi, w przybliżeniu 50% było wydalone w moczu i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinny okres po podaniu. Okres połowicznej eliminacji głównego krążącego metabolitu wynosił 8 godzin po pojedynczym i wielokrotnym podawaniu.

### Farmakogenetyka

Polimorfizm niektórych izoenzymów P450 aktywuje clopidogrel. CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu jak i metabolitu pośredniego-2-oksoklopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatekcyjne działanie aktywnego metabolitu clopidogrelu, 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 (%)			
	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, *2/*3 lub *3/*3	2	4	14

Do chwili obecnej wpływ genotypu CYP2C19 na farmakokinetykę aktywnego metabolitu kłopidogrelu oceniono u 227 osób w 7 badaniach. Obniżony metabolizm CYP2C19 u osób słabo i średnio metabolizujących zmniejszał  $C_{max}$  oraz AUC dla aktywnego metabolitu o 30-50% po podaniu 300 lub 600 mg kłopidogrelu 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 (residua platelet reactivity). Do dziś zmniejszone działanie przeciwplateletowe kłopidogrelu stwierdzono u słabych i średnich metabolizerów w 21 badaniach z udziałem 4520 osób. Różnica względna działania przeciwplateletowego 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 efektem leczenia kłopidogrelem oceniano w dwóch badaniach klinicznych w analizie *post hoc* i 5 badaniach kohortowych. W jednym z badań klinicznych oraz w jednym z badań kohortowych nie obserwowano różnic w częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w zależności od genotypu. W drugim badaniu klinicznym oraz w 3 badaniach kohortowych u pacjentów z upośledzonym metabolizmem (średni lub słabi metabolizerzy) stwierdzono częstsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych (zgonu, zawału mięśnia sercowego i udaru) lub zakrzepicy w stencie w porównaniu do osób z szybkim (prawidłowym) metabolizmem. W piątym badaniu kohortowym 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 czynnego metabolitu kłopidogrelu

#### Populacje szczególne

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

#### Zaburzenie czynności nerek

Po wielokrotnych dawkach 75 mg kłopidogrelu na dobę, stężenia w osoczu głównego krążącego metabolitu były niższe u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min) w porównaniu z osobami z umiarkowaną chorobą nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) i ze stężeniami obserwowanymi w innych badaniach u zdrowych osób. Mimo, że hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było mniejsze (25%) niż obserwowane u zdrowych osób, to 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.

#### Zaburzenie czynności wątroby

Po wielokrotnych dawkach doustnych 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 przedłużenia krwawienia był podobny w obu grupach.

#### Rasa

Rozpowszechnienie alleli CYP2C19 wpływających na średni lub stały 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 klinicznego leczenia kłopidogrelem u Azjatów.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Po bardzo dużych dawkach zgłaszano również u szczurów i pawianów złą żołądkową tolerancję kłopidogrelu (zapalenie żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka, wymioty). Nie było dowodów na działanie rakotwórcze, gdy podawano kłopidogrel 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 75 mg/dobę).

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE:**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych:**

*rdzeń tabletki*: kwas stearynowy, olej roślinny uwodorniony, skrobia żelowana 1500, krzemionka koloidalna bezwodna, mannitol 200SD,  
*otoczka* (Opadry II White): hypromeloza, laktoza jednowodna, makrogl 3350, tytanu dwutlenek, triacetyna.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Przechowywać w temperaturze do 25°C, chronić od wilgoci.

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

Blistry z folii Al/Al w tekturowym pudełku. W opakowaniu znajdują się 2 blistry po 14 tabletek.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Bez szczególnych wymagań.

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

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.  
ul. Ostrzykowitzna 14 A  
05-170 Zakroczym

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

11674

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

30.04.2004 r./ 11.08.2008 r.

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

12.04.2010 r.