

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plavocorin, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Różowe, okrągłe tabletki powlekane z nadrukiem $\frac{\text{'SZ'}}{75}$ na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o średnicy około 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka wtórna powikłań zakrzepowych w miażdżycy

Kłopidogrel wskazany jest:

- u dorosłych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwiennym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) lub z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych.
- u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:
 - bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent 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 poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (w tym u pacjentów, którym wszczepia się stent) lub u pacjentów leczonych zachowawczo kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego/fibrynolitycznego

U pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem przemijającego napadu niedokrwienia mózgu (ang. transient ischemic attack, TIA) lub niewielkim udarem niedokrwiennym (ang. ischemic stroke, IS)

Kłopidogrel w skojarzeniu z ASA wskazany jest u:

- dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD²¹ ≥ 4) lub niewielkim IS (NIHSS² ≤ 3) w ciągu 24 godzin od zdarzenia TIA lub IS.

Profilaktyka powikłań zakrzepowych w miażdżycy i zakrzepowo-zatorowych w migotaniu przedsionków

U dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych, u których nie można zastosować leczenia antagonistami witaminy K i ryzyko

¹ Wiek, ciśnienie krwi, cechy kliniczne, czas trwania i diagnoza cukrzycy

² Skala Udaru Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale)

krwawienia jest niewielkie, kłopidogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym jest wskazany w profilaktyce powikłań zakrzepowych w miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku
Kłopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg.

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 lub 600 mg. Dawkę nasycającą 600 mg można rozważyć u pacjentów w wieku <75 lat, gdy planowana jest przezskórna interwencja wieńcowa (patrz punkt 4.4). Leczenie kłopidogrelem należy 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. Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia. 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: w przypadku pacjentów leczonych farmakologicznie, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego/fibrynolitycznego, 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 leczonych 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).
- kiedy przewidziana jest przezskórna interwencja wieńcowa (*ang. percutaneous coronary intervention, PCI*):
 - podawanie kłopidogrelu należy rozpocząć od dawki nasycającej 600 mg u pacjentów poddanych leczeniu pierwotnemu PCI oraz u pacjentów poddanych zabiegowi PCI dłużej niż 24 godziny od otrzymania leczenia fibrynolitycznego. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat dawkę nasycającą 600 mg należy podawać ostrożnie (patrz punkt 4.4).
 - pacjentom poddanym zabiegowi PCI należy podawać dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg w ciągu 24 godzin od otrzymania leczenia fibrynolitycznego.

Leczenie kłopidogrelem w dawce 75 mg raz na dobę należy kontynuować w skojarzeniu z ASA w dawce 75 mg – 100 mg na dobę. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po pojawieniu się objawów i kontynuować do 12 miesięcy (patrz punkt 5.1).

Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA lub niewielkim udarem niedokrwinnym:

Dorośłym pacjentom z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD2 ≥ 4) lub niewielkim udarem niedokrwinnym (NIHSS ≤ 3) należy podać dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg, a następnie kłopidogrel 75 mg raz na dobę i ASA (75 mg -100 mg raz na dobę). Leczenie kłopidogrelem i ASA należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zdarzenia i kontynuować przez 21 dni, a następnie zastosować pojedynczą terapię przeciwpłytkową.

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

- W razie pominięcia dawki:
 - Przed upływem 12 godzin od planowego czasu przyjęcia dawki: należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę, a dawkę następną przyjąć w przewidzianym czasie.
 - Po upływie 12 godzin: należy przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie i nie przyjmować dawki podwójnej.

Szczególne grupy pacjentów

- Pacjenci w podeszłym wieku

Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q):

- u pacjentów w wieku <75 lat, gdy planowana jest przezskórna interwencja wieńcowa, można rozważyć podanie dawki nasycającej 600 mg (patrz punkt 4.4).

Ostry zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST:

- u pacjentów leczonych zachowawczo kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego/fibrynolitycznego: u pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć bez dawki nasycającej.

U pacjentów poddawanych pierwotnej PCI oraz u pacjentów poddawanych PCI po ponad 24 godzinach od otrzymania leczenia fibrynolitycznego:

- u pacjentów w wieku ≥ 75 lat dawkę nasycającą 600 mg należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

- Dzieci i młodzież

Kłopidogrelu nie należy stosować u dzieci ze względu na wątpliwości dotyczące jego skuteczności (patrz punkt 5.1).

- 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).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

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 śródczaszkowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie i zaburzenia hematologiczne

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 pojawiają 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 (NLPZ), w tym inhibitory Cox-2 lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) albo silne induktory izoenzymu CYP2C19 lub inne produkty lecznicze, których stosowanie wiąże się z ryzykiem krwawienia, takie jak pentoksifylina (patrz punkt 4.5). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku, nie zaleca się stosowania potrójnej terapii przeciwplatekowej (kłopidogrel + kwas acetylosalicylowy + dipirydamol) w profilaktyce wtórnej udaru mózgu u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym nie spowodowanym zatorowością sercowopochodną lub TIA (patrz punkty 4.5 i 4.8). 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 operacją. Przed każdym planowanym zabiegiem i przed zażyciem każdego nowego leku pacjent powinien poinformować lekarza i dentystę o przyjmowaniu kłopidogrelu. 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 powiadomić lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu (miejsce oraz czas trwania).

Nie zaleca się stosowania dawki nasycającej kłopidogrelu 600 mg u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST oraz w wieku ≥ 75 lat ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w tej populacji.

Ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat ze STEMI poddanych zabiegowi PCI oraz zwiększone ryzyko krwawienia, zastosowanie dawki wysycającej 600 mg kłopidogrelu należy rozważyć wyłącznie po indywidualnej ocenie przez lekarza ryzyka krwawienia u pacjenta.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

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.

Hemofilia nabyta

Zgłaszano przypadki nabytej hemofilii po leczeniu kłopidogrelem. Taką możliwość należy rozważyć w razie potwierdzenia izolowanego wydłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. Activated partial thromboplastin time, APTT) z krwawieniem lub bez krwawienia. Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem hemofilii nabytej powinni być poddani specjalistycznej opiece lekarskiej, a leczenie kłopidogrelem należy przerwać.

Niedawno przebyty udar niedokrwieny

▪ *Rozpoczęcie leczenia*

- U pacjentów z ostrym, niewielkim udarem niedokrwinnym albo z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA należy rozpocząć podwójne leczenie przeciwplatekowe (kłopidogrel i ASA) nie później niż 24 godziny po wystąpieniu objawów.
- Nie ma danych dotyczących stosunku korzyści do ryzyka krótkotrwałego podwójnego leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z ostrym niewielkim udarem niedokrwinnym albo z

umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA, u których w wywiadzie stwierdzono (nie wywołany urazem) krwotok wewnątrzczaszkowy.

- U pacjentów ze znacznym udarem niedokrwiennym monoterapię kłopidogrelem należy rozpocząć dopiero po pierwszych 7 dniach od wystąpienia objawów.

- *Pacjenci ze znacznym udarem niedokrwiennym (NIHSS >4)*

Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego (patrz punkt 4.1).

- *Pacjenci z niedawno przeżytym, niewielkim udarem niedokrwiennym albo z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA, u których wskazany lub planowany jest zabieg*

Nie ma danych przemawiających za stosowaniem podwójnego leczenia przeciwplatekowego u pacjentów, u których wskazana jest endarterektomia tętnic szyjnych lub trombektomią wewnątrznaczyniowa, a także u pacjentów, u których planowane jest leczenie trombolityczne lub przeciwzakrzepowe. Podwójne leczenie przeciwplatekowe nie jest zalecane w takich sytuacjach.

Izoenzym CYP2C19 cytochromu P450

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

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do aktywnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie zostało potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (wykaz inhibitorów CYP2C19 patrz punkt 4.5, patrz także punkt 5.2).

Stosowanie produktów leczniczych, które indukują aktywność CYP2C19 może spowodować zwiększenie stężenia czynnego metabolitu kłopidogrelu, co może nasilić ryzyko krwawień. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP2C19 (patrz punkt 4.5).

Substraty CYP2C8

U pacjentów otrzymujących jednocześnie kłopidogrel i produkty lecznicze będące substratami CYP2C8 konieczne jest zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.5).

Reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

Należy ocenić, czy w przeszłości nie występowała u pacjenta nadwrażliwość na tienopirydyny (tj. kłopidogrel, tyklopidyna, prasugrel), gdyż istnieją doniesienia o występowaniu reakcji krzyżowych między tienopirydynami (patrz punkt 4.8). Tienopirydyny mogą powodować łagodne do ciężkich reakcje alergiczne, takie jak wysypka, obrzęk naczynioruchowy lub hematologiczne reakcje krzyżowe, tj. małopłytkowość i neutropenia. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna i (lub) hematologiczna na jedną z tienopirydyn, ryzyko wystąpienia takiej samej bądź innej reakcji na inną tienopirydynę może być zwiększone. U pacjentów ze stwierdzoną alergią na tienopirydyny zaleca się monitorowanie przedmiotowych objawów nadwrażliwości.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu kłopidogrelu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Dlatego kłopidogrel należy stosować ostrożnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Doświadczenie u pacjentów z umiarkowanymi 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia: istnieje zwiększone ryzyko krwawienia ze

względu na możliwość działania addycyjnego. Jednoczesne podawanie produktów leczniczych związanych z ryzykiem krwawienia należy podejmować z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe: nie zaleca się jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych, gdyż może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę nie wpłynęło na farmakokinetykę S-warfaryny ani na wartość INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego) u pacjentów długotrwale leczonych warfaryną, jednoczesne podawanie kłopidogrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia ze względu na niezależny ich wpływ na hemostazę.

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa: kłopidogrel należy stosować ostrożnie 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 do obserwowanej podczas jednoczesnego podawania leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8).

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, z kłopidogrelem wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

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

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia

Induktory CYP2C19:

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających aktywność tego enzymu, może zwiększyć stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu.

Ryfampicyna silnie indukuje CYP2C19, powodując równoczesne zwiększenie stężenia czynnego metabolitu kłopidogrelu oraz zahamowanie agregacji płytek, co może w sposób szczególny nasilić ryzyko krwawień. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP2C19 (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP2C19: Ponieważ kłopidogrel metabolizowany jest do czynnego metabolitu częściowo

przez izoenzym CYP2C19, należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych hamujących czynność tego enzymu spowoduje zmniejszone stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie zostało ustalone, ale dla ostrożności odradza się jednocześnie stosowanie produktów leczniczych silnie i umiarkowanie hamujących działanie CYP2C19 (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Do produktów leczniczych, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP2C19, należą np. omeprazol i ezomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, karbamazepina i efawirenz.

Inhibitory pompy protonowej (PPI)

Omeprazol w dawce 80 mg raz na dobę podawanej jednocześnie z kłopidogrelem lub w odstępie 12 godzin zmniejszał ekspozycję na czynny metabolit kłopidogrelu o 45% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Zmiana ta wiązała się ze zmniejszeniem działania hamującego agregację płytek krwi o 39% (dawka nasycająca) i o 21% (dawka podtrzymująca).

Należy oczekiwać podobnej interakcji kłopidogrelu i ezomeprazolu.

Z obserwacji i badań klinicznych nie wynikają jednoznaczne wnioski dotyczące klinicznych skutków tej interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznej (PK/PD) w odniesieniu do dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dla zachowania ostrożności nie zaleca się jednoczesnego stosowania kłopidogrelu z omeprazolem lub ezomeprazolem (patrz punkt 4.4).

Pantoprazol i lanzoprazol w mniejszym stopniu zmniejszały ekspozycję na metabolit kłopidogrelu.

Podczas jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i pantoprazolu w dawce 80 mg raz na dobę stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu w osoczu było mniejsze o 20% (dawka nasycająca) i o 14% (dawka podtrzymująca). Wiązało się to ze zmniejszeniem średniego zahamowania agregacji płytek krwi odpowiednio o 15% i 11%. Opisane wyniki wskazują na możliwość jednoczesnego stosowania kłopidogrelu z pantoprazolem.

Nie dowiedziono, aby inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu solnego w żołądku, takie jak leki blokujące receptory H₂ lub leki zobojętniające sok żołądkowy, zakłócały działanie przeciwpłytkowe kłopidogrelu.

Wzmocnione schematy leczenia przeciwretrowirusowego: Pacjenci zakażeni HIV, otrzymujący wzmocnione leczenie przeciwretrowirusowe, są w grupie wysokiego ryzyka zdarzeń naczyniowych.

U pacjentów zakażonych HIV, otrzymujących leczenie przeciwretrowirusowe wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem, wykazano istotnie zmniejszone zahamowanie agregacji płytek krwi. Chociaż znaczenie kliniczne tego zjawiska jest niepewne, odnotowano spontaniczne zgłoszenia dotyczące pacjentów zakażonych HIV, otrzymujących wzmocnione schematy leczenia przeciwretrowirusowego, u których występowały incydenty reokluzji po zabiegach udrożnienia naczyń lub incydenty zakrzepowe podczas stosowania schematu leczenia kłopidogrelem w dawce nasycającej. Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i rytonawiru może spowodować zmniejszenie średniego zahamowania agregacji płytek. Z tego względu należy odradzać stosowanie kłopidogrelu jednocześnie ze wzmocnionymi schematami leczenia przeciwretrowirusowego.

Inne produkty lecznicze

Przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z zastosowaniem kłopidogrelu i innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczymi w celu zbadania potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych, jeśli kłopidogrel podawany był z atenololem, z nifedypiną lub z obydwoma tymi lekami. Ponadto, na farmakodynamiczną aktywność kłopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu lub estrogeneru.

Farmakokinetyka digoksyny lub teofiliny nie zmieniała się po jednoczesnym podawaniu kłopidogrelu. Leki zobojętniające sok żołądkowy nie zmieniały stopnia wchłaniania kłopidogrelu.

Dane z badania CAPRIE wskazują, że fenytoina i tolbutamid, które są metabolizowane przez CYP2C19, mogą być bezpiecznie podawane jednocześnie z kłopidogrelem.

Produkty lecznicze będące substratami CYP2C8

Wykazano, że kłopidogrel zwiększa u zdrowych ochotników ekspozycję na repaglinid. W badaniach *in vitro* zwiększoną ekspozycję na repaglinid spowodowało zahamowanie aktywności CYP2C8 przez glukuronidowy metabolit kłopidogrelu. Ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu, jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i produktów leczniczych eliminowanych głównie w wyniku metabolizmu z udziałem CYP2C8 (np. repaglinidu, paklitakselu) wymaga ostrożności (patrz punkt 4.4).

Oprócz informacji o specyficznych interakcjach leków, opisanych powyżej, nie przeprowadzono badań interakcji kłopidogrelu z niektórymi lekami zwykle podawanymi pacjentom z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy. Jednak pacjenci włączani do badań klinicznych z kłopidogrelem otrzymywali wiele jednocześnie podawanych leków, w tym leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACEI), antagoniści wapnia, leki zmniejszające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (włącznie z insuliną), leki przeciwpadaczkowe i antagoniści GPIIb/IIIa, bez klinicznie znaczących niepożądanych interakcji.

Podobnie jak w przypadku innych doustnych inhibitorów P2Y₁₂, jednoczesne stosowanie agonistów opioidowych może potencjalnie powodować opóźnienie i zmniejszenie wchłaniania kłopidogrelu, prawdopodobnie spowodowane spowolnieniem opróżniania żołądka. Znaczenie kliniczne nie jest znane. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, wymagających jednoczesnego podawania morfiny lub innych agonistów opioidowych, należy rozważyć stosowanie pozajelitowego leku przeciwpłytkowego.

Rozuwastatyna: Wykazano, że kłopidogrel zwiększa narażenie na rozuwastatynę u pacjentów 2-krotnie (AUC) i 1,3-krotnie (C_{max}) po podaniu dawki 300 mg kłopidogrelu oraz 1,4-krotnie (AUC), bez wpływu na C_{max} , po wielokrotnym podaniu dawki 75 mg kłopidogrelu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ brak dostępnych danych klinicznych dotyczących ekspozycji na kłopidogrel, dla ostrożności lepiej 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).

Karmienie piersią

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.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu kłopidogrelu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kłopidogrelu oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 44 000 pacjentów, z których ponad 12 000 leczonych było przez 1 rok lub dłużej. Ogólna tolerancja kłopidogrelu w badaniu CAPRIE była podobna do ASA w dawce 325 mg/dobę, bez względu na wiek, płeć i rasę. Niżej omówiono klinicznie istotne działania niepożądane obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A. Poza doświadczeniem z badań klinicznych istnieją spontaniczne zgłoszenia działań niepożądanych.

Krwawienie jest najczęstszą reakcją zgłaszaną zarówno w badaniach klinicznych, jaki i po wprowadzeniu do leczenia (przeważnie 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 dla kłopidogrelu i ASA była podobna.

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia częstości poważnych krwawień po stosowaniu kłopidogrelu z ASA w ciągu 7 dni po operacji wieńcowego przeszczepu omijającego u pacjentów, u których zaprzestano leczenia wcześniej niż pięć dni przed operacją. 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 w porównaniu do grupy otrzymującej placebo+ASA. Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obydwu grupach. 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.

W badaniu ACTIVE-A poważne krwawienie występowało częściej w grupie otrzymującej kłopidogrel z ASA niż w grupie otrzymującej placebo+ASA (6,7% vs. 4,3%). W obu grupach poważne krwawienie dotyczyło najczęściej lokalizacji pozaczaszkowej (5,3% w grupie otrzymującej kłopidogrel+ASA; 3,5% w grupie placebo+ASA), głównie z przewodu pokarmowego (3,5% vs. 1,8%). Liczba przypadków krwawień wewnątrzczaszkowych była większa w grupie otrzymującej kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym niż otrzymującej placebo z kwasem acetylosalicylowym (odpowiednio 1,4% vs. 0,8%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do częstości krwawień zakończonych zgonem (1,1% w grupie kłopidogrel+ASA i 0,7% w grupie placebo+ASA) i częstości udaru krwotocznego (odpowiednio 0,8% i 0,6%).

W badaniu TARDIS, u pacjentów po niedawno przeżytym udarze niedokrwiennym mózgu, otrzymujących intensywne leczenie przeciwplatekcyjne trzema produktami leczniczymi (kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel + dipirydamol), występowało więcej krwawień i krwawień o większym nasileniu w porównaniu z samym kłopidogrelem lub skojarzeniem kwasu acetylosalicylowego i dipirydamolu (skorygowany wspólny iloraz szans (OR) wynosił 2,54, 95% CI 2,05-3,16, $p < 0,0001$).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Trombocytopenia, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, również ciężka	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP - <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka trombocytopenia, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne, alergia krzyżowa na inne tienopirydyny (tj. tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)*, zespół autoimmunologicznej hiperinsulinemii, który może spowodować znaczną hipoglikemię, zwłaszcza u pacjentów z podtypem DRA4 układu antygeny HLA (częściej występującym u Japończyków)*
Zaburzenia psychiczne				Omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (niektóre z opisanych przypadków zakończone zgonem), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku, brak odczuwania smaku
Zaburzenia oka		Krwawienie w obrębie oka (dospojówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca				Zespół Kounisa (ostra zespół wieńcowy występujący z reakcją alergiczną/alergiczną)

				zawał serca) związany z reakcją nadwrażliwości na kłopidogrel*
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 (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Wrzód żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie	Krwotok pozaotrzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy 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 (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona krostkowica (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), obrzęk naczynioruchowy, zespół nadwrażliwości polekowej, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), wysypka rumieniowa lub złuszczająca, pokrzywka, wyprysk,

				liszaj płaski
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienie w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszków nerkowych, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużony czas krwawienia, zmniejszona ilość granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszona liczba płytek krwi		

* Informacje dotyczące działań niepożądanych kłopidogrelu występujących z częstością nieznana.

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 odtrutki na farmakologiczne działanie 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.

Mechanizm działania

Kłopidogrel jest prolekiem, a jednym z jego metabolitów jest inhibitor agregacji płytek. Do powstania czynnego metabolitu hamującego agregację płytek konieczna jest biotransformacja kłopidogrelu przy

udziale enzymów układu CYP 450. Czynny metabolit kłopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa indukowaną przez ADP, hamując w ten sposób agregację płytek. Ze względu na nieodwracalne wiązanie z receptorem, eksponowane płytki pozostają pod wpływem działania metabolitu kłopidogrelu przez resztę swojego życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek następuje z szybkością zgodną z ich obrotem w ustroju. Dzięki zablokowaniu nasilonej aktywacji płytek przez uwolniony ADP, kłopidogrel hamuje również agregację płytek indukowaną przez agonistów innych niż ADP.

Ponieważ czynny metabolit kłopidogrelu powstaje przy udziale enzymów CYP 450, z których część wykazuje polimorfizm lub ich aktywność może być zahamowana przez inne produkty lecznicze, nie u wszystkich pacjentów uzyskuje się wystarczające zahamowanie agregacji płytek.

Działania farmakodynamiczne

Wielokrotne 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu oceniano u ponad 100 000 pacjentów w siedmiu badaniach z podwójnie ślepą próbą: badaniu CAPRIE, porównującym kłopidogrel z ASA i badaniach CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT i ACTIVE-A, porównujących kłopidogrel z placebo oba leki podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

Świeży zawał mięśnia sercowego (ang. MI, myocardial infarction), 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. PAD- *Peripheral Arterial Disease*). 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 zawałe serca.

Kłopidogrel w porównaniu z ASA znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny 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 - *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 kłopidogrelem (5,8%) a ASA (6,0%).

W analizie podgrup wydzielonych na podstawie stanów kwalifikujących do włączenia do badania (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i PAD) 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 w wieku ≤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), oba podawane 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 jednocześnie 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. *CV- Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego 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 (ang. *PTCA - Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) ze stentem lub bez stentu i 10% u pacjentów poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (ang. *CABG - Coronary Artery Bypass Graft*). Leczenie zapobiegało nowym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (pierwszorzędowy punkt końcowy), ze względnym zmniejszeniem ryzyka 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 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 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 znaczącym zmniejszeniem częstości MI [287 (4,6%) w grupie leczonej kłopidogrelem 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 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 leczenia kłopidogrelem 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 kłopidogrelu 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 kłopidogrelu obserwowano niezależnie od dawki ASA (od 75 do 325 mg raz na dobę).

Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby, CLARITY, prospektywnej analizy podgrupy CLARITY (CLARITY PCI) 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 kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, n=1752) lub placebo (n=1739), obydwu w skojarzeniu z ASA (150 do 325 mg jako dawka nasycająca, a następnie 75 do 162 mg na dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, z heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędowy 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, 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 w wieku ≥ 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.

15,0% pacjentów w grupie leczonej kłopidogrelem oraz 21,7% w grupie otrzymującej placebo osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy badania, 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.

Analiza podgrupy **CLARITY PCI** obejmowała 1863 pacjentów ze STEMI poddanych zabiegowi PCI. U pacjentów otrzymujących 300 mg dawki nasycającej (LD) kłopidogrelu (n=933) wystąpiło istotne zmniejszenie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, po zawałe mięśnia sercowego lub udarze po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (n=930) (3,6% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 6,2% w przypadku placebo, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; $p=0,008$). U pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg wystąpiło istotne zmniejszenie częstości zgonów sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru przez 30 dni po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (7,5% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 12,0% w przypadku placebo, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81; $p=0,001$). Ten złożony punkt końcowy oceniany w całej populacji badania CLARITY nie był istotny statystycznie jako drugorzędowy punkt końcowy. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania większych bądź mniejszych krwawień między obydwoma rodzajami leczenia (2,0% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 1,9% w przypadku placebo, $p > 0,99$). Wyniki tej analizy przemawiają za wczesnym zastosowaniem dawki nasycającej kłopidogrelu w STEMI oraz strategię rutynowego wcześniejszego leczenia kłopidogrelem u pacjentów poddanych zabiegowi PCI.

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 kłopidogrel (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. Równorzędne pierwszorzędowe 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 ≥ 70 lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Kłopidogrel w znaczący sposób zmniejszał 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.

Dawka nasycająca kłopidogrelu 600 mg u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych zabiegowi PCI

CURRENT-OASIS-7 (ang. *Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Randomizowane badanie czynnikowe obejmowało 25 086 osób z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. *Acute Coronary Syndrome*), u których planowana była wczesna przezskórna interwencja wieńcowa (PCI). Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej podwójną dawkę (600 mg w 1. dniu, potem 150 mg w dniach 2-7, a następnie 75 mg na dobę) lub do grupy otrzymującej standardową dawkę (300 mg w 1. dniu, następnie 75 mg na dobę) kłopidogrelu oraz do grupy otrzymującej wysoką dawkę (300-325 mg na dobę) lub niską dawkę (75-100 mg) ASA. U 24 835 pacjentów z ACS włączonych do badania wykonano angiografię wieńcową oraz 17 263 zostało poddanych zabiegowi PCI. Wśród 17 263 pacjentów poddanych zabiegowi PCI, w porównaniu z dawką standardową, kłopidogrel w dawce podwójnej zmniejszał częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (3,9% w porównaniu do 4,5%, skorygowane HR= 0,86, 95% CI 0,74-0,99, $p=0,039$) oraz znacząco zmniejszał częstość występowania zakrzepu w stencie (1,6% w porównaniu do 2,3%, HR: 0,68; 95% CI: 0,55 0,85; $p=0,001$). Poważne krwawienia występowały częściej przy stosowaniu podwójnej dawki niż przy stosowaniu dawki standardowej kłopidogrelu (1,6% w porównaniu do 1,1%, HR=1,41, 95% CI 1,09-1,83, $p=0,009$). W tym badaniu kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg wykazał spójną skuteczność u pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz u pacjentów w wieku < 75 lat.

ARMYDA-6 MI (ang. *The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

W tym randomizowanym, prospektywnym, międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu oceniano wstępne leczenie kłopidogrelem w dawce nasycającej 600 mg, w porównaniu z dawką nasycającą 300 mg, w warunkach pilnej PCI z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Pacjenci otrzymywali kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg (n=103) lub kłopidogrel w dawce nasycającej 300 mg (n=98) przed zabiegiem PCI, a następnie zalecono im dawkę 75 mg/dobę od pierwszego dnia po PCI do 1 roku. Pacjenci otrzymujący kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg mieli istotnie mniej rozległy zawał w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dawkę nasycającą 300 mg. Przy stosowaniu dawki nasycającej 600 mg rzadziej występowała tromboliza w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego stopnia < 3 po zabiegu PCI (5,8% w porównaniu do 16,3%, $p=0,031$), poprawiła się frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) przy wypisie ($52,1 \pm 9,5\%$ w porównaniu do $48,8 \pm 11,3\%$, $p=0,026$), a poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 30 dni były rzadsze (5,8% w porównaniu do 15%, $p=0,049$). Nie obserwowano zwiększenia krwawienia lub powikłań w miejscu wkłucia (drugorzędowe punkty końcowe w dniu 30).

HORIZONS-AMI (ang. *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Została przeprowadzona analiza post-hoc w celu oceny, czy kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg zapewnia szybsze i silniejsze hamowanie aktywacji płytek krwi. Analiza miała na celu zbadanie wpływu dawki nasycającej 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg na 30-dniowe wyniki kliniczne u 3311 pacjentów z głównego badania (n=1153; grupa z dawką nasycającą 300 mg; n=2158; grupa z

dawką nasycającą 600 mg) przed cewnikowaniem serca, u których następnie stosowano dawkę 75 mg/dobę przez ≥ 6 miesięcy po wypisie ze szpitala. Wyniki wykazały istotnie niższe 30-dniowe nieskorygowane współczynniki śmiertelności (1,9% w porównaniu do 3,1%, $p=0,03$), ponownego zawału (1,3% w porównaniu do 2,3%, $p=0,02$) oraz pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie (1,7% w porównaniu do 2,8%, $p=0,04$) przy dawce nasycającej 600 mg, bez zwiększenia wskaźników krwawień. W analizie wielu zmiennych, dawka nasycająca 600 mg była niezależnym czynnikiem predykcyjnym niższych częstości występowania 30-dniowych poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (HR: 0,72 [95% CI: 0,53-0,98], $p=0,04$). Częstość występowania poważnych krwawień (niezwiązanych z CABG) wynosiła 6,1% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 600 mg oraz 9,4% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 300 mg ($p=0,0005$). Odsetek niewielkich krwawień wynosił 11,3% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 600 mg oraz 11,3% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 300 mg ($p=0,03$).

Długotrwałe (12-miesięczne) leczenie kłopidogrelem u pacjentów ze STEMI po zabiegu PCI

CREDO (ang. *Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie w celu oceny korzyści z długotrwałego (12- miesięcznego) leczenia kłopidogrelem po zabiegu PCI. 2216 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg ($n=1,053$) lub placebo ($n=1,063$) od 3 do 24 godzin przed zabiegiem PCI. Wszyscy pacjenci otrzymali również 325 mg kwasu acetylosalicylowego. Następnie wszyscy pacjenci otrzymywali kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę do 28 dnia w obu grupach. Od 29 dnia do 12 miesięcy pacjenci należący do grupy otrzymującej kłopidogrel, otrzymywali kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę, a pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali placebo. Obie grupy otrzymywały ASA przez całe badanie (od 81 do 325 mg/dobę). Po 1 roku zaobserwowano znaczące zmniejszenie łącznego ryzyka zgonu, zawału serca lub udaru mózgu w grupie kłopidogrelu (względne zmniejszenie o 26,9%, 95% CI: 3,9%-44,4%; $p=0,02$; bezwzględne zmniejszenie o 3%) w porównaniu z placebo. Po roku nie zaobserwowano istotnego wzrostu częstości występowania poważnych krwawień (8,8% w przypadku stosowania kłopidogrelu w porównaniu do 6,7% w przypadku placebo, $p=0,07$) lub niewielkich krwawień (5,3% w przypadku stosowania kłopidogrelu w porównaniu do 5,6% w przypadku placebo, $p=0,84$). Głównym wnioskiem z tego badania jest to, że kontynuacja leczenia kłopidogrelem oraz ASA przez co najmniej rok prowadzi do statystycznie i klinicznie istotnego zmniejszenia częstości występowania poważnych zdarzeń zakrzepowych.

EXCELLENT (ang. *Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Prospektywne, otwarte, randomizowane badanie zostało przeprowadzone w Korei w celu oceny, czy 6-miesięczna podwójna terapia przeciw płytkowa (DAPT) byłaby nie mniej skuteczna (ang. *noninferior*) niż 12-miesięczna terapia DAPT po wszczepieniu stentów uwalniających lek. Badanie przeprowadzono na grupie 1443 pacjentów poddanych implantacji, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 6 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę, a następnie sam ASA przez 12 miesięcy) lub DAPT przez 12 miesięcy (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę przez 12 miesięcy). Nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupą 6-miesięczną a 12- miesięczną DAPT w częstości występowania niepowodzenia związanego z leczonym naczyniem (ang. *target vessel failure*, TVF) (łącznie ze zgonem, zawałem mięśnia sercowego lub rewaskularyzacją naczyń docelowych), która była pierwszorzędnym punktem końcowym (HR: 1,14; 95% CI: 0,70-1,86; $p=0,60$). Badanie wykazało również brak istotnych różnic w punkcie końcowym bezpieczeństwa (zgon, zawał mięśnia sercowego, udar, zakrzepica w stencie lub poważne krwawienie TIMI) między grupą 6-miesięczną a 12-miesięczną DAPT (HR: 1,15; 95% CI: 0,64-2,06; $p=0,64$). Głównym wnioskiem tego badania było to, że 6-miesięczna terapia DAPT nie była gorsza niż 12-miesięczna terapia DAPT pod względem ryzyka TVF.

Deeskalacja leczenia inhibitorami receptora P2Y₁₂ w ostrym zespole wieńcowym

W dwóch randomizowanych badaniach sponsorowanych przez badaczy (ISS) – TOPIC i TROPICAL-ACS – na podstawie danych z tych badań klinicznych, oceniano zmianę z silniejszego inhibitora

receptora P2Y₁₂ na kłopidogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, po ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (ang. *Acute Coronary Syndrome*, ACS).

W kluczowych badaniach klinicznych nad silniejszymi inhibitorami receptora P2Y₁₂, kliniczne korzyści tikagreloru i prasugrelu są związane ze znacznym zmniejszeniem nawracających incydentów niedokrwienych (w tym ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie, zawału mięśnia sercowego i pilnej rewaskularyzacji). Chociaż korzyści w odniesieniu do incydentów niedokrwienych utrzymywały się przez cały pierwszy rok, większe zmniejszenie występowania nawrotu incydentu niedokrwienego po ACS obserwowano w pierwszych dniach po rozpoczęciu leczenia. Z kolei analizy post-hoc wykazały statystycznie istotne zwiększenie ryzyka krwawienia w związku z przyjmowaniem silniejszych inhibitorów receptora P2Y₁₂, występującego głównie w fazie podtrzymującej, po pierwszym miesiącu od wystąpienia ACS. Badania TOPIC i TROPICAL-ACS zostały zaprojektowane, aby zbadać, jak ograniczyć przypadki krwawienia przy zachowaniu skuteczności.

TOPIC (ang. *Timing Of Platelet Inhibition after acute coronary syndrome*)

W randomizowanym badaniu otwartym uczestniczyli pacjenci po ostrym zespole wieńcowym wymagający przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Pacjenci przyjmujący kwas acetylosalicylowy i silniejszy inhibitor receptora P2Y₁₂, u których nie wystąpiły działania niepożądane w ciągu miesiąca, zostali przydzieleni do zmiany leczenia na ustaloną dawkę kwasu acetylosalicylowego z kłopidogrelem (deeskalacja podwójnego leczenia przeciwplateletowego – DAPT, ang. *dual antiplatelet therapy*) lub do kontynuacji dotychczasowego schematu dawkowania produktów leczniczych (niezmienione DAPT).

Łącznie 645 z 646 pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub z niestabilną dławicą piersiową zostało poddanych analizie (deeskalacja DAPT (n=322); niezmienione DAPT (n=323)). 316 pacjentów (98,1%) w grupie stosującej deeskalację DAPT i 318 pacjentów (98,5%) w grupie stosującej niezmienione DAPT zostało objętych rocznym okresem obserwacji. Mediana okresu obserwacji dla obydwu grup wynosiła 359 dni. Charakterystyki badanych kohort były podobne w obydwu grupach.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, który obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar, pilną rewaskularyzację i wystąpienie w ciągu roku po ACS krwawienia stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC (Akademickie Konsorcjum Badawcze ds. Krwawienia; ang. *Bleeding Academic Research Consortium*), wystąpił u 43 pacjentów (13,4%) w grupie stosującej deeskalację DAPT i u 85 pacjentów (26,3%) w grupie stosującej niezmieniony DAPT ($p < 0,01$). Ta statystycznie istotna różnica wynikała głównie z mniejszej liczby przypadków krwawienia, przy czym nie stwierdzono różnic w punktach końcowych dotyczących niedokrwienia ($p = 0,36$), natomiast krwawienie stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC występowało rzadziej w grupie stosującej deeskalację DAPT (4,0%) w porównaniu z 14,9% w grupie niezmienionego DAPT ($p < 0,01$). Przypadki krwawienia, zdefiniowane jako krwawienia wszystkich stopni według kryteriów BARC, wystąpiły u 30 pacjentów (9,3%) w grupie stosującej deeskalację DAPT i u 76 pacjentów (23,5%) w grupie niezmienionego DAPT ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (ang. *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Randomizowane badanie otwarte obejmowało 2 610 pacjentów z obecnymi biomarkerami ostrego zespołu wieńcowego po przeprowadzonej skutecznej PCI. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej prasugrel, w dawce 5 lub 10 mg na dobę (w dniach 0-14, n=1309) lub do grupy otrzymującej prasugrel, w dawce 5 lub 10 mg na dobę (w dniach 0-7), u której następnie zastosowano deeskalację leczenia, podając od 8 do 14 dnia kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę (n=1304) w skojarzeniu z ASA (< 100 mg/dobę). W 14. dniu przeprowadzono badanie czynności płytek krwi (ang. *platelet function testing*, PFT). Pacjenci przyjmujący tylko prasugrel, kontynuowali jego przyjmowanie przez 11,5 miesiąca.

Pacjenci, u których zastosowano deeskalację leczenia, zostali poddani badaniu oceniającym wysoką reaktywność płytek (ang. *high platelet reactivity testing*; HPR). Jeśli HPR wynosiło ≥ 46 jednostek, pacjentom podawano ponownie prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę przez 11,5 miesiąca; jeśli HPR wynosiło < 46 jednostek, pacjenci kontynuowali przyjmowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę przez 11,5 miesiąca. W związku z tym, w grupie z przeprowadzoną deeskalacją leczenia

znajdowali się pacjenci przyjmujący albo prasugrel (40%) albo kłopidogrel (60%). Wszyscy pacjenci kontynuowali przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego i byli obserwowani przez okres jednego roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (łączona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru i krwawienia stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC w okresie 12 miesięcy) został osiągnięty potwierdzając równoważność leczenia. U 95 pacjentów (7%) w grupie, w której przeprowadzono deeskalację leczenia i u 118 pacjentów (9%) w grupie kontrolnej (p równoważności = 0,0004) wystąpił punkt końcowy. Przeprowadzona deeskalacja leczenia nie skutkowała zwiększonym łączonym ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwiennych (2,5% w grupie z deeskalacją leczenia, w porównaniu z 3,2% w grupie kontrolnej; p równoważności = 0,0115), ani kluczowym drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym krwawienia stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC (5% w grupie z deeskalacją leczenia, w porównaniu z 6% w grupie kontrolnej; $p=0,23$). Skumulowana częstość występowania wszystkich przypadków krwawienia (stopnia od 1 do 5 według kryteriów BARC) wynosiła 9% (114 przypadków) w grupie z deeskalacją leczenia, w porównaniu z 11% (137 przypadków) w grupie kontrolnej ($p=0,14$).

Podwójne leczenie przeciw płytkowe (ang. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) u pacjentów z ostrym, niewielkim udarem niedokrwiennym albo umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA

DAPT ze skojarzonym kłopidogrelem z ASA, jako leczenie zapobiegające udarowi mózgu u pacjentów po ostrym, niewielkim udarze niedokrwiennym albo u pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA, zostało ocenione w dwóch randomizowanych badaniach sponsorowanych przez badaczy (ang. *investigator-sponsored studies*, ISS) - CHANCE i POINT – z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności.

CHANCE (ang. *Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*) To randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne objęło 5 170 chińskich pacjentów z ostrym TIA (wynik ABCD2 ≥ 4) lub ostrym, niewielkim udarem mózgu (NIHSS ≤ 3). Pacjenci w obu grupach otrzymali ASA w fazie otwartej badania w 1. dniu (w dawce od 75 do 300 mg, według zaleceń lekarza prowadzącego). Pacjenci losowo przydzieleni do grupy kłopidogrel-ASA otrzymali dawkę nasycającą 300 mg kłopidogrelu w 1. dniu, a następnie dawkę 75 mg kłopidogrelu na dobę w dniach od 2. do 90. oraz ASA w dawce 75 mg na dobę w dniach od 2. do 21. Pacjenci losowo przypisani do grupy ASA otrzymywali kłopidogrel w wersji placebo w dniach 1. do 90. i ASA w dawce 75 mg na dobę w dniach 2. do 90.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym oceny skuteczności był każdy nowy incydent udaru (niedokrwienny i krwotoczny) w ciągu pierwszych 90 dni po ostrym, niewielkim udarze niedokrwiennym lub TIA wysokiego ryzyka. Te punkty końcowe wystąpiły u 212 chorych (8,2%) w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 303 pacjentami (11,7%) w grupie ASA (współczynnik ryzyka [ang. *hazard ratio*, HR], 0,68; 95% przedział ufności [ang. *confidence interval*, CI], 0,57 do 0,81; $p<0,001$). Udar krwotoczny wystąpił u 8 pacjentów w każdej z dwu badanych grup (0,3% w każdej grupie).

Umiarkowany lub ciężki krwotok wystąpił u siedmiu pacjentów (0,3%) w grupie kłopidogrel-ASA i u ośmiu pacjentów (0,3%) w grupie ASA ($p=0,73$). Częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 2,3% w grupie kłopidogrel-ASA w porównaniu do 1,6% w grupie ASA (HR, 1,41; 95% CI, od 0,95 do 2,10; $p=0,09$).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

To randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne obejmowało 4 881 pacjentów z ostrym TIA (wynik ABCD2 ≥ 4) lub z niewielkim udarem (NIHSS ≤ 3). Wszyscy pacjenci w obu grupach w otwartej fazie badania otrzymali ASA w dniach od 1. do 90. (50-325 mg według zaleceń lekarza prowadzącego). Pacjenci losowo przypisani do grupy kłopidogrelu otrzymali dawkę nasycającą 600 mg kłopidogrelu w 1. dniu, a następnie 75 mg kłopidogrelu dziennie w dniach od 2. do 90. Pacjenci losowo przypisani do grupy placebo otrzymywali kłopidogrel placebo w dniach od 1. do 90.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący oceny skuteczności stanowił połączenie poważnych

incydentów niedokrwiennych (IS, MI lub zgon z powodu niedokrwiennego zdarzenia naczyniowego) w 90. dniu. Wystąpił on u 121 pacjentów (5,0%) otrzymujących kłopidogrel i ASA w porównaniu do 160 pacjentów (6,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,75; 95% CI, od 0,59 do 0,95; $p = 0,02$).

Drugorzędowy punkt końcowy w postaci udaru niedokrwiennego wystąpił u 112 pacjentów (4,6%) otrzymujących kłopidogrel i ASA w porównaniu do 155 pacjentów (6,3%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,72; 95% CI, od 0,56 do 0,92; $P = 0,01$).

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący oceny bezpieczeństwa w postaci poważnego krwotoku wystąpił u 23 z 2432 pacjentów (0,9%) otrzymujących kłopidogrel i ASA oraz u 10 z 2449 pacjentów (0,4%) otrzymujących tylko ASA (HR, 2,32; 95% CI, od 1,10 do 4,87; $p = 0,02$). Niewielki krwotok wystąpił u 40 pacjentów (1,6%) otrzymujących kłopidogrel i ASA oraz u 13 (0,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 3,12; 95% CI, od 1,67 do 5,83; $p < 0,001$).

CHANCE i POINT Analiza przebiegu w czasie

Nie odnotowano korzyści w zakresie skuteczności kontynuowania DAPT przez ponad 21 dni. W celu przeanalizowania wpływu krótkotrwałego przebiegu DAPT dokonano rozkładu w czasie poważnych incydentów niedokrwienia i poważnych krwotoków według przydzielonego leczenia.

Tabela 1 Rozkład w czasie poważnych incydentów niedokrwiennych i poważnych krwotoków według przepisane go leczenia w badaniach CHANCE i POINT

Liczba przypadków					
Wyniki w badaniach CHANCE i POINT	Stosowane leczenie	Łącznie	1. tydzień	2. tydzień	3. tydzień
Poważne incydenty niedokrwienne	ASA (n=5035)	458	330	36	21
	Kłopidogrel+ASA (n=5016)	328	217	30	14
	Różnica	130	113	6	7
Poważne krwotoki	ASA (n=5035)	18	4	2	1
	Kłopidogrel+ASA (n=5016)	30	10	4	2
	Różnica	-12	-6	-2	-1

Migotanie przedsionków

Odrębne badania ACTIVE-W i ACTIVE-A w ramach programu klinicznego ACTIVE, obejmowały pacjentów z migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych. W oparciu o kryteria włączające do badania ACTIVE-W, lekarze kwalifikowali pacjentów będących kandydatami do leczenia antagonistą witaminy K (tj. warfaryna). W badaniu ACTIVE-A uczestniczyli pacjenci, którzy nie mogli lub nie chcieli otrzymywać antagonistów witaminy K.

W badaniu ACTIVE-W wykazano większą skuteczność leczenia przeciwzakrzepowego antagonistami witaminy K niż kłopidogrelem z kwasem acetylosalicylowym.

ACTIVE-A (N=7554) było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślełą próbą, w którym porównywano skojarzone podawanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę z kwasem acetylosalicylowym (N=3772) i placebo z kwasem acetylosalicylowym (N=3782). Zalecana dawka kwasu acetylosalicylowego wynosiła 75 do 100 mg na dobę. Leczenie trwało do 5 lat.

Do programu ACTIVE losowo przydzielano pacjentów z udokumentowanym migotaniem przedsionków w postaci ciągłego migotania albo przynajmniej 2 epizodów napadowego migotania w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz z co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 75 lat lub wiek 55 do 74 lat u osoby z cukrzycą leczoną farmakologicznie, udokumentowanym przebyłym zawałem mięśnia sercowego bądź chorobą niedokrwinną serca; farmakoterapia nadciśnienia tętniczego; przebyty udar; przemijający napad niedokrwienności (TIA) lub zator naczyń poza OUN; niedoczynność lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory $< 45\%$ lub udokumentowana

miażdżycy naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika CHADS₂ wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

Głównymi kryteriami wykluczającymi pacjentów były: udokumentowana choroba wrzodowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; przebyty epizod krwotoku śródmózgowego; znacząca małopłytkowość (liczba płytek krwi <50x10⁹/l); konieczność stosowania kłopidogrelu albo doustnych leków przeciwzakrzepowych lub nietolerancja którejkolwiek substancji czynnej.

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

Odsetek kobiet w grupie objętej badaniem wynosił 41,8%. Średnia wieku wynosiła 71 lat, a 41,6% pacjentów miało co najmniej 75 lat. Łącznie 23% pacjentów otrzymywało leki przeciwarytmiczne, 52,1% leki beta-adrenolityczne, 54,6% inhibitory ACE i 25,4% statyny.

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

Dzieci i młodzież

W badaniu ze zwiększeniem dawki, obejmującym 86 noworodków lub niemowląt w wieku do 24 miesięcy z ryzykiem zakrzepicy (PICOLO), kłopidogrel oceniano w kolejnych dawkach wynoszących 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg mc. u noworodków i niemowląt oraz w dawce 0,15 mg/kg mc. wyłącznie u noworodków. Po zastosowaniu dawki 0,2 mg/kg mc. średnie procentowe zahamowanie wyniosło 49,3% (agregacji płytek indukowanej 5 μM ADP), co było porównywalne z zahamowaniem uzyskanym u dorosłych przyjmujących kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę.

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą w grupach równoległych (CLARINET) 906 dzieci (noworodków i niemowląt) z wrodzoną siniczną wadą serca, u których w ramach leczenia paliatywnego zastosowano zespolenie tętnicze systemowo-płucne, przydzielono losowo do grupy otrzymującej kłopidogrel w dawce 0,2 mg/kg mc. (n=467) lub placebo (n=439), jednocześnie z leczeniem podstawowym do chwili przeprowadzenia operacji drugiego stopnia. Średni czas od paliatywnej operacji wykonania zespolenia do pierwszego podania badanego leku wynosił 20 dni. Około 88% pacjentów otrzymywało jednocześnie ASA (w dawce od 1 do 23 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami w odniesieniu do pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon, zakrzepica, zespolenie lub interwencja kardiologiczna) przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu o charakterze zakrzepowym (89 [19,1%] w grupie kłopidogrelu i 90 [20,5%] w grupie placebo), patrz punkt 4.2. Najczęściej notowanym działaniem niepożądanym w obu grupach było krwawienie, jednak nie stwierdzono między nimi istotnej różnicy w częstości krwawień. W długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa w fazie przedłużenia tego badania 26 pacjentów z zespoleniem ciągle istniejącym w chwili ukończenia jednego roku życia otrzymywało kłopidogrel do 18. miesiąca życia. W trakcie długotrwałej obserwacji nie stwierdzono jakichkolwiek nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

W badaniach CLARINET i PICOLO zastosowano sporządzony przed podaniem roztwór kłopidogrelu. W badaniu względnej dostępności biologicznej u dorosłych po zastosowaniu sporządzonego roztworu kłopidogrelu stwierdzono podobny stopień i nieco większą szybkość wchłaniania głównego krążącego (nieczynnego) metabolitu w porównaniu z zarejestrowaną tabletką.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Klopidogrel podawany w pojedynczych i wielokrotnych dawkach doustnych 75 mg na dobę jest szybko wchłaniany. Średnie maksymalne stężenia w osoczu niezmienionego klopidogrelu (wynoszące około 2,2-2,5 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki doustnej 75 mg) stwierdzano po upływie około 45 minut od podania. Wchłanianie ustalane na podstawie wydalania metabolitów klopidogrelu w moczu wynosi co najmniej 50%.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* klopidogrel i jego główny krążący metabolit (nieaktywny) wiążą się odwracalnie z białkami ludzkiego osocza (odpowiednio w 98% i 94%). Wiązanie to nie ulega wysyceniu *in vitro* w szerokim zakresie stężeń.

Metabolizm

Klopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, metabolizm klopidogrelu przebiega dwiema drogami: w jednej biorą udział esterazy i prowadzi ona do hydrolizy do nieczynnego kwasu karboksylowego (85% krążących metabolitów), zaś w drugiej uczestniczą liczne enzymy cytochromu P450. Klopidogrel jest najpierw przekształcany do pośredniego metabolitu, 2-oksoklopidogrelu. Dalszy metabolizm powstałego związku prowadzi do wytworzenia czynnego metabolitu, tiolowej pochodnej klopidogrelu. W powstaniu czynnego metabolitu bierze udział głównie izoenzym CYP2C19 i uczestniczy też kilka innych enzymów CYP, w tym CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Czynny tiolowy metabolit, który został wyizolowany *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując w ten sposób ich agregację.

Wartość C_{max} czynnego metabolitu jest dwukrotnie większa po podaniu klopidogrelu w pojedynczej dawce nasycającej 300 mg niż po podawaniu przez 4 dni dawki podtrzymującej 75 mg. Stężenie maksymalne (C_{max}) występuje po upływie około 30 do 60 minut od przyjęcia dawki.

Wydalenie

U ludzi około 50% podanego doustnie klopidogrelu znakowanego ^{14}C było wydalone w moczu, a około 46% z kałem w 120-godzinny okres po podaniu. Okres półtrwania klopidogrelu po doustnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg wynosił około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego (nieczynnego) metabolitu po podaniu pojedynczym i wielokrotnym wynosił 8 godzin.

Farmakogenetyka

Izoenzym CYP2C19 uczestniczy w wytwarzaniu zarówno czynnego, jak i pośredniego metabolitu (2-oksoklopidogrelu). Farmakokinetyka i działanie przeciwpłytkowe czynnego metabolitu klopidogrelu, oznaczane *ex vivo* w testach agregacji, różnią się w zależności od genotypu CYP2C19.

Allel CYP2C19*1 odpowiada w pełni funkcjonalnemu metabolizmowi, zaś allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 są nieczynne. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 odpowiadają za większość przypadków słabego metabolizmu u osób rasy białej (85%) i u rasy żółtej (99%). Inne allele związane z brakiem lub zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i obejmują CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z wyżej wymienionych alleli. Opublikowane dane wskazują, że słaby metabolizm z udziałem izoenzymu CYP2C19 dotyczy około 2% osób rasy białej, 4% rasy czarnej i 14% Chińczyków. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19.

W krzyżowym badaniu z udziałem 40 zdrowych osób (po 10 z każdej z czterech grup metabolizmu z udziałem CYP2C19 [bardzo szybki, intensywny, pośredni i słaby]) oceniano farmakodynamikę i działanie przeciwpłytkowe stosując klopidogrel w dawce 300 mg, a następnie 75 mg/dobę oraz 600 mg, a następnie 150 mg/dobę, każdy schemat podawany w sumie przez 5 dni (stan stacjonarny). Nie stwierdzono istotnych różnic w ekspozycji na czynny metabolit i średnie hamowanie agregacji płytek (ang. inhibition of platelet aggregation, IPA) między osobami z bardzo szybkim, intensywnymi pośrednim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 63-71% w porównaniu z osobami z intensywnym metabolizmem. Po zastosowaniu

schematu 300 mg/75 mg dziennie działanie przeciwpłytkowe było zmniejszone u osób ze słabym metabolizmem ze średnią wartością IPA (5 μ M ADP) wynoszącą 24% (24 godziny) i 37% (dzień 5.) w porównaniu z IPA 39% (24 godziny) i 58% (dzień 5.) u osób z intensywnym metabolizmem oraz 37% (24 godziny) i 60% (dzień 5.) u osób ze średnim metabolizmem. Podawanie schematu 600 mg/150 mg osobom ze słabym metabolizmem spowodowało, że ekspozycja na czynny metabolit była większa niż przy schemacie 300 mg/75 mg. Dodatkowo, IPA wynosiła 32% (24 godziny) i 61% (dzień 5.), czyli więcej niż u osób ze słabym metabolizmem przyjmujących schemat 300 mg/75 mg. W badaniach klinicznych działania leczniczego nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

Zgodnie z powyższymi wynikami, metaanaliza danych z 6 badań i 335 pacjentów leczonych kłopidogrelem w stanie stacjonarnym wykazała, że ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 28% u pacjentów ze średnim metabolizmem i o 72% u pacjentów ze słabym metabolizmem, natomiast hamowanie agregacji płytek (5 μ M ADP) było zmniejszone z różnicą w IPA wynoszącą, odpowiednio 5,9% i 21,4% w porównaniu z pacjentami z intensywnym metabolizmem.

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

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

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

W badaniach CURE, CLARITY, ACTIVE-A i w jednym z badań kohortowych (Trenk) nie obserwowano zwiększenia częstości zdarzeń względem statusu metabolizmu.

Żadna z tych analiz nie obejmowała odpowiedniej liczby danych, aby wykazać różnice w wynikach leczenia u pacjentów ze słabym metabolizmem.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu wielokrotnych dawek 75 mg kłopidogrelu na dobę hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min) było słabsze (o 25%) niż obserwowane u zdrowych osób, jednak wydłużenie czasu krwawienia było podobne do stwierdzanego u zdrowych osób otrzymujących 75 mg kłopidogrelu na dobę. Ponadto kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu wielokrotnych dawek 75 mg kłopidogrelu na dobę przez 10 dni pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było podobne do obserwowanego u osób zdrowych. Średnie wydłużenie czasu krwawienia w obu grupach było zbliżone.

Rasa

Rozpowszechnienie alleli CYP2C19, wpływających na średni i wolny metabolizm z udziałem tego

izoenzymu, różni się zależnie od rasy/przynależności do grupy etnicznej (patrz „Farmakogenetyka”). Ze względu na ograniczoną ilość danych literaturowych dotyczących populacji azjatyckich nie można ocenić klinicznych skutków wpływu genotypów CYP2C19 na wyniki leczenia kłopidogrelem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W szeregu badań *in vivo* i *in vitro* kłopidogrel 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 wykluczyć skutku bezpośredniego (niewielkiej toksyczności) oraz pośredniego (pogorszenie smaku).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 112)
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Olej roślinny uwodorniony

Otoczka:

Opadry Pink 03B54942:
Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz S-1-17823 Black:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Alkohol n-butyłowy
Glikol propylenowy
Alkohol izopropylowy
Amonu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium, w tekturowym pudełku albo w butelki z HDPE z saszetką zawierającą środek pochłaniający wilgoć.

Wielkość opakowań

Blistry: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych

Butelki z HDPE z zamknięciem PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, z saszetką zawierającą środek pochłaniający wilgoć: 100 tabletek powlekanych.

Butelki z HDPE z delikatnie żebrowaną zakrętką z PP i saszetką zawierającą środek pochłaniający wilgoć: 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16373

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.04.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.08.2023 r.