

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VIXAM, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg kłopidogrelu (*Clopidogrelum*) (w postaci kłopidogrelu wodorosiarczanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 77,643 mg laktozy, 3,3 mg oleju rycynowego uwodornionego i 0,016 mg czerwieni koszenilowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Kłopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku.

- 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 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

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 dotychczas 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, którzy mogą mieć skłonności do krwawień jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienia i zaburzenia hematologiczne

Z powodu ryzyka krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, kiedy tylko objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia pojawiają 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 i doustnych leków przeciwkrzepowych 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 lekarzy-stomatologów o przyjmowaniu

klopidogrelu przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego produktu leczniczego. Klopidogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

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

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

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

Świeży udar niedokrwienny

Ze względu na brak danych, stosowanie klopidogrelu nie jest zalecane podczas pierwszych 7 dni 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 czynny metabolit klopidogrelu, słabsze zahamowanie agregacji płytek krwi oraz z reguły częstsze występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych po przebytych zawale mięśnia sercowego w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością izoenzymu CYP2C19 (patrz punkt 5.2).

Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania leków hamujących działanie CYP2C19 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19 patrz punkt 4.4, patrz także punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu klopidogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania klopidogrelu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Substancje pomocnicze

Vixam zawiera laktozę bezwodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy–galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera 0,077643 g laktozy (tj. 0,0388215 g galaktozy i 0,0388215 g glukozy) w jednej tabletkie. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Produkt leczniczy zawiera olej rycynowy uwodorniony, który może powodować niestrawność i biegunkę.

Produkt leczniczy zawiera czerwień koszenilową (E 124), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 kłopidogrel u pacjentów, 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 kłopidogrel. Farmakodynamiczna interakcja między kłopidogrelem 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 kłopidogrelu, 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 po 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 kłopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Jednak z powodu braku badań interakcji z innymi NLPZ nie jest obecnie jasne, czy istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Zatem jednoczesne stosowanie NLPZ, w tym inhibitorów Cox-2, i kłopidogrelu wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania leków hamujących działanie CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Inhibitory pompy protonowej (ang. PPI - Proton Pump Inhibitors): W badaniu klinicznym przeprowadzonym metodą grup naprzemiennych, kłopidogrel (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 kłopidogrelem). W przypadku jednoczesnego stosowania kłopidogrelu 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 ezomeprazolu 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, ezomeprazolu 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 oboma lekami atenololem i nifedypiną. Ponadto, na farmakodynamiczną aktywność klopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu oraz estrogenu.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 klopidoogrel przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że klopidoogrel przenika do mleka. Z powodu ostrożności nie należy kontynuować karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Vixam.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

W CURE, częstość przypadków dużego krwawienia dla klopidoogrelu+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 (klopidoogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), miesiące 1-3 (klopidoogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), miesiące 3-6 (klopidoogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), miesiące 6-9 (klopidoogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), miesiące 9-12 (klopidoogrel: 1,9%; placebo: 1,0%).

Nie występowało więcej dużych krwawień po klopidoogrelu+ASA w ciągu 7 dni po operacji wieńcowego przeszczepu omijającego u pacjentów, u których zaprzestano leczenia wcześniej niż pięć dni przed operacją (4,4% klopidoogrel+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 klopidoogrelu+ASA i 6,3% dla placebo+ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej klopidoogrelem+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 klopidoogrelem+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 klopidoogrelem+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 płamica małopłytkowa (ang. TTP - <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc,

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
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 zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniak	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski,
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi,
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby płytek		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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: B01AC04.

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

Ponieważ 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 stosowania 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

klopidogrel z placebo, oba produkty lecznicze podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

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

Badanie CAPRIE obejmowało 19 185 pacjentów z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy, która manifestowała się jako świeży zawał mięśnia sercowego (<35 dni), świeży udar niedokrwienny (między 7 dniami a 6 miesiącami) lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. PAD – Peripheral Arterial Disease). Pacjenci byli randomizowani do klopidogrelu 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 zawale mięśnia sercowego.

Klopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem [analiza ITT (ang.)], zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej klopidogrel i 1 020 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 żadnych znaczących różnic pomiędzy klopidogrelem (5,8%) a ASA (6,0%).

W analizie podgrup wydzielonych na podstawie stanów kwalifikujących do włączenia do badania (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i PAD) korzyść wydaje się być największa (osiągając znamienność statystyczną przy $p = 0,003$) u pacjentów włączonych z powodu PAD (szczególnie tych, którzy również mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2) i mniejsza (nie różna znamiennie 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, klopidogrel 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 klopidogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza niż 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 klopidogrelu (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 klopidogrel i placebo.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV- *Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego (ang. *MI* Myocardial 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 15,0% pacjentów w grupie leczonej kłopidogrelem oraz 21,7% w grupie otrzymującej placebo, co stanowi bezwzględne zmniejszenie o 6,7% oraz zmniejszenie o 36% szans osiągnięcia punktu końcowego na korzyść kłopidogrelu (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), związane głównie ze zmniejszeniem występowania zamkniętych tętnic związanych z zawałem. Korzyści te występowały zgodnie we wszystkich uprzednio wyszczególnionych podgrupach, obejmujących wiek i płeć pacjentów, umiejscowienie zawału oraz typ stosowanego leku fibrynolitycznego lub heparyny.

Badanie COMMIT o modelu czynnikowym 2x2 grupy obejmowało 45 852 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 24 godzin wystąpiły objawy wskazujące na zawał mięśnia sercowego z potwierdzającymi to nieprawidłowościami w EKG (tj. uniesieniem odcinka ST, obniżeniem odcinka ST lub blokiem lewej odnogi pęczka Hisa). Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (75 mg na dobę, $n=22\ 961$) lub placebo ($n=22\ 981$) jednocześnie z ASA (162 mg na dobę), przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. 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.

Kłopidogrel w znaczący sposób zmniejszał 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 pojedynczych i wielokrotnych dawkach doustnych 75 mg na dobę, kłopidogrel jest szybko wchłaniany. Średnie maksymalne stężenie w osoczu niezmienionego kłopidogrelu (około 2,2-2,5 ng/ml po jednej dawce 75 mg produktu) występuje około 45 minut po podaniu produktu. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, na podstawie wydalania z moczem metabolitów kłopidogrelu.

Dystrybucja

Kłopidogrel i główny krążący metabolit (nieczynny) 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

Kłopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W warunkach *in vitro* jak i *in vivo* metabolizm kłopidogrelu odbywa się poprzez dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizując kłopidogrel do nieaktywnej pochodnej - kwasu karboksylowego (stanowi 85% krążących w osoczu metabolitów), natomiast w drugim pośredniczą liczne izoenzymy cytochromu P450. Początkowo kłopidogrel jest metabolizowany do metabolitu pośredniego – 2-oksokłopidogrelu, który następnie ulega przekształceniu w czynny metabolit, pochodną tiolową kłopidogrelu. 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 kłopidogrelu znakowanego ^{14}C u ludzi, w przybliżeniu 50% było wydalane w moczu i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinny okres po podaniu. Po podaniu pojedynczej dawki 75 mg kłopidogrelu okres półtrwania kłopidogrelu 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 kłopidogrel. CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jaki i metabolitu pośredniego - 2-oksokłopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatekcyjne działanie czynnego metabolitu kłopidogrelu, 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 rasy żółtej. 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)	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 czynnego 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. Do dziś zmniejszone działanie przeciwplatekcyjne kłopidogrelu stwierdzono u słabych i średnich metabolizerów 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 kłopidogrelem oceniano 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 w 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 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 czynnego metabolitu kłopidogrelu nie jest znana w tych szczególnych populacjach.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Po wielokrotnych dawkach 75 mg na dobę przez 10 dni u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było porównywalne do reakcji u zdrowych osób. Średni czas przedłużenia 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 po leczeniu kłopidogrelem 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 po 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 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 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 kliniczną 75 mg/dobę).

Kłopidogrel był testowany w szeregu badań 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 przy użyciu 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

Laktoza bezwodna

Celuloza mikrokryształiczna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Olej rycynowy uwodorniony

Makrogol 6000

Otoczka:

Kollicoat Protect (*kopolimer alkoholu poliwinylowego i glikolu polietylenowego, alkohol poliwinylowy, krzemionka koloidalna, bezwodna*)

Hypromeloza 6cp

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

Czerwień koszenilowa (E124)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Al/PVC//Al w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera:

28 tabletek (4 blistry po 7 tabletek)

30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

POLFARMEX S.A.

ul. Józefów 9

99-300 Kutno

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

Pozwolenie nr 18189

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.05.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.11.2018 r.

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

grudzień 2020 r.