CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qydaxer, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 2,4 mg laktozy jednowodnej i 3 mg oleju rycynowego uwodornionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowe, okrągłe tabletki powlekane z wytłoczonym „MC 5” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka wtórna powikłań zakrzepowych miażdżycy
Produkt leczniczy Qydaxer jest wskazany 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.

- 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. *Acetylsalicylic Acid*, 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 do wysokiego ryzykiem przemijającego niedokrwienia mózgu (ang. Transient Ischemic Attack, TIA) lub niewielkim udarem niedokrwiennym (ang. Ischemic Stroke, IS)
Klopidogrel w skojarzeniu z ASA wskazany jest u:

- dorosłych pacjentów z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD2[1] ≥ 4) lub niewielkiego IS (NIHSS[2] ≤ 3) w ciągu 24 godzin od wystąpienia TIA lub IS.

Zapobieganie zakrzepom oraz zatorom u pacjentów z migotaniem przedsionków
U dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych, u których leczenie antagonistami witaminy K (ang. *Vitamin K antagonists*, VKA) nie może być zastosowane, a ryzyko krwawienia jest niewielkie, klopidogrel w skojarzeniu z ASA stosuje się w celu zapobiegania zakrzepom i zatorom, w tym udarowi mózgu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
- Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Qydaxer 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) 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 farmakologicznie, 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 lat 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).
  - Kiedy przewidziana jest przezskórna interwencja wieńcowa (ang. *Percutaneous Coronary Intervention*, PCI):
    - Podawanie klopidogrelu 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 klopidogrelu 300 mg w ciągu 24 godzin od otrzymania leczenia fibrynolitycznego.

  Leczenie klopidogrelem należy kontynuować w dawce 75 mg raz na dobę 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 do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA lub niewielkim IS:
Dorośli pacjenci z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD2 ≥ 4) lub

[1] Wiek, Ciśnienie tętnicze, Objawy kliniczne, Czas trwania objawów, Cukrzyca
[2] Skala Udarów Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. *National Institutes of Health Stroke Scale*, NIHSS)

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.

Pacjentom 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.

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

  U pacjentów poddanych pierwotnie PCI oraz u pacjentów poddanych PCI po ponad 24 godzinach od otrzymania terapii fibrynolitycznej:
  - U pacjentów w wieku ≥ 75 lat dawkę nasycającą 600 mg należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

- Dzieci i młodzież
  Klopidogrelu nie należy stosować u dzieci, ponieważ nie określono jego skuteczności (patrz punkt 5.1).

- Zaburzenia czynności nerek
  Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

- Zaburzenia czynności wątroby
  Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień 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 2 lub w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienie, takie jak wrzód trawienny lub krwotok wewnątrzczaszkowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienia i zaburzenia hematologiczne
Podczas stosowania klopidogrelu istnieje ryzyko wystąpienia krwawień oraz hematologicznych działań niepożądanych. Dlatego jeśli w trakcie leczenia wystąpią objawy kliniczne sugerujące krwawienie, należy niezwłocznie wykonać oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpłytkowych, klopidogrel 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 wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) albo silne induktory izoenzymu CYP2C19 lub inne produkty lecznicze, których stosowanie wiąże się z ryzykiem krwawienia, takie jak pentoksyfilina (patrz punkt 4.5). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku, nie zaleca się stosowania potrójnej terapii przeciwpłytkowej (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. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania klopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).
Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwpłytkowe jest tymczasowo niepożądane, leczenie klopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy-stomatologów o przyjmowaniu klopidogrelu przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego produktu leczniczego. Klopidogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).
Należy poinformować pacjentów, że podczas stosowania klopidogrelu (samego lub w skojarzeniu z ASA) tamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj i że powinni informować lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu, podając miejsce krwawienia 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.

Zastosowanie dawki nasycającej klopidogrelu 600 mg należy rozważyć wyłącznie po indywidualnej ocenie ryzyka krwawienia przez lekarza, ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat ze STEMI, poddanych zabiegowi PCI oraz zwiększone ryzyko krwawienia.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)
Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, TTP) po leczeniu klopidogrelem, czasami krótkim. 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 stanem potencjalnie śmiertelnym, wymagającym natychmiastowego leczenia, włącznie z plazmaferezą.

Hemofilia nabyta
Zgłaszano przypadki nabytej hemofilii po leczeniu klopidogrelem. W przypadku potwierdzenia izolowanego przedłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT) 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.

Niedawno przebyty udar niedokrwienny

- *Rozpoczęcie leczenia*
  - U pacjentów z ostrym, niewielkim IS albo z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA należy rozpocząć podwójne leczenie przeciwpłytkowe (klopidogrel i ASA) nie później niż 24 godziny po wystąpieniu objawów.
  - Nie ma danych dotyczących stosunku korzyści do ryzyka krótkotrwałego podwójnego leczenia przeciwpłytkowego u pacjentów z ostrym niewielkim IS albo z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA, u których w wywiadzie stwierdzono (nie wywołany urazem) krwotok wewnątrzczaszkowy.
  - U pacjentów ze znacznym IS monoterapię klopidogrelem 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 przeciwpłytkowego (patrz punkt 4.1).
- *Pacjenci z niedawno przebytym, niewielkim IS albo z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia TIA, u których wskazany lub planowany jest zabieg.*

Nie ma danych przemawiających za stosowaniem podwójnego leczenia przeciwpłytkowego 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 przeciwpłytkowe nie jest zalecane w takich sytuacjach.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)
Farmakogenetyka: U pacjentów ze słabym metabolizmem przez CYP2C19, klopidogrel podawany w zalecanych dawkach tworzy mniej czynnego metabolitu klopidogrelu i wywiera słabsze działanie na czynność płytek. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19 patrz punkt 4.5, patrz także punkt 5.2).

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

Substraty CYP2C8
Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie klopidogrelem 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: klopidogrel, 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 monitorowanie objawów przedmiotowych nadwrażliwości u pacjentów ze stwierdzoną alergią na tienopirydyny.

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy Qydaxer zawiera laktozę. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia: istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z powodu możliwego działania addycyjnego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych związanych z ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe: nie zaleca się jednoczesnego stosowania klopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych, gdyż może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie klopidogrelu w dawce 75 mg na dobę nie wpłynęło na farmakokinetykę S-warfaryny ani na wartość Międzynarodowego Znormalizowanego Wskaźnika (ang. *International Normalised Ratio*, INR) u pacjentów leczonych długotrwale warfaryną, jednoczesne podawanie klopidogrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia z uwagi na niezależny wpływ na hemostazę.

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa: należy zachować ostrożność stosując klopidogrel u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie inhibitory glikoprotein IIb/IIIa (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy (ASA): ASA nie modyfikował hamowania przez klopidogrel agregacji płytek indukowanej ADP, natomiast klopidogrel 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 klopidogrelu. Farmakodynamiczna interakcja między klopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak, klopidogrel i ASA były podawane razem przez okres do jednego roku (patrz punkt 5.1).

Heparyna: w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób, stosowanie klopidogrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez klopidogrel. Farmakodynamiczna interakcja między klopidogrelem i heparyną jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne: bezpieczeństwo jednoczesnego podawania klopidogrelu, leków trombolitycznych swoistych lub nieswoistych dla fibryny oraz heparyn oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna, jak obserwowana przy jednoczesnym podawaniu leków trombolitycznych i heparyny w skojarzeniu z ASA (patrz punkt 4.8).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): w badaniu klinicznym, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie klopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Jednak z powodu braku badań interakcji z innymi NLPZ nie jest obecnie jasne, czy istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Dlatego należy zachować ostrożność stosując jednocześnie NLPZ, w tym inhibitory Cox-2, i klopidogrel (patrz punkt 4.4).

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

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:

Induktory CYP2C19
Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany do aktywnych metabolitów częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających aktywność tego enzymu, może zwiększyć stężenie aktywnych metabolitów klopidogrelu.

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

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

Inhibitory pompy protonowej (ang. *Proton Pump Inhibitors*, PPI):
Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg o tej samej porze z klopidogrelem lub w odstępie 12 godzin prowadził do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu 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 (ang. *Pharmacokinetic*, PK) lub farmakodynamicznych (ang. *Pharmacodynamic*, 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 klopidogrelu. Stężenie czynnego metabolitu w osoczu podczas równoczesnego stosowania pantoprazolu w dawce 80 mg raz na dobę w przypadku dawki nasycającej i dawki podtrzymującej klopidogrelu 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 stosowania klopidogrelu i pantoprazolu.

Brak jest 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 klopidogrelu.

Przeciwretrowirusowa terapia wzmocniona (ang. *Anti-Retroviral Therapy*, ART): u pacjentów z HIV leczonych przeciwretrowirusowymi terapiami wzmocnionymi ART istnieje wysokie ryzyko zdarzeń naczyniowych.

U pacjentów zakażonych HIV, stosujących leczenie przeciwretrowirusowe 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 przeciwretrowirusowe ART, u których występowały incydenty reokluzji po zabiegach udrożnienia naczyń lub incydenty zakrzepowe podczas stosowania schematu leczenia klopidogrelem w dawce nasycającej. Jednoczesne stosowanie rytonawiru i klopidogrelu może spowodować zmniejszenie średniego zahamowania agregacji płytek. Z tego względu należy odradzać stosowanie klopidogrelu jednocześnie ze wzmocnionymi schematami leczenia przeciwretrowirusowego.

Inne produkty lecznicze: przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z klopidogrelem i innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi w celu zbadania potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych w przypadku jednoczesnego podawania klopidogrelu z atenololem, nifedypiną lub z oboma lekami atenololem i nifedypiną. Ponadto, na farmakodynamiczną aktywność klopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu lub estrogenu.

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

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

Produkty lecznicze będące substratami CYP2C8: Wykazano, że klopidogrel 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 klopidogrelu. Ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klopidogrelu 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 klopidogrelu z niektórymi produktami leczniczymi zwykle podawanymi pacjentom z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy. Jednak pacjenci włączani do badań klinicznych z klopidogrelem otrzymywali wiele jednocześnie podawanych produktów leczniczych, w tym leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*, ACEI), antagoniści wapnia, leki obniżające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (włącznie z insuliną), leki przeciwpadaczkowe i antagoniści GPIIb/IIIa, bez klinicznie znaczących niepożądanych interakcji.

Podobnie jak w przypadku innych doustnych inhibitorów $P2Y_{12}$, jednoczesne podawanie agonistów opioidów może potencjalnie opóźniać i zmniejszać wchłanianie klopidogrelu, 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 klopidogrel zwiększa narażenie na rozuwastatynę u pacjentów 2-krotnie (AUC) i 1,3-krotnie (C_{max}) po podaniu dawki 300 mg klopidogrelu oraz 1,4-krotnie (AUC) bez wpływu na C_{max} po wielokrotnym podaniu dawki 75 mg klopidogrelu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących stosowania klopidogrelu u kobiet podczas ciąży, nie zaleca się stosowania klopidogrelu podczas ciąży.

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

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy klopidogrel przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że klopidogrel przenika do mleka. W celu zachowania ostrożności zaleca się przerwanie karmienia piersią podczas leczenia produktem Qydaxer.

Płodność
W badaniach na zwierzętach nie wykazano żadnego wpływu klopidogrelu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Klopidogrel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Krwawienie jest najczęstszym działaniem zgłaszanym zarówno w badaniach klinicznych, jaki i po wprowadzeniu produktu do obrotu, gdzie było przeważnie zgłaszane podczas pierwszego miesiąca leczenia.

W badaniu CAPRIE, u pacjentów leczonych albo klopidogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3%. Częstość występowania ciężkich przypadków była podobna dla klopidogrelu i ASA.

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

W badaniu CLARITY stwierdzono wzrost ogólnej częstości krwawień w grupie klopidogrelu plus ASA w porównaniu do grupy placebo plus ASA. Częstość występowania poważnych krwawień była podobna w obu grupach. Obserwacja ta występowała we wszystkich podgrupach pacjentów określonych w zależności od charakterystyki wyjściowej oraz typu leczenia fibrynolitycznego lub leczenia heparyną.

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 klopidogrel 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 klopidogrel 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 po podaniu skojarzonym klopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym niż w przypadku placebo z kwasem acetylosalicylowym (odpowiednio 1,4% vs. 0,8%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupami w częstości występowania krwawień zakończonych zgonem (1,1% w grupie otrzymującej klopidogrel 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 przebytym udarze niedokrwiennym mózgu, otrzymujących intensywne leczenie przeciwpłytkowe trzema produktami leczniczymi (kwas acetylosalicylowy + klopidogrel + dipirydamol) występowało więcej krwawień i krwawień o większym nasileniu w porównaniu z samym klopidogrelem 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

Działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych lub były spontanicznie zgłaszane, są przedstawione w tabeli poniżej. Ich częstość jest zdefiniowana następująco: często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona 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	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, Częstość nieznana*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, TTP) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia serca				Zespół Kounisa (alergiczna dusznica bolesna naczynioskurczowa/ alergiczny zawał mięśnia sercowego) związany z reakcją nadwrażliwości na klopidogrel*
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne,

				reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak: 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 splątania
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczasz-kowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku, utrata smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospojówkowe, wewnątrzgałkowe ,dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, 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 zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie

				wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniak	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. A*cute Generalised Exanthematous Pustulosis*, AGEP)), obrzęk naczynioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), wysypka rumieniowa, 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		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby płytek		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie w następstwie podawania klopidogrelu 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 klopidogrelu. Jeśli konieczna jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działania klopidogrelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny, Kod ATC: B01AC04.

Mechanizm działania

Klopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit klopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek klopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Czynny metabolit klopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozyny (ADP) z jego receptorem płytkowym $P2Y_{12}$ i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego płytki poddane działaniu klopidogrelu 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. Klopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.

Ponieważ czynny metabolit klopidogrelu 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

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

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

Badanie CAPRIE obejmowało 19 185 pacjentów z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy, która manifestowała się jako świeży zawał mięśnia sercowego (< 35 dni), świeży udar niedokrwienny (między 7 dniami a 6 miesiącami) lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. *Peripheral Arterial Disease*, PAD). Pacjenci byli randomizowani do klopidogrelu 75 mg/dobę lub ASA 325 mg/dobę i byli obserwowani przez 1 do 3 lat. W podgrupie z zawałem mięśnia sercowego, większość pacjentów otrzymywała ASA przez pierwsze kilka dni po ostrym zawale mięśnia sercowego.

Klopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem, zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej klopidogrel i 1020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. *Relative Risk Reduction*, RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4]; p=0,045), co oznacza na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata, ochronę do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała jakiś znaczących różnic pomiędzy klopidogrelem (5,8%) a ASA (6,0%).

W analizie podgrup wydzielonych na podstawie stanów kwalifikujących do włączenia do badania (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i PAD) korzyść wydaje się być największa (osiągając znamienność statystyczną przy p=0,003) u pacjentów włączonych z powodu PAD (szczególnie tych, którzy również mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR=23,7%; CI: 8,9 do 36,2) i mniejsza (nie różna znamiennie od ASA) u pacjentów z udarem (RRR=7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [p=0,258]). U pacjentów, którzy zostali włączeni do badania jedynie na podstawie świeżego zawału mięśnia sercowego, klopidogrel był liczbowo gorszy, ale nie statystycznie różny od ASA (RRR= -4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [p=0,639]). Ponadto, analiza podgrup na podstawie wieku sugerowała, że korzyść ze stosowania klopidogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza niż to obserwowano u pacjentów ≤ 75 lat.

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

Ostry zespół wieńcowy

Badanie CURE obejmowało 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q) i prezentujących w ciągu 24 godzin początek ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowym niedokrwieniem albo podwyższone enzymy sercowe lub troponinę I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę normy. Pacjentów randomizowano do klopidogrelu (300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg/dobę, N=6 259) lub do placebo (N=6 303), obydwa podawane w skojarzeniu z ASA (75-325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Pacjenci byli leczeni do jednego roku. W CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało jednoczesne leczenie antagonistami receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano u więcej niż 90% pacjentów i jednoczesne stosowanie heparyn nie wpływało znacząco na częstotliwość krwawienia, porównując klopidogrel i placebo.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [śmierć z przyczyn sercowonaczyniowych (ang. *Cardiovascular*, CV), zawał mięśnia sercowego (ang. *Myocardial Infarction*, MI) lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej klopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie leczonej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej klopidogrelem: 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. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*, PTCA) z lub bez stentu i 10% u pacjentów poddanych operacji wieńcowego przeszczepu omijającego (ang. *Coronary Artery Bypass*

Graft, CABG). Leczenie zapobiegało występowaniu nowych przypadków sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) z względnym zmniejszeniem ryzyka wynoszącym 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2), odpowiednio w przedziałach badania między miesiącami 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 i 9-12. Zatem powyżej 3 miesięcy leczenia korzyść obserwowana w grupie klopidogrel plus ASA nie zwiększała się dalej, podczas gdy ryzyko krwotoku utrzymywało się (patrz punkt 4.4).

Stosowanie klopidogrelu w CURE było związane ze zmniejszoną potrzebą zastosowania leczenia trombolitycznego (RRR=43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) i inhibitorów GPIIb/IIIa (RRR=18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Liczba pacjentów, u których wystąpił równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych CV, MI, udar lub oporne na leczenie niedokrwienie) wynosiła 1 035 (16,5%) w grupie leczonej klopidogrelem i 1 187 (18,8%) w grupie leczonej placebo; względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej klopidogrelem: 14% (95% CI: 6% do 21%, p=0,0005). Ta korzyść była głównie spowodowana statystycznie znamiennym zmniejszeniem częstości występowania MI [287 (4,6%) w grupie leczonej klopidogrelem 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 2 172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znamienne RRR o 26,2% na korzyść klopidogrelu względem placebo, w odniesieniu do równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu. Stwierdzono także znamienne zmniejszenie ryzyka względnego, o 23,9%, w odniesieniu do drugiego równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto, profil bezpieczeństwa terapii klopidogrelem 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 klopidogrelu były niezależne od innych doraźnych i długotrwałych terapii układu sercowo-naczyniowego (takich jak heparyna lub drobnocząsteczkowa heparyna - (ang. *Low Molecular Weight Heparin*, LMWH), antagoniści GPIIb/IIIa, produkty lecznicze obniżające stężenie lipidów, beta-adrenolityczne i inhibitory ACE). Skuteczność klopidogrelu obserwowano niezależnie od dawki ASA (75-325 mg raz na dobę).

<u>Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST</u>

U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), bezpieczeństwo i skuteczność klopidogrelu 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 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 klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, n=1 752) lub placebo (n=1 739), 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 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 a 63% statyny.

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

Analiza podgrupy **CLARITY PCI** obejmowała 1 863 pacjentów ze STEMI poddanych zabiegowi PCI. U pacjentów otrzymujących 300 mg dawki nasycającej (LD) klopidogrelu (n=933) wystąpiło istotne zmniejszenie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, po zawale mięśnia sercowego lub udarze po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (n=930) (3,6% w przypadku wcześniejszego leczenia klopidogrelem 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 klopidogrelu 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 klopidogrelem 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 klopidogrelem w porównaniu do 1,9% w przypadku placebo, p>0,99). Wyniki tej analizy potwierdzają wcześniejsze zastosowanie dawki nasycającej klopidogrelu w STEMI oraz strategię rutynowego wcześniejszego leczenia klopidogrelem 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 nieprawidłowościami w EKG (tj. uniesieniem odcinka ST, obniżeniem odcinka ST lub blokiem lewej odnogi pęczka Hisa). Pacjenci otrzymywali klopidogrel (75 mg/dobę, n=22 961) lub placebo (n=22 981) jednocześnie z ASA (162 mg/dobę), przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły zgon z jakiejkolwiek 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.

Klopidogrel w znaczący sposób zmniejszał względne ryzyko zgonu z jakiejkolwiek 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.

<u>Dawka nasycająca klopidogrelu 600 mg u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych zabiegowi PCI</u>

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 (ang. *Acute Coronary Syndrome*, ACS), u których planowana była pierwotna przezskórna interwencja

wieńcowa (PCI). Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej podwójną dawkę (600 mg w 1. dniu, następnie 150 mg w dniach 2-7, następnie 75 mg na dobę) lub do grupy otrzymującej standardową dawkę (300 mg w 1. dniu, następnie 75 mg na dobę) klopidogrelu 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, klopidogrel w dawce podwójnej zmniejszał częstość występowania pierwszorzędowego 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 zakrzepicy 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 klopidogrelu (1,6% w porównaniu do 1,1%, HR=1,41, 95% CI 1,09-1,83, p=0,009). W tym badaniu klopidogrel w dawce nasycającej 600 mg wykazał stałą 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 klopidogrelem 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 klopidogrel w dawce nasycającej 600 mg (n=103) lub klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg (n=98) przed zabiegiem PCI, następnie przepisywano im dawkę 75 mg/dobę od pierwszego dnia po PCI do 1 roku. Pacjenci otrzymujący klopidogrel w dawce nasycającej 600 mg mieli istotnie mniej rozległy zawał w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dawkę nasycającą 300 mg. Rzadziej występowała tromboliza w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego stopnia < 3 po zabiegu PCI przy stosowaniu dawki nasycającej 600 mg (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 ± 9,5% w porównaniu do 48,8 ± 11,3%, p=0,026), a 30-dniowe poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe były rzadsze (5,8% w porównaniu do 15%, p=0,049). Nie obserwowano wzrostu 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 klopidogrel 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 w 30-dniowych wynikach klinicznych u 3 311 pacjentów podczas głównego badania (n=1 153; grupa z dawką nasycającą 300 mg; n=2 158; grupa z dawką nasycającą 600 mg) przed cewnikowaniem serca, a następnie w dawce 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), ponowny zawał (1,3% w porównaniu do 2,3%, p=0,02) oraz pewna lub prawdopodobna zakrzepica w stencie (1,7% w porównaniu do 2,8%, p=0,04) przy dawce nasycającej 600 mg bez większych 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). Niewielka częstość krwawienia wynosiła 11,3% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 600 mg oraz 11,3% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 300 mg (p=0,03).

<u>Długotrwałe (12-miesięczne) leczenie klopidogrelem u pacjentów ze STEMI po zabiegu PCI</u>

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 klopidogrelem po zabiegu PCI. 2 216 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dawkę nasycającą klopidogrelu 300 mg (n=1 053) lub grupy placebo (n=1 063) od 3 do 24 godzin przed zabiegiem PCI. Wszyscy pacjenci otrzymali również 325 mg aspiryny. Wszyscy pacjenci otrzymywali klopidogrel w dawce 75 mg/dobę do 28 dnia w obu grupach. Od 29 dnia do 12 miesięcy pacjenci należący do grupy otrzymującej klopidogrel, otrzymywali klopidogrel w dawce 75 mg/dobę, a w grupie kontrolnej otrzymywali placebo. Obie grupy otrzymywały ASA przez całe badanie (81 do 325 mg/dobę). Rok po stosowaniu klopidogrelu zaobserwowano znaczące zmniejszenie łącznego ryzyka zgonu, zawału mięśnia sercowego lub udaru (względne zmniejszenie o 26,9%; 95% CI: 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 stosowania klopidogrelu w porównaniu do 6,7% w przypadku placebo, p=0,07) lub niewielkich krwawień (5,3% w przypadku stosowania klopidogrelu w porównaniu do 5,6% w przypadku placebo, p=0,84) po roku. Głównym wnioskiem tego badania jest to, że kontynuacja leczenia klopidogrelem 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 przeciwpłytkowa (DAPT) nie byłaby gorsza niż 12-miesięczna terapia DAPT po wszczepieniu stentów uwalniających lek. Badanie przeprowadzono na grupie 1 443 pacjentów poddanych implantacji, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 6 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z klopidogrelem w dawce 75 mg/dobę przez 6 miesięcy, a następnie sam ASA przez 12 miesięcy) lub przez 12 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z klopidogrelem w dawce 75 mg/dobę przez 12 miesięcy). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania niewydolności naczyń docelowych (łącznie ze zgonem, zawałem mięśnia sercowego lub rewaskularyzacją naczyń docelowych), która była pierwszorzędowym punktem końcowym między grupą 6-miesięczną a 12-miesięczną DAPT (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 uszkodzenia naczynia docelowego.

<u>Deeskalacja leczenia inhibitorami receptora $P2Y_{12}$ w ostrym zespole wieńcowym</u>
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 $P2Y_{12}$ na klopidogrel w skojarzeniu z aspiryną, po ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (ACS).

W kluczowych badaniach klinicznych nad silniejszymi inhibitorami receptora $P2Y_{12}$, kliniczne korzyści tikagreloru i prasugrelu są związane ze znacznym zmniejszeniem nawracających incydentów niedokrwiennych (w tym ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie, zawału mięśnia sercowego, pilnej rewaskularyzacji). Chociaż korzystne działanie związane z incydentami niedokrwiennymi było stałe przez cały pierwszy rok, większe zmniejszenie występowania nawrotu incydentu niedokrwiennego 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 $P2Y_{12}$, 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 przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Pacjenci przyjmujący aspirynę i silniejszy inhibitor receptora $P2Y_{12}$, u których nie wystąpiły działania niepożądane w ciągu miesiąca zostali

przydzieleni do przejścia na ustaloną dawkę aspiryny z klopidogrelem (deeskalacja podwójnego leczenia przeciwpłytkowego – 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 (ang. *ST-Elevation-MI*, STEMI) lub bez uniesienia odcinka ST (ang. *Non-ST-Elevation-MI*, 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 niezmieniony 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=1 306) 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 klopidogrel w dawce 75 mg na dobę (n=1 304) w skojarzeniu z ASA (< 100 mg na 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 terapii zostali poddani badaniu oceniającym wysoką reaktywność płytek (ang. *High Platelet Reactivity*, 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 klopidogrelu 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 klopidogrel (60%). Wszyscy pacjenci kontynuowali przyjmowanie aspiryny i byli obserwowani przez okres jednego roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (łączna częstość występowania zgonu z powodu przyczyn sercowonaczyniowych, 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 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 przeciwpłytkowe (ang. *Dual Antiplatelet Therapy*, DAPT) w ostrym, niewielkim IS lub umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA
DAPT ze skojarzonym klopidogrelem 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. *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 zaślepione, 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 klopidogrel-ASA otrzymali dawkę nasycającą 300 mg klopidogrelu w 1. dniu, a następnie dawkę 75 mg klopidogrelu 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 klopidogrel 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 (niedokrwienny i krwotoczny) w ciągu pierwszych 90 dni po ostrym, niewielkim IS lub TIA wysokiego ryzyka. Wystąpiło to u 212 pacjentów (8,2%) w grupie klopidogrelu-ASA w porównaniu z 303 pacjentami (11,7%) w grupie ASA (wskaźnik zagrożenia [ang. *Hazard Ratio*, HR], 0,68; 95% przedział ufności [ang. *Confidence Interval*, CI], 0,57 do 0,81; P<0,001). IS wystąpił u 204 pacjentów (7,9%) w grupie klopidogrelu-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 klopidogrelu-ASA i u ośmiu (0,3%) w grupie ASA (P=0,73). Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzenia krwawiącego wynosiła 2,3% w grupie klopidogrelu-ASA w porównaniu z 1,6% w grupie ASA (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 do 2,10; P=0,09).

POINT (ang. *Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)
To randomizowane, podwójnie zaślepione, 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 klopidogrelu otrzymali dawkę nasycającą 600 mg klopidogrelu w 1. dniu, a następnie 75 mg klopidogrelu dziennie w dniach od 2. do 90. Pacjenci losowo przypisani do grupy placebo otrzymywali klopidogrel placebo w dniach od 1. do 90.

Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności stanowił połączenie poważnych incydentów niedokrwiennych (IS, MI lub zgon z powodu niedokrwiennego zdarzenia naczyniowego) w 90. dniu. Wystąpiło to u 121 pacjentów (5,0%) otrzymujących klopidogrel 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 klopidogrel 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 klopidogrel 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 klopidogrel 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 niedokrwiennych i poważnych krwotoków według przepisanego 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=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 (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 stosowanie leków przeciwzakrzepowych w postaci antagonistów witaminy K było bardziej skuteczne niż skojarzenie klopidogrelu z ASA.

W ramach wieloośrodkowego badania ACTIVE-A (N=7 554) prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną placebo porównywano skojarzone podanie kwasu acetylosalicylowego z klopidogrelem 75 mg/dobę (N=3 772) i placebo plus ASA (N=3 782). Zalecana dawka kwasu acetylosalicylowego wynosiła 75 do 100 mg/dobę. Leczenie kontynuowano przez okres do 5 lat.

W ramach programu ACTIVE do grup badawczych losowo przydzielano pacjentów, u których stwierdzono udokumentowane migotanie przedsionków w postaci ciągłego migotania, albo przynajmniej 2 epizodów napadowego migotania na przestrzeni ostatnich 6 miesięcy, oraz co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 75 lat lub wiek 55-74 lat u osoby z cukrzycą leczoną farmakologicznie, udokumentowanym przebytym zawałem mięśnia sercowego, bądź chorobą wieńcową; farmakoterapia nadciśnienia tętniczego; przebyty udar, napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), lub zator naczyń innych niż w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; niedoczynność lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory < 45%; oraz udokumentowana miażdżyca naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika $CHADS_2$ wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

Do podstawowych kryteriów wykluczających pacjentów należała udokumentowana choroba wrzodowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; przebyty epizod krwotoku wewnątrzmózgowego; znacząca

małopłytkowość (liczba płytek krwi < 50 x 10^9/l); konieczność stosowania klopidogrelu albo doustnych leków przeciwzakrzepowych (ang. *Oral Anticoagulants*, OAC); 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. Łączny odsetek pacjentów, u których stosowano leki przeciwarytmiczne, leki beta-adrenolityczne, inhibitory ACE i statyny wynosił odpowiednio 23,0%, 52,1%, 54,6% i 25,4%.

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) wynosiła 832 (22,1%) w grupie otrzymującej klopidogrel 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 klopidogrel 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 polegającym na zwiększaniu dawki, obejmującym 86 noworodków lub niemowląt w wieku do 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy (PICOLO) klopidogrel 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 klopidogrel w dawce 75 mg/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 w sposób randomizowany do grupy otrzymującej klopidogrel w dawce 0,2 mg/kg mc. (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 mc. na dobę). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem pierwszorzędowego równorzędnego punktu końcowego (zgonu, zakrzepicy, zespolenia lub interwencji kardiologicznej) przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu uznanym za mające charakter zakrzepowy [89 (19,1%) w grupie klopidogrelu i 90 (20,5%) w grupie placebo] (patrz punkt 4.2). Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym w grupach zarówno klopidogrelu, 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 zespoleniem ciągle istniejącym w chwili ukończenia jednego roku życia otrzymywało klopidogrel przez 18 miesięcy życia. W trakcie tej długotrwałej obserwacji nie stwierdzono jakichkolwiek nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

Przeprowadzono badania CLARINET i PICOLO z użyciem sporządzanego przed podaniem roztworu klopidogrelu. W badaniu względnej dostępności biologicznej u dorosłych po podaniu sporządzonego roztworu klopidogrelu stwierdzono podobny stopień i nieco większą szybkość wchłaniania głównego krążącego (nieczynnego) metabolitu w porównaniu z zarejestrowaną tabletką.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po pojedynczych i powtarzanych dawkach doustnych 75 mg na dobę, klopidogrel jest szybko wchłaniany. Średnie maksymalne stężenie w osoczu niezmienionego klopidogrelu (około 2,2-2,5 ng/mL po jednej dawce 75 mg leku) występuje około 45 minut po podaniu produktu. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, na podstawie wydalania z moczem metabolitów klopidogrelu.

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

Metabolizm
Klopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W warunkach *in vitro* jak i *in vivo* metabolizm klopidogrelu odbywa się poprzez dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizując klopidogrel do nieaktywnej pochodnej - kwasu karboksylowego (stanowi 85% krążących w osoczu metabolitów), natomiast w drugim pośredniczą liczne izoenzymy cytochromu P450. Początkowo klopidogrel jest metabolizowany do metabolitu pośredniego – 2-oksoklopidogrelu, który następnie ulega przekształceniu w czynny metabolit, pochodną tiolową klopidogrelu. Czynny metabolit jest tworzony głównie przez CYP2C19, przy udziale kilku innych izoenzymów, 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 klopidogrelu, 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 klopidogrelu znakowanego ^{14}C u ludzi, w przybliżeniu 50% było wydalane w moczu i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinnym okresie po podaniu. Po podaniu pojedynczej dawki 75 mg klopidogrelu okres półtrwania klopidogrelu 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-oksoklopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwpłytkowe działanie czynnego metabolitu klopidogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi różnią 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 99% osób rasy żółtej. Inne allele związane z całkowitym 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, intensywny, średni i słaby), oceniano farmakokinetykę i działanie przeciwpłytkowe przy użyciu schematu 300 mg a następnie 75 mg/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. *Inhibition Of Platelet Aggregation*, IPA) pomiędzy osobami z bardzo szybkim, intensywnym i średnim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 63-71% w porównaniu z osobami z intensywnym metabolizmem. Podczas stosowania schematu 300 mg/75 mg działanie przeciwpłytkowe było osłabione u osób ze słabym metabolizmem ze średnią IPA (5 µM ADP) wynoszącą 24% (24 godziny) i 37% (Dzień 5) w porównaniu do 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. 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 wynosiła 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 badaniach klinicznych działania leczenia nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

Podobne do powyższych wyniki otrzymano w wyniku meta-analizy obejmującej 6 badań i 335 pacjentów leczonych klopidogrelem 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 µM ADP) było zmniejszone z różnicą w IPA wynoszącą, odpowiednio, 5,9% i 21,4%, w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne wyniki leczenia klopidogrelem nie był oceniany w prospektywnych randomizowanych i kontrolowalnych badaniach. Przeprowadzono jednak liczne analizy retrospektywne w celu oceny tego wpływu u pacjentów leczonych klopidogrelem, dla których znane były wyniki genotypowania: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), 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 intensywnym 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 intensywnym metabolizmem.

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

Żadna z tych analiz nie była odpowiednia, aby wykazać różnice w wynikach leczenia u pacjentów ze słabym metabolizmem.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka czynnego metabolitu klopidogrelu nie jest znana w tych szczególnych grupach pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek
Po wielokrotnych dawkach 75 mg klopidogrelu 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 klopidogrelu na dobę. Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby
Po wielokrotnych doustnych dawkach 75 mg klopidogrelu na dobę przez 10 dni u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było porównywalne do reakcji u zdrowych osób. Średni czas przedłużenia krwawienia był również podobny w obu grupach.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie było dowodów na działanie rakotwórcze, gdy podawano klopidogrel przez 78 tygodni myszom i 104 tygodnie szczurom w dawkach do 77 mg/kg mc. na dobę (odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę).

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

Klopidogrel nie wpływał na płodność u samców i samic szczurów i nie był teratogenny, ani u szczurów, ani u królików. Klopidogrel podawany szczurom w okresie laktacji powodował niewielkie opóźnienie w rozwoju potomstwa. Specjalne badania farmakokinetyczne przeprowadzone przy użyciu znakowanego radioaktywnie klopidogrelu 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:
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 112)
Makrogol
Krzemionka koloidalna uwodniona
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Olej rycynowy uwodorniony

Otoczka:
Laktoza jednowodna
Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek

Triacetyna
Żelaza tlenek czerwony
Żelaza tlenek czarny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium (z blistrem kalendarzowym lub bez) zawierający 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112 lub 120 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium jednodawkowy zawierający 50 x 1 tabletka powlekana, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park
Paola, PLA 3000
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28231

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2024-01-31

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO