

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agregex, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 97,86 mg klopidoogrelu wodorosiarczanu, co odpowiada 75 mg klopidoogrelu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 78,14 mg laktozy i 0,29 mg lecytyny (zawiera olej sojowy) (E 322).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka wtórna powikłań zakrzepowych miażdżycy

Klopidoogrel jest wskazany u:

- Dorosłych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwinnym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) lub z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych
- 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 podczas 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 pacjentów poddawanych implantacji stentu) lub leczonych zachowawczo, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego.

U pacjentów z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem przemijającego niedokrwienia mózgu (ang. TIA - Transient Ischemic Attack) lub niewielkim udarem niedokrwinnym (ang. IS - Ischemic Stroke)

Klopidoogrel w skojarzeniu z ASA wskazany jest u:

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

Profilaktyka powikłań zakrzepowych miażdżycy i zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków

U dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych, u których leczenie antagonistami witaminy K nie może być zastosowane, a ryzyko krwawienia jest niewielkie, klopidoogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym stosuje się

w celu profilaktyki powikłań zakrzepowych miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru.

¹ Wiek, Ciśnienie tętnicze, Objawy kliniczne, Czas trwania objawów, Cukrzyca

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

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Klopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

- bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): leczenie klopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg. U pacjentów w wieku < 75 lat, u których planowana jest przezskórna interwencja wieńcowa można rozważyć podanie dawki nasycającej wynoszącej 600 mg (patrz punkt 4.4). Leczenie klopidogrelem można kontynuować dawką 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce od 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 maksymalny, korzystny efekt obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1)
 - z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST:
 - w przypadku pacjentów leczonych zachowawczo, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego/fibrynolitycznego, leczenie klopidogrelem 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 leczonych zachowawczo w wieku powyżej 75. roku życia leczenie klopidogrelem 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 klopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).
 - Gdy planowana jest przezskórna interwencja wieńcowa (PCI):
 - Leczenie klopidogrelem należy rozpocząć od dawki nasycającej 600 mg u pacjentów poddawanych pierwotnej PCI oraz u pacjentów poddawanych PCI dłużej niż 24 godziny po leczeniu fibrynolitycznym. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat należy zachować ostrożność stosując LD w dawce 600 mg (patrz punkt 4.4).
 - Klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg należy podać pacjentom poddawany PCI w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego.
- Leczenie klopidogrelem należy kontynuować w dawce 75 mg raz na dobę z ASA 75 mg – 100 mg na dobę. Terapię skojarzoną należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować do 12 miesięcy (patrz punkt 5.1).

Dorośli pacjenci z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA lub niewielkim IS:

Dorośli pacjenci z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD2 ≥ 4) lub niewielkim IS (NHSS ≤ 3) powinni otrzymać dawkę nasycającą klopidogrelu 300 mg, a następnie 75 mg klopidogrelu raz na dobę oraz ASA (75 mg - 100 mg raz na dobę). Leczenie klopidogrelem 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, klopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg. Równocześnie należy rozpocząć i kontynuować stosowanie kwasu acetylosalicylowego (75-100 mg na dobę) (patrz punkt 5.1).

W przypadku pominięcia dawki:

- Przed upływem 12 godzin od wyznaczonej pory przyjęcia dawki: pacjent powinien niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę zgodnie ze schematem dawkowania o zwykłej porze.
- Po upływie 12 godzin: pacjent powinien przyjąć następną dawkę zgodnie z ustalonym schematem dawkowania i nie przyjmować podwójnej dawki.

Populacje specjalne

- *Osoby starsze*

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

- Dawkę nasycającą 600 mg można rozważyć u pacjentów w wieku <75 lat, u których planowana jest przezskórna interwencja wieńcowa (patrz punkt 4.4).

Ostry zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST:

- W przypadku 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 przez ponad 24 godziny od otrzymania leczenia fibrynolitycznego:

- U pacjentów w wieku ≥ 75 lat należy zachować ostrożność podczas podawania dawki 600 mg LD (patrz punkt 4.4).

- *Dzieci i młodzież*

Kłopidogrelu nie należy stosować u dzieci, ponieważ nie określono jego skuteczności (patrz punkt 5.1).

- *Zaburzenie czynności nerek*

Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

- *Zaburzenie czynności wątroby*

Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, które mogą mieć skłonności do krwawień, jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Produkt leczniczy może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, olej sojowy, olej arachidowy 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 przeprowadzenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, kiedy tylko objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia pojawią się podczas przebiegu leczenia (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność, stosując kłopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych oraz

u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym inhibitory COX-2 oraz selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), silne induktory cytochromu CYP2C19 lub inne produkty lecznicze związane z ryzykiem wystąpienia krwawienia takie jak pentoksyfilina (patrz punkt 4.5). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku, nie zaleca się stosowania potrójnej terapii przeciwplatekowej (klopidogrel + kwas acetylosalicylowy + dipirydamol) w profilaktyce wtórnej udaru mózgu u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym nie spowodowanym zatorowością sercowopochodną lub TIA (patrz punkt 4.5 oraz 4.8). 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 klopidogrelu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi 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 klopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i 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 zostać poinformowani, że zahamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj, jeśli przyjmują klopidogrel (sam lub w skojarzeniu z ASA) i że powinni informować lekarza o każdym nietypowym krwawieniu (miejsce oraz czas trwania).

Nie zaleca się stosowania dawki nasycającej klopidogrelu wynoszącej 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 po STEMI PCI oraz zwiększone ryzyko krwawienia, zastosowanie dawki wysycającej 600 mg klopidogrelu należy rozważyć wyłącznie po indywidualnej ocenie przez lekarza ryzyka krwawienia u pacjenta.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. TTP - Thrombotic Thrombocytopenic Purpura) 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, z plazmaferezą włącznie.

Hemofilia nabyta (ang. acquired haemophilia – AH)

Zgłaszano przypadki nabytej hemofilii po leczeniu klopidogrelem. W przypadku potwierdzenia izolowanego przedłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT ang. *activated partial thromboplastin time*) z krwawieniem lub bez krwawienia należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hemofilii nabytej. Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem hemofilii nabytej powinni być poddani specjalistycznej opiece lekarskiej, a leczenie klopidogrelem należy przerwać.

Świeży udar niedokrwienny

• *Rozpoczęcie leczenia*

- U pacjentów z ostrym, niewielkim IS lub z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA należy rozpocząć podwójne leczenie przeciwplatekowe (klopidogrel 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 IS lub z umiarkowanym do

wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA, u których w wywiadzie stwierdzono (nie wywołujący urazów) krwotok wewnątrzczaszkowy.

- U pacjentów ze znacznym IS monoterapię kłopidogrelem należy rozpocząć dopiero po pierwszych 7 dniach od wystąpienia objawów.
- *Pacjenci ze znacznym IS (NIHSS >4)*
Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego (patrz punkt 4.1).
- *Pacjenci ze świeżym, niewielkim IS lub z umiarkowanym do wysokiego 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 wewnątrznaczyniową, a także u pacjentów u których planowane jest leczenie trombolityczne lub przeciwzakrzepowe. Podwójne leczenie przeciwplatekowe nie jest zalecane w takich sytuacjach.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetyka: U pacjentów ze słabym metabolizmem z udziałem 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 częściowo przez izoenzym CYP2C19 do aktywnych metabolitów, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie aktywnych metabolitów kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19 patrz punkt 4.4, 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

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie kłopidogrelem i produktami leczniczymi będącymi substratami CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

Reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

Należy zebrać wywiad w kierunku występowania nadwrażliwości na tienopirydyny (takie jak: kłopidogrel, tyklopidyna, prasugrel), gdyż zgłaszano występowanie reakcji krzyżowych wśród tienopirydyn (patrz punkt 4.8). Tienopirydyny mogą powodować łagodne do ciężkich reakcje alergiczne, takie jak: wysypka, obrzęk naczynioruchowy lub hematologiczne reakcje krzyżowe, takie jak trombocytopenia lub neutropenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna i (lub) reakcja hematologiczna na jedną z tienopirydyn mogą mieć podwyższone ryzyko wystąpienia takich samych lub innych reakcji na pozostałe tienopirydyny. Zaleca się obserwację w kierunku wystąpienia objawów nadwrażliwości u pacjentów ze stwierdzoną alergią na tienopirydyny.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne dotyczące stosowania kłopidogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone. Dlatego kłopidogrel należy stosować ostrożnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Substancje pomocnicze:

Laktaza

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Lecytyna

Agregex zawiera lecytynę (olej sojowy). Nie stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki arachidowe lub soję.

Pojemnik do tabletek zawiera środek pochłaniający wilgoć, którego nie należy połykać.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia: ryzyko krwawienia zwiększa się z powodu potencjalnego efektu addycyjnego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych związanych z ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe: jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę nie wpłynęło na farmakokinetykę S-warfaryny ani na wartość Międzynarodowego Znormalizowanego Wskaźnika Protrombinowego (ang. INR – *International Normalised Ratio*) u pacjentów leczonych długotrwale warfaryną, jednoczesne podawanie kłopidogrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia z uwagi na niezależne wpływy na hemostazę.

Inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa: należy zachować ostrożność, stosując kłopidogrel u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie inhibitory glikoproteiny 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 decyzję o jednoczesnym stosowaniu należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak, kłopidogrel i ASA były podawane jednocześnie 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 przy jednoczesnym podawaniu leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8).

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

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

Inna jednocześnie stosowana terapia:

Induktory CYP2C19

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

Ryfampicyna silnie indukuje CYP2C19, powodując równoczesne zwiększenie stężenia czynnego metabolitu klopidoogrelu 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 klopidoogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do aktywnych metabolitów, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie aktywnych metabolitów klopidoogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Do produktów leczniczych zaliczanych do silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 są na przykład: omeprazol i ezomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, karbamazepina i ewafirena.

Inhibitory pompy protonowej (ang. PPI – Proton Pump Inhibitors):

Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg razem z klopidoogrelem o tej samej porze albo w odstępie 12 godzin od podania klopidoogrelu prowadził do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit klopidoogrelu o 45% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem o 39% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca) działania hamującego agregację płytek krwi. Podobnych interakcji należy oczekiwać w przypadku ezomeprazolu.

W badaniach obserwacyjnych i badaniach klinicznych opisywano niejednoznaczne dane dotyczące klinicznych następstw opisanych interakcji farmakokinetycznych (PK) lub farmakodynamicznych (PD) w odniesieniu do poważnych powikłań dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu lub ezomeprazolu (patrz punkt 4.4).

Pantoprazol i lanzoprazol w mniejszym stopniu zmniejszały ekspozycję na metabolit klopidoogrelu. Stężenie czynnego metabolitu w osoczu podczas równoczesnego stosowania pantoprazolu w dawce 80 mg raz na dobę w przypadku dawki nasycającej i dawki podtrzymującej klopidoogrelu było mniejsze odpowiednio o 20% (dawka nasycająca) i 14% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem średniego zahamowania agregacji płytek krwi odpowiednio o 15% i 11%. Opisane wyniki wskazują na możliwość jednoczesnego stosowania klopidoogrelu i pantoprazolu.

Brak danych wskazujących na to, aby inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak leki blokujące receptory H₂ lub leki zobojętniające sok żołądkowy, wpływały na przeciwpłytkowe działanie klopidoogrelu.

Przeciwwirusowa terapia wzmocniona (ART) (ang. anti-retroviral therapy): u pacjentów z HIV leczonych przeciwwirusowymi terapiami wzmocnionymi ART istnieje wysokie ryzyko zdarzeń naczyniowych.

U pacjentów zakażonych HIV, stosujących leczenie przeciwwirusowe ART wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem, wykazano zmniejszone zahamowanie agregacji płytek krwi. Chociaż znaczenie kliniczne tego zjawiska jest niepewne, odnotowano spontaniczne zgłoszenia dotyczące pacjentów zakażonych HIV, stosujących wzmocnione terapie przeciwwirusowe ART, u których występowały incydenty reokluzji po zabiegach udrożnienia naczyń lub incydenty zakrzepowe podczas stosowania schematu leczenia klopidoogrelem w dawce nasycającej. Jednoczesne stosowanie

rytonawiru i kłopidogrelu 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 kłopidogrelem i innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi w celu zbadania potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych w przypadku jednoczesnego podawania kłopidogrelu z atenololem, nifedypiną lub z obydwoma lekami - atenololem i nifedypiną. Ponadto, na farmakodynamiczną aktywność kłopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu lub estrogeneru.

Farmakokinetyka digoksyny lub teofiliny nie zmieniała się przy jednoczesnym podawaniu kłopidogrelu. Leki zubożające nie zmieniały stopnia wchłaniania kłopidogrelu.

Dane z badania CAPRIE wskazują, że fenytoina i tolbutamid, które są metabolizowane przez CYP2C9 mogą być bezpiecznie podawane jednocześnie z kłopidogrelem.

Produkty lecznicze będące substratami CYP2C8: Wykazano, że kłopidogrel zwiększa narażenie na repaglinid u zdrowych ochotników. W badaniach *in vitro* wykazano, że wzrost narażenia na repaglinid związany jest z hamowaniem CYP2C8 przez glukuronidowy metabolit kłopidogrelu. Ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (np.: repaglinid, paklitaksel) (patrz punkt 4.4).

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

Podobnie jak w przypadku innych doustnych inhibitorów P2Y₁₂, jednoczesne podawanie agonistów opioidów może potencjalnie opóźniać i zmniejszać wchłanianie kłopidogrelu, prawdopodobnie z powodu spowolnionego opróżniania żołądka. Znaczenie kliniczne tych badań nie jest znane. Należy rozważyć użycie pozajelitowego leku przeciwpłytkowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, wymagających jednoczesnego podawania morfiny lub innych agonistów opioidowych.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kłopidogrel przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że kłopidogrel przenika do mleka matki. Nie należy karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym AgregeX.

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 było oceniane u więcej niż 44 000 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych, w tym ponad 12 000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. W sumie w badaniu CAPRIE kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę był porównywalny z ASA w dawce 325 mg na dobę bez względu na wiek, płeć i rasę. Klinicznie istotne niepożądane reakcje obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT and ACTIVE-A omówiono poniżej. W uzupełnieniu do doświadczeń z badań klinicznych, niepożądane reakcje były zgłaszane spontanicznie.

Krwawienie było najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym zarówno w badaniach klinicznych jak i badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu, o czym donoszono najczęściej 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 była podobna dla kłopidogrelu i dla ASA.

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia częstości poważnych krwawień po stosowaniu kłopidogrelu z ASA przez siedem dni po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych u pacjentów, którzy przerwali leczenie ponad pięć dni przed zabiegiem. U pacjentów, którzy pozostawali na leczeniu w ciągu pięciu dni przed zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych, częstość występowania tych zdarzeń wynosiła 9,6% w grupie kłopidogrelu z ASA wobec 6,3% w grupie placebo z ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej kłopidogrelem z ASA w porównaniu do grupy otrzymującej placebo z ASA. Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obu grupach. 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.

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

W badaniu TARDIS, u pacjentów po niedawno przeżytym udarze niedokrwiennym mózgu, otrzymujących intensywne leczenie przeciwplatekowe trzema produktami leczniczymi (kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel + dipirydamol) występowało więcej krwawień i krwawień o większym

nasileniu w porównaniu z samym kłopidogrelem lub w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym i dipirydamolem (skorygowany wspólny iloraz szans (OR) wynosił 2,54, 95% CI 2,05-3,16, $p < 0,0001$).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niepożądane reakcje, które wystąpiły podczas badań klinicznych, albo były spontanicznie zgłaszane, są przedstawione w tabeli poniżej. Ich częstość jest zdefiniowana, przy zastosowaniu następujących konwencji:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyst często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy układów i narządów objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko, Częstość nieznana*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia	neutropenia, w tym ciężka neutropenia	zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP - <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia serca				Zespół Kounisa (alergiczna dławica piersiowa związana ze skurczem naczyń wieńcowych/ alergiczny zawał mięśnia sercowego) związany z reakcją alergiczną na kłopidogrel*

Zaburzenia układu immunologicznego				choroba posurowicza, reakcja rzekomoanafilaktyczna, reakcja krzyżowa związana z nadwrażliwością na tienopirydyny (np. tyklopidyna, prasugrel), (patrz punkt 4.4)*, autoimmunologiczny zespół insulinowy, który może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, szczególnie u pacjentów z podtypem HLA DRA4 (występującym częściej w populacji japońskiej)*
Zaburzenia psychiczne				omamy, stan dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego		krwawienie wewnętrzzaskowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		zaburzenia smaku, utrata czucia 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 (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 wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem gazów	krwotok pozaotrzewnowy	krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy z zejściem śmiertelnym, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	siniaki	wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis), zespół nadwrażliwości wywołany lekiem, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), wysypka rumieniowa lub złuszcząca, pokrzywka, wyprysk liszaj płaski
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia	
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		krwimocz		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 neutrofilów, zmniejszenie liczby płytek		

* Informacje o działaniach niepożądanych o częstotliwości nieznanej związanych ze stosowaniem kłopidogrelu

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 również zgłaszać 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.

Mechanizm działania

Kłopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit kłopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek, kłopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzym cytochromu CYP450. Aktywny metabolit kłopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoproteiny GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego, płytki poddane działaniu kłopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Kłopidogrel hamuje agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.

Ponieważ czynny metabolit kłopidogrelu powstaje na skutek metabolizmu regulowanego przez enzymy CYP450, z których część wykazuje polimorfizm lub ich aktywność może być zahamowana

przez inne produkty lecznicze, nie u wszystkich pacjentów dochodzi do oczekiwanego zahamowania agregacji płytek krwi.

Działanie farmakodynamiczne

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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w 7 badaniach przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 100 000 pacjentów: badanie CAPRIE porównujące kłopidogrel z ASA i badania CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT i ACTIVE-A porównujące kłopidogrel z placebo, oba produkty lecznicze podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

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

Badanie CAPRIE obejmowało 19 185 pacjentów z zakrzepicą w przebiegu miażdżycy, która objawiała się jako świeży zawał mięśnia sercowego (<35 dni), świeży udar niedokrwienny (między 7 dniem a 6 miesiącami) lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. PAD – peripheral arterial disease). Pacjenci byli randomizowani do grupy kłopidogrelu 75 mg na dobę lub ASA 325 mg na dobę i byli obserwowani przez 1 rok do 3 lat. W podgrupie z zawałem mięśnia sercowego, większość pacjentów otrzymywała ASA przez pierwszych kilka dni po ostrym zawale mięśnia sercowego.

Kłopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych zdarzeń niedokrwiennych (złożony punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej kłopidogrel i 1020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR - *Relative Risk Reduction*) 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4]; $p = 0,045$), co oznacza, że na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata, do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów zostało uchronionych przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza śmiertelności całkowitej, jako drugorzędowego punktu końcowego, nie wykazała 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) korzyść wydaje się być największa (osiągając znamienność statystyczną przy $p = 0,003$) u pacjentów włączonych z powodu PAD (szczególnie tych, którzy mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2) oraz mniejsza (nie różna znamienne od ASA) u pacjentów z udarem (RRR = 7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [$p=0,258$]). U pacjentów, którzy zostali włączeni do badania jedynie na podstawie świeżego zawału mięśnia sercowego, kłopidogrel był liczbowo gorszy, ale nie statystycznie różny od ASA (RRR=-4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [$p=0,639$]). Ponadto, analiza podgrup na podstawie wieku sugerowała, że korzyść ze stosowania kłopidogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza niż to obserwowano u pacjentów ≤ 75 lat.

Ponieważ badanie CAPRIE nie oceniało 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), u których nie upłynęło więcej niż 24 godziny od początku ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowo występującym niedokrwieniem albo podwyższone enzymy sercowe lub troponinę I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę normy. Pacjentów randomizowano do grupy kłopidogrelu (300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg na dobę, N=6 259) lub do grupy placebo (N=6 303),

obie grupy otrzymały leczenie skojarzone z ASA (75-325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Leczenie trwało do jednego roku. W CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało jednocześnie leczenie antagonistami receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano u więcej niż 90% pacjentów i jednocześnie stosowanie heparyn nie wpływało znacząco na częstotliwość krwawienia, porównując kłopidogrel i placebo.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV- *Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego (ang. MI - *Myocardial Infarction*) lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie leczonej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 20% (95% CI: 10% do 28%; $p=0,00009$) (względne zmniejszenie ryzyka: 17% w przypadku, gdy pacjenci byli leczeni zachowawczo, 29% w przypadku pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych (ang. PTCA - *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) z lub bez stentu i 10% u pacjentów poddanych operacji pomostowania aortalnowieńcowego (ang. CABG- *Coronary Artery Bypass Graft*). Leczenie zapobiegało występowaniu nowych przypadków sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) ze 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 kłopidogrelu z ASA nie zwiększała się dalej, podczas gdy utrzymywało się ryzyko krwotoku (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 pierwszorzędowy złożony 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 pierwszorzędowego złożonego 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 drugorzędowego złożonego 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 zastosowaniu kłopidogrelu były niezależne od innych doraźnych i długotrwałych terapii sercowo-naczyniowych (takich jak heparyna lub drobnocząsteczkowa heparyna (ang. LMWH), antagoniści GPIIb/IIIa, produkty lecznicze obniżające stężenie lipidów, beta-adrenolityki i inhibitory ACE). Skuteczność kłopidogrelu obserwowano niezależnie od dawki ASA (75-325 mg raz na dobę).

Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), bezpieczeństwo i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w dwóch randomizowanych kontrolowanych placebo przeprowadzonych metodą podwójnej ślepej próby badaniach, prospektywna analiza podgrup CLARITY (CLARITY PCI) 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, pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni, lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów ≥ 65 roku życia. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% leki beta-adrenolityczne, 54,7% inhibitory ACE a 63% statyny.

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

Analiza podgrup CLARITY PCI obejmowała 1863 pacjentów ze STEMI poddawanych PCI. U pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą (LD) 300 mg (n=933) kłopidogrelu (n=933) stwierdzono istotne zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu po PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (n=930) (3,6% w grupie otrzymującej kłopidogrel przed 6,2% z placebo, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; $p = 0,008$). U pacjentów otrzymujących kłopidogrel w dawce 300 mg LD zaobserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca lub udarów w ciągu 30 dni po PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (7,5% w grupie otrzymującej kłopidogrel w porównaniu z 12,0% w grupie placebo, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81; $p = 0,001$). Jednak ten złożony punkt końcowy oceniany w całej populacji badania CLARITY nie był statystycznie istotny jako drugorzędowy punkt końcowy. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania dużych lub mniejszych krwawień między obydwojema rodzajami leczenia (2,0% w przypadku wstępnego leczenia kłopidogrelem w porównaniu z 1,9% w przypadku placebo, $p > 0,99$). Wyniki tej analizy potwierdzają wczesne zastosowanie dawki wysycającej kłopidogrelu w STEMI oraz strategię rutynowego wstępnego leczenia kłopidogrelem u pacjentów poddawanych 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 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. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy 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.

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

CURRENT-OASIS-7 (Zastosowanie optymalnych dawek kłopidogrelu i aspiryny w celu ograniczenia nawracających zdarzeń, siódma organizacja oceniająca strategię w zespołach niedokrwienych)

To randomizowane badanie czynnikowe obejmowało 25 086 osób z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) przeznaczonych do wczesnej PCI. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej podwójną dawkę (600 mg w dniu 1., następnie 150 mg w dniach 2. dawka (300-325 mg dziennie) w porównaniu z małą dawką (75-100 mg dziennie) ASA. Spośród 24 835 włączonych pacjentów z OZW wykonano koronarografię, a 17 263 wykonano PCI. Wśród 17 263 pacjentów poddawanych PCI, w porównaniu ze standardową dawką, kłopidogrel w podwójnej dawce zmniejszył częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (3,9% vs 4,5% skorygowany HR= 0,86, 95% CI 0,74-0,99, p=0,039) i znacząco zmniejszyło zakrzepicę w stencie (1,6% vs 2,3%, HR: 0,68; 95% CI: 0,55 ± 0,85; p=0,001). Poważne krwawienia występowały częściej po podaniu dawki podwójnej niż po podaniu standardowej dawki kłopidogrelu (1,6% vs 1,1%, HR=1,41, 95% CI 1,09-1,83, p=0,009). W tym badaniu kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg wykazał stałą skuteczność u pacjentów w wieku ≥75 lat i u pacjentów w wieku <75 lat.

ARMYDA-6 MI (Terapia przeciwplatek w celu zmniejszenia uszkodzenia mięśnia sercowego podczas angioplastyki - zawał mięśnia sercowego)

To randomizowane, prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie oceniało wstępne leczenie kłopidogrelem w dawce 600 mg i 300 mg w przypadku pilnej PCI z powodu STEMI. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel 600 mg LD (n=103) lub kłopidogrel 300 mg LD (n=98) przed PCI, następnie przepisywano im 75 mg/dobę od dnia po PCI do 1 roku. Pacjenci otrzymujący 600 mg LD kłopidogrelu mieli znacząco zmniejszony rozmiar zawału w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali 300 mg LD. Występowała rzadsza tromboliza w MI stopnia przepływu <3 po PCI w dawce 600 mg LD (5,8% w porównaniu z 16,3%, p=0,031), poprawa LVEF przy wypisie (52,1 ± 9,5% w porównaniu z 48,8 ± 11,3%, p=0,026) oraz 30-dniowych poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych było mniej (5,8% vs 15%, p=0,049). Nie zaobserwowano zwiększenia częstości krwawień ani powikłań w miejscu wkłucia (drugorzędowe punkty końcowe w 30. dniu).

HORIZONS-AMI (Harmonizacja wyników z rewaskularyzacją i stentami w ostrym zawał mięśnia sercowego) Ta próba analizy post-hoc została przeprowadzona w celu oceny, czy kłopidogrel LD w dawce 600 mg zapewnia szybsze i silniejsze hamowanie aktywacji płytek krwi. W analizie zbadano wpływ LD 600 mg w porównaniu z 300 mg na 30-dniowe wyniki kliniczne u 3311 pacjentów z głównego badania (n=1153; grupa 300 mg LD; n=2158; grupa 600 mg LD) przed cewnikowaniem serca następnie dawkę 75 mg/dobę przez ≥6 miesięcy po wypisie ze szpitala. Wyniki wykazały istotnie niższe 30-dniowe nieskorygowane wskaźniki śmiertelności (1,9% versus 3,1%, p=0,03), ponownego zawału (1,3% versus 2,3%, p=0,02) oraz określonej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie (1,7% versus 2,8%, p=0,04) przy dawce 600 mg LD bez większej częstości krwawień. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że LD w dawce 600 mg była niezależnym predyktorem niższych częstości występowania poważnych zdarzeń sercowych w ciągu 30 dni (HR: 0,72 [95% CI: 0,53–0,98], p=0,04). Częstość poważnych krwawień (niezwiązanych z CABG) wynosiła 6,1% w grupie 600 mg LD i 9,4% w grupie 300 mg LD (p=0,0005). Częstość występowania drobnych krwawień wynosiła 11,3% w grupie 600 mg LD i 13,8% w grupie 300 mg LD (p=0,03).

Długoterminowe (12 miesięcy) leczenie kłopidogrelem u pacjentów ze STEMI po PCI

CREDO (Kłopidogrel w celu zmniejszenia działań niepożądanych podczas obserwacji)

To randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie w celu oceny korzyści z długotrwałego (12-miesięcznego) leczenia kłopidogrelem po PCI. Było 2116 pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących 300 mg kłopidogrelu LD (n=1053) lub placebo (n=1063) od 3 do 24 godzin przed PCI. Wszyscy pacjenci otrzymali również 325 mg aspiryny. Następnie wszyscy pacjenci otrzymywali kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę do dnia 28 w obu grupach. Od dnia 29. do 12. miesiąca pacjenci z grupy kłopidogrelu otrzymywali kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę, a w grupie kontrolnej placebo. Obie grupy otrzymywały ASA przez cały okres badania (od 81 do 325 mg/dobę). Po 1 roku zaobserwowano istotne zmniejszenie łącznego ryzyka zgonu, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu w przypadku kłopidogrelu (względne zmniejszenie o 26,9%, 95% przedział ufności: 3,9%-44,4%; p=0,02; bezwzględne zmniejszenie o 3%) w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano istotnego wzrostu częstości występowania poważnych krwawień (8,8% w przypadku kłopidogrelu w

porównaniu z 6,7% w przypadku placebo, $p=0,07$) lub mniejszych krwawień (5,3% w przypadku kłopidogrelu w porównaniu z 5,6% w przypadku placebo, $p=0,84$) po roku. Głównym odkryciem tego badania jest to, że kontynuacja kłopidogrelu i ASA przez co najmniej 1 rok prowadzi do statystycznie i klinicznie istotnego zmniejszenia częstości poważnych incydentów zakrzepowych.

EXCELLENT (Skuteczność Xience/Promus w porównaniu z Cypher w zmniejszaniu późnej utraty po stentowaniu)

To prospektywne, otwarte, randomizowane badanie przeprowadzono w Korei w celu oceny, czy 6-miesięczna podwójna terapia przeciwplatetkowa (DAPT) nie byłaby gorsza od 12-miesięcznej DAPT po wszczepieniu stentów uwalniających lek. W badaniu wzięło udział 1443 pacjentów poddawanych implantacji, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej 6-miesięczną DAPT (ASA 100–200 mg/dobę plus kłopidogrel 75 mg/dobę przez 6 miesięcy, a następnie sam ASA do 12 miesięcy) lub 12-miesięczną DAPT (ASA 100 mg/dobę) – 200 mg/dobę plus kłopidogrel 75 mg/dobę przez 12 miesięcy). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania naczynia docelowego niepowodzenie (połączone ze zgonem sercowym, zawałem mięśnia sercowego lub rewaskularyzacją naczynia docelowego), które było głównym punktem końcowym między grupami DAPT po 6 i 12 miesiącach (HR: 1,14; 95% CI: 0,70 ± 1,86; $p=0,60$). Ponadto badanie nie wykazało istotnej różnicy w punkcie końcowym dotyczącym bezpieczeństwa (składający się ze zgonu, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, zakrzepicy w stencie lub poważnego krwawienia wg TIMI) między grupami DAPT po 6 i 12 miesiącach (HR: 1,15; 95% CI: 0,64– 2,06; $p=0,64$). Głównym odkryciem tego badania było to, że 6-miesięczna DAPT nie była gorsza od 12-miesięcznej DAPT pod względem ryzyka niewydolności naczynia docelowego.

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 aspiryną, 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, pilnej rewaskularyzacji). Chociaż korzystne działanie związane z incydentami niedokrwienymi było stałe 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 istotny wzrost ryzyka krwawienia związanego z przyjmowaniem silniejszych inhibitorów receptora P2Y₁₂, występującego głównie w fazie podtrzymującej, po pierwszym miesiącu stosowania po wystąpieniu 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*)

Randomizowane badanie otwarte obejmowało pacjentów po ostrym zespole wieńcowym wymagających przeszłokrotnej interwencji wieńcowej (PCI). Pacjenci przyjmujący aspirynę i silniejszy inhibitor receptora P2Y₁₂, u których nie wystąpiły działania niepożądane w ciągu miesiąca zostali przydzieleni do przejścia na ustaloną dawkę aspiryny z kłopidogrelem (deeskalacja podwójnego leczenia przeciwplatetkowego – DAPT, ang. *dual antiplatelet therapy*) lub kontynuowali dotychczasowy schemat dawkowania leków (niezmienione DAPT).

Łącznie 645 z 646 pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub 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.

U 43 pacjentów (13,4%) znajdujących się w grupie stosującej deeskalację DAPT i u 85 pacjentów (26,3%) w grupie stosującej niezmienione DAPT ($p<0,01$) wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy, który obejmował zgon z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru, pilnej rewaskularyzacji i wystąpienia w ciągu roku po ACS krwawienia stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC (Akademickie

Konsorcjum Badawcze ds. krwawienia; ang. Bleeding Academic Research Consortium). 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 ostrych zespołów wieńcowych po przeprowadzonej skutecznej PCI. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 14 dni prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę ($n=1306$) lub do grupy otrzymującej prasugrel przez 7 dni w dawce 5 lub 10 mg na dobę, a 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 na dobę). W 14 dniu przeprowadzono badanie czynności płytek krwi (PFT). Pacjenci przyjmujący tylko prasugrel, kontynuowali jego przyjmowanie przez 11,5 miesiąca. Pacjenci, u których zastosowano deeskalację terapii zostali poddani badaniu oceniającym wysoką reaktywność płytek (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 aspiryny i byli obserwowani przez okres jednego roku. Pierwszorzędowy punkt końcowy (łączna częstość występowania zgonu z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru i wystąpienia krwawienia stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC w ciągu 12 miesięcy) został osiągnięty potwierdzając równoważność leczenia. U 95 pacjentów (7%) w grupie, w której przeprowadzono deeskalację terapii i u 118 pacjentów (9%) w grupie kontrolnej (p równoważności = 0,0004) wystąpił punkt końcowy. Przeprowadzona deeskalacja leczenia nie skutkowała zwiększonym całkowitym 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 obejmującym 17 krwawienie 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 przeciwplatetowe (ang. DAPT - Dual Antiplatelet Therapy) w ostrym, niewielkim IS lub umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA

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

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

To randomizowane, podwójnie zaślepiene, 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 skuteczności był każdy nowy incydent udaru (niedokrwienno i krwotoczny) w ciągu pierwszych 90 dni po ostrym, niewielkim IS lub TIA wysokiego ryzyka.

Wystąpiło to u 212 chorych (8,2%) w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 303 pacjentami (11,7%) w grupie ASA (wskaźnik zagrożenia [ang. HR - hazard ratio], 0,68; 95% przedział ufności [ang. CI - confidence interval], 0,57 do 0,81; $P < 0,001$). IS wystąpił u 204 pacjentów (7,9%) w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 295 (11,4%) w grupie ASA (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 do 0,81; $P < 0,001$). Udar krwotoczny wystąpił u 8 pacjentów w każdej z dwóch badanych grup (0,3% każdej z nich). Umiarkowany lub silny krwotok wystąpił u siedmiu pacjentów (0,3%) w grupie kłopidogrelu-ASA i u ośmiu (0,3%) w grupie ASA ($P = 0,73$). Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzenia krwawiącego wynosiła 2,3% w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 1,6% w grupie ASA (HR, 1,41; 95% CI, 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 międzynarodowych 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 19 kłopidogrelu dziennie w dniach od 2. do 90. Pacjenci losowo przypisani do grupy placebo otrzymywali kłopidogrel placebo w dniach od 1. do 90.

Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności stanowił połączenie poważnych incydentów niedokrwienych (IS, MI lub zgon z powodu niedokrwienego zdarzenia naczyniowego) w 90. dniu. Wystąpiło to u 121 pacjentów (5,0%) otrzymujących kłopidogrel i ASA w porównaniu do 160 pacjentów (6,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 do 0,95; $P = 0,02$). Wtórny wynik IS 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, 0,56 do 0,92; $P = 0,01$). Pierwszorzędowy wynik bezpieczeństwa w przypadku 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, 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, 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 niedokrwienych i poważnych krwotoków według przepisanej terapii 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=5,035)	458	330	36	21
	CLP+ASA (n=5,016)	328	217	30	14
	Różnica	130	113	6	7
Poważne krwotoki	ASA (n=5,035)	18	4	2	1
	CLP+ASA (n=5,016)	30	10	4	2
	Różnica	-12	-6	-2	-1

Migotanie przedsionków

ACTIVE-W i ACTIVE-A, będące odrębnymi badaniami w ramach programu klinicznego ACTIVE, obejmowały pacjentów z migotaniem przedsionków z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych. W oparciu o kryteria włączające, do badania ACTIVE-W lekarze rekrutowali pacjentów będących kandydatami do stosowania antagonistów witaminy K (np. warfaryna). W badaniu ACTIVE-A uczestniczyli pacjenci, u których stosowanie antagonistów witaminy K nie było możliwe, albo którzy nie wyrazili zgody na ich podawanie.

W badaniu ACTIVE-W stwierdzono, że leczenie przeciwzakrzepowe antagonistami witaminy K było bardziej skuteczne niż leczenie skojarzone kłopidogrelem z ASA.

Badanie ACTIVE-A (N=7 554) to wieloośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i kontrolne placebo badanie, w którym porównano skojarzone kłopidogrelem 75 mg na dobę (N=3 772) i placebo (N=3 782). Zalecana dawka ASA wynosiła od 75 do 100 mg na dobę. Leczenie kontynuowano przez okres do 5 lat.

W ramach programu ACTIVE dobadanych grup losowo przydzielano pacjentów, z udokumentowanym migotaniem przedsionków, tj.: utrwalonym migotaniem przedsionków albo przynajmniej 2 epizodami napadowego migotania na przestrzeni ostatnich 6 miesięcy oraz z co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 75 lat lub wiek 55-74 lat u osoby z cukrzycą leczoną farmakologicznie, udokumentowanym przebyłym zawałem mięśnia sercowego, bądź chorobą wieńcową; farmakoterapia nadciśnienia tętniczego; przebyty udar, przemijający atak niedokrwienny mózgu (TIA), lub zator naczyń innych niż w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; dysfunkcja lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory $<45\%$; oraz udokumentowana miażdżyca naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika CHADS2 wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

Do głównych kryteriów wykluczających pacjentów należała udokumentowana choroba wrzodowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; przebyty epizod krwotoku wewnątrzmoźgowego; znacząca małopłytkowość (liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$); konieczność stosowania kłopidogrelu albo doustnych leków przeciwzakrzepowych (ang. OAC – *Oral Anticoagulants*); lub nietolerancja którejkolwiek substancji czynnej.

Spośród pacjentów zakwalifikowanych do badania ACTIVE-A, 73% uczestników nie mogło przyjmować antagonistów witaminy K z powodu przeciwwskazań lekarskich, braku możliwości monitorowania INR, tendencji do upadków i urazów głowy, albo istotnego ryzyka krwawienia: u 26% uczestników przyczyną 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 u 41,6% pacjentów wiek wynosił ≥ 75 lat. Ogółem, 23% pacjentów otrzymywało leki przeciwaritmiczne, 52,1% leki beta-adrenolityczne, 54,6% inhibitory ACE i 25,4% statyny.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy badania (czas do pierwszego epizodu udaru, zawału mięśnia sercowego, zatoru poza OUN lub zgonu z przyczyn naczyniowych) wynosiła 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 występowania udarów mózgu. Udar wystąpił u 296 (7,8%) pacjentów, którym podawano kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym i u 408 (10,8%) po zastosowaniu placebo z kwasem acetylosalicylowym (względne zmniejszenie ryzyka 28,4%; 95% CI 16,8% do 38,3%; $p=0,00001$).

Dzieci i młodzież

W badaniu ze zwiększaniem dawki, obejmującym 86 noworodków lub niemowląt w wieku do 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy (PICOLO) kłopidogrel oceniano w kolejnych dawkach 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg mc. u noworodków i niemowląt oraz w dawce 0,15 mg/kg mc. wyłącznie u niemowląt. Dawka 0,2 mg/kg mc. powodowała największe procentowe zahamowanie na poziomie 49,3% (agregacji płytek indukowanej 5 μM ADP), co było porównywalne z danymi uzyskanymi u dorosłych przyjmujących kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę.

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych badaniu (CLARINET) 906 dzieci (noworodków i niemowląt) z wrodzoną siniczą wadą serca, u których w ramach leczenia paliatywnego zastosowano zespolenie tętnicze systemowo-płucne, przydzielono do grupy otrzymującej kłopidogrel w dawce 0,2 mg/kg ($n=467$) lub do grupy otrzymującej placebo ($n=439$), jednocześnie z leczeniem podstawowym do chwili przeprowadzenia operacji drugiego stopnia. Średni czas od paliatywnej operacji wykonania zespolenia do pierwszego podania badanego produktu leczniczego wynosił 20 dni. Około 88% pacjentów otrzymywało równocześnie kwas acetylosalicylowy (w dawce od 1 do 23 mg/kg/dobę). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy

grupami pod względem pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego: zgonu, zakrzepicy, w zespoleń lub interwencji kardiologicznej przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu uznanym za mające charakter zakrzepowy (89 [19,1%] w grupie kłopidogrelu i 90 [20,5%] w grupie placebo) (patrz punkt 4.2). Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym w obu grupach zarówno kłopidogrelu, jak i placebo, było krwawienie; nie stwierdzono jednak istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości krwawień. W długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa w fazie przedłużenia tego badania 26 pacjentów z zespoleń ciągle istniejącym w chwili ukończenia jednego roku życia otrzymywało kłopidogrel przez 18 miesięcy życia. Podczas tej długotrwałej obserwacji nie stwierdzono jakichkolwiek nowych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem.

Badania CLARINET i PICOLO przeprowadzono z użyciem sporządzanego przed podaniem roztworu kłopidogrelu. W badaniu względnej dostępności biologicznej u dorosłych po podaniu 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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Kłopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W warunkach *in vitro* jak i *in vivo* metabolizm leku odbywa się poprzez dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym biorą udział esterazy, hydrolizując 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-okso-kłopidogrelu, który następnie ulega przekształceniu w czynny metabolit, pochodną tiolową kłopidogrelu. Czynny metabolit jest tworzony głównie przez CYP2C19, przy udziale kilku innych enzymów, takich jak: CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Czynny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując ich agregację.

C_{max} czynnego metabolitu jest dwukrotnie większe po pojedynczej dawce nasycającej 300 mg kłopidogrelu, niż po 4 dniach leczenia podtrzymującego dawką 75 mg. C_{max} występuje po około 30 do 60 minutach od przyjęcia dawki.

Eliminacja

Po doustnej dawce kłopidogrelu znakowanego ¹⁴C 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 leku wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego metabolitu (nieczynnego) wynosił 8 godzin po pojedynczym i wielokrotnym podawaniu.

Farmakogenetyka

CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jak i metabolitu pośredniego 2-okso-kłopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatekowe działanie aktywnego metabolitu kłopidogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi, różni się w zależności od genotypu CYP2C19.

Allel CYP2C19*1 odpowiada w pełni funkcjonującemu metabolizmowi, natomiast 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 osób rasy żółtej (99%). Inne allele związane z całkowicie lub częściowo zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i obejmują CYP2C19*4,

*5, *6, *7, i *8. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z wyżej wymienionych nieczynnych alleli. Opublikowane dane dotyczące częstości występowania osób ze słabym metabolizmem CYP2C19 wskazują na około 2% w rasie białej, 4% w rasie czarnej i 14% w rasie żółtej. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

W badaniu przeprowadzonym metodą grup naprzemiennych, obejmującym 40 zdrowych ochotników, po 10 z każdej z czterech grup typu metabolizmu CYP2C19 (bardzo szybki, szybki, pośredni i słaby), oceniano farmakokinetykę i działanie przeciwplatetkowe przy użyciu schematu 300 mg a następnie 75 mg na dobę oraz 600 mg a następnie 150 mg/dobę, każdy podawany w sumie przez 5 dni (stan równowagi). Nie stwierdzono istotnych różnic w ekspozycji na czynny metabolit i średniego hamowania agregacji płytek (ang. IPA - *Inhibition Of Platelet Aggregation*) pomiędzy osobami z bardzo szybkim, szybkimi średnim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 63-71% w porównaniu z osobami z ekstensywnym metabolizmem. Podczas stosowania schematu 300 mg na 75 mg działanie przeciwplatetkowe było osłabione u osób ze słabym metabolizmem ze średnią IPA (5 μ M ADP) wynoszącą 24% (24 godziny) i 37% (Dzień 5) w porównaniu do IPA 39% (24 godziny) i 58% (Dzień 5) u osób z ekstensywnym metabolizmem, oraz 37% (24 godziny) i 60% (Dzień 5) u osób ze średnim metabolizmem. Podczas podawania osobom ze słabym metabolizmem schematu 600 mg/150 mg ekspozycja na czynny metabolit była większa, niż przy schemacie 300 mg/75 mg. Dodatkowo IPA wynosiło 32% (24 godziny) i 61% (Dzień 5), czyli więcej, niż u osób ze słabym metabolizmem przyjmujących schemat 300 mg/75 mg i podobnie do innych grup metabolizmu CYP2C19 przyjmujących schemat 300 mg/75 mg. W wyniku badań klinicznych nie ustalono odpowiedniego schematu dawkowania w tej grupie pacjentów.

Podobne do powyższych wyniki otrzymano w wyniku meta-analizy obejmującej 6 badań i 335 pacjentów leczonych kłopidogrelem w stanie równowagi, która 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 do pacjentów z szybkim metabolizmem.

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne wyniki leczenia kłopidogrelem nie był oceniany 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 38 (n=1477) oraz ACTIVE-A (n=601), jak również liczne opublikowane badania kohortowe.

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

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

W badaniach CURE, CLARITY, ACTIVE-A oraz w jednym z badań kohortowych (Trenk) nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zdarzeń w zależności od typu metabolizmu.

Żadna z tych analiz nie miała odpowiedniego rozmiaru badanej grupy (liczby pacjentów), aby wykryć różnice w wynikach leczenia u pacjentów ze słabym metabolizmem.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnych 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 doustnych 75 mg na dobę przez 10 dni u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było porównywalne do reakcji zdrowych osób. Również średnie wydłużenie czasu krwawienia było w obu grupach podobne.

Rasa

Rozpowszechnienie alleli CYP2C19 skutkujących średnim lub słabym metabolizmem CYP2C19 różni się w poszczególnych rasach/grupach etnicznych (patrz Farmakogenetyka). Z uwagi na ograniczoną ilość danych dostępnych w piśmiennictwie niemożliwe jest określenie wpływu genotypów CYP na wyniki kliniczne leczenia kłopidogrelem w populacji żółtej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one przy dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg na 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 na 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

Rdzeń:

Laktoza

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)

Krospowidon (typ A)

Glicerolu dibehenian

Talk

Otoczka – Opadry II 85G34669 Pink:

Alkohol poliwinylowy

Talk

Makrogol 3350

Lecytyna sojowa (E 322)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium: 1 rok

Blistry Aluminium/Aluminium i pojemnik HDPE: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blistry Aluminium/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik HDPE: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium lub blistry Aluminium / Aluminium w tekturowym pudełku.

Pojemnik do tabletek z HDPE z wieczkiem z LPDE z widocznym pierścieniem zabezpieczającym i środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy).

Wielkości opakowań:

Blistry: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Pojemniki do tabletek: 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16316

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.12.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.04.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.06.2026 r.