

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 13 mg oleju rycynowego uwodornionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Różowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wtórna profilaktyka powikłań zakrzepowych w miażdżycy

Klopidogrel wskazany jest u

- Dorosłych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwiennym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) oraz 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 w czasie 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. TIA - Transient Ischaemic Attack) lub niewielkim udarem niedokrwiennym (ang. IS - Ischaemic Stroke)

Klopidogrel 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 w miażdżycy i zakrzepowo-zatorowych w migotaniu 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, klopidogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym stosuje

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

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

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

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Klopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg.

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 maksymalnie 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 (PCI, ang. *percutaneous coronary intervention*):
 - 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 niewielkim IS (NHSS ≤ 3) powinni otrzymać dawkę nasycającą klopidogrelu 300 mg, a następnie 75 mg klopidogrelu raz na dobę oraz ASA (75 - 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 przeciwplateletową.

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

W razie pominięcia dawki:

- Przed upływem 12 godzin od przewidzianego czasu przyjęcia dawki: pacjent powinien niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie.
- Po upływie 12 godzin: pacjent powinien przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie 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, ze względu na wątpliwości dotyczące 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 skłonność do krwawień jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do podawania doustnego

Produkt może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 2 lub w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenie 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

Z powodu ryzyka krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, kiedy tylko objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia pojawiają się podczas przebiegu leczenia (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując klopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych, i u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa oraz niesteroidowe leki

przeciwwzpalne, w tym inhibitory Cox-2, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), silne induktory cytochromu CYP2C19 lub inne produkty lecznicze związane z ryzykiem 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 niedokrwinnym 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 i doustnych leków przeciwzakrzepowych 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 lekarzy-stomatologów o przyjmowaniu klopidogrelu przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego leku. Klopidogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

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

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 po krótkiej ekspozycji. Charakteryzuje się ona wystąpieniem trombocytopenii i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, skojarzonej albo ze zmianami neurologicznymi, albo z zaburzeniami czynności nerek, lub też z gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym stanem wymagającym natychmiastowego leczenia, włącznie z plazmaferezą.

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 niedokrwiczny

- *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 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 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 wewnątrznacyniowa, a także u pacjentów u których planowane jest leczenie trombolityczne lub przeciwzakrzepowe. Podwójne leczenie przeciwplatekowe nie jest zalecane w takich sytuacjach.

Cytochrom P 450 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 leków 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 4.4, 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 podawania silnych induktorów CYP2C19 (patrz punkt 4.5).

Substraty CYP2C8

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie z klopidogrelem i cytochromem CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

Reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

Należy zebrać wywiad w kierunku występowania nadwrażliwości na inne tienopirydyny (takie jak klopidogrel, tyklopidyna, prasugrel), gdyż zgłaszano występowanie reakcji krzyżowych 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 w stosowaniu klopidogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone. Dlatego klopidogrel należy stosować ostrożnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia: Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z powodu potencjalnego efektu addycyjnego. Podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych związanych z ryzykiem krwawienia należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Jednoczesne stosowanie klopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie klopidogrelu w dawce 75 mg/dobę nie wpłynęło na farmakokinetykę S-warfaryny ani na wartość Międzynarodowego Znormalizowanego Wskaźnika Protrombinowego (ang. INR – *International Normalised Ratio*) u pacjentów leczonych długookresowo 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 też, równoczesne stosowanie tych leków powinno przebiegać z zachowaniem ostrożności (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 wymaga zachowania ostrożności (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 do obserwowanej podczas jednoczesnego podawania leków trombolitycznych i heparyny 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. Zatem jednoczesne stosowanie NLPZ, w tym inhibitorów Cox-2, i klopidogrelu 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 klopidogrel.

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:

Induktory CYP2C19

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

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

Inhibitory CYP2C19

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

Do produktów leczniczych, które są silnymi bądź umiarkowanymi inhibitorami CYP2C19 zaliczane są na przykład: omeprazol i esomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, karbamazepina i efawirenz.

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

Omeprazol podawany raz dziennie w dawce 80 mg o tej samej porze z klopidogrelem, albo 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 esomeprazolu.

W badaniach obserwacyjnych i badaniach klinicznych opisywano niejednoznaczne dane dotyczące klinicznych następstw opisanych interakcji farmakokinetycznych (PK)/farmakodynamicznych (PD) w odniesieniu do poważnych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu lub esomeprazolu (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 dziennie 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.

Wzmocniona terapia przeciwretrowirusowa (ART):

Pacjenci z HIV leczeni wzmocnionymi terapiami przeciwretrowirusowymi (ART- ang. antiretroviral therapy) są w grupie wysokiego ryzyka zdarzeń naczyniowych.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV, leczonych rytonawirem lub kobicystatem - wzmocnione terapie przeciwretrowirusowe (ART), obserwowano znaczne zmniejszenie hamowania aktywności płytek krwi. Chociaż znaczenie kliniczne tych wyników jest niepewne, zgłaszano spontaniczne przypadki pacjentów zakażonych wirusem HIV, leczonych terapią przeciwretrowirusową (ART) wzmocnioną rytonawirem, którzy doświadczyli zdarzeń ponownego zamknięcia naczynia krwionośnego po jego udrożnieniu lub doznali zdarzeń zakrzepowych w ramach schematu leczenia dawką nasycającą klopidogrelu. Średnie hamowanie aktywności płytek krwi może być zmniejszone przy jednoczesnym stosowaniu klopidogrelu i rytonawiru. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania klopidogrelu u pacjentów z HIV leczonych wzmocnionymi terapiami przeciwretrowirusowymi (ART).

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 przy 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.

Cytochrom CYP2C8: Klopidogrel wykazywał zwiększenie stężenia repaglinidu u zdrowych ochotników. W badaniach *in vitro* wykazano wzrost ekspozycji repaglinidu ze względu na hamowanie CYP2C8 przez glukuronidowy metabolit klopidogrelu. Ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawanie klopidogrelu i leków wydalanych głównie poprzez metabolizm CYP2C8 (np.: repaglinydy, paklitaksel) (patrz punkt 4.4).

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

Podobnie jak w przypadku innych doustnych inhibitorów P2Y₁₂, 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 Płodność, ciąża i laktacja

Ciąża

Ponieważ kliniczne dane na temat ekspozycji na klopidogrel podczas ciąży nie są dostępne, z powodu ostrożności lepiej nie stosować klopidogrelu podczas ciąży.

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy klopidogrel przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że klopidogrel przenika do mleka. Z powodu ostrożności nie należy kontynuować karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Clopidogrel Taw Pharma.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo klopidogrelu było oceniane u więcej niż 444 000 pacjentów, którzy brali udział w badaniach klinicznych, w tym ponad 12 000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. W sumie klopidogrel w dawce 75 mg/dobę był porównywalny z ASA w dawce 325 mg/dobę w badaniu CAPRIE, bez względu na wiek, płeć i rasę. Klinicznie istotne niepożądane reakcje obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A omówiono poniżej. W uzupełnieniu do doświadczeń z badań klinicznych, działania niepożądane były zgłaszane spontanicznie.

Krwawienie jest najczęściej zgłaszaną reakcją zarówno w badaniach klinicznych, jaki i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, gdzie było zgłaszane przeważnie 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 u pacjentów leczonych klopidogrelem i ASA.

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia częstości dużych krwawień przy stosowaniu klopidogrelu w połączeniu z ASA przez 7 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 z grupą placebo plus ASA. Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obu grupach. Było to jednolite 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 ilość dużych krwawień była większa w grupie otrzymującej klopidogrel z ASA, niż w grupie placebo z ASA (6,7% w porównaniu z 4,3%). W obu grupach duże krwawienie występowało najczęściej w lokalizacji pozaczaszkowej (5,3% w grupie otrzymującej klopidogrel z ASA; 3,5% w grupie placebo z ASA), głównie z przewodu pokarmowego (3,5% w porównaniu z 1,8%). Liczba przypadków krwawień wewnątrzczaszkowych była większa po podaniu skojarzonym klopidogrelu z ASA niż w przypadku placebo z ASA (odpowiednio 1,4% w porównaniu z 0,8%). Nie stwierdzono pomiędzy grupami statystycznie znamiennej różnicy w częstości występowania krwawień zakończonych zgonem (1,1% w grupie otrzymującej klopidogrel z ASA i 0,7% w grupie placebo z ASA) i udaru krwotocznego (odpowiednio 0,8% i 0,6%).

W badaniu TARDIS, u pacjentów po niedawno przeżytym 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

Niepożądane reakcje, które wystąpiły albo podczas badań klinicznych albo były spontanicznie zgłaszane są przedstawione w tabeli poniżej. Częstość ich występowania jest określona za pomocą następującej konwencji: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy układów i narządów objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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 (TTP) (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, reakcje rzekomo-anafilaktyczne, krzyżowa reakcja 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, dezorientacja

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia układu nerwowego		krwawienie wewnątrzczaszkowe (niektóre przypadki zgłaszane jako zakończone zgonem), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		zaburzenia smaku, utrata smaku
Zaburzenia oka		krwawienie do oka (dospójwkowe, 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	krwawienie 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 poza-otrzewnowy	krwotok z przewodu pokarmowego i poza-otrzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie okrężnicy), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	siniak	wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		pęcherzowe zapalenie skóry (martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalized exanthematous pustulosis – AGEP)), obrzęk naczynioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), wysypka rumieniowa lub złuszczająca, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			ginekomastia	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (wylew krwi do stawu), 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 neutrofilów, zmniejszenie liczby płytek krwi		

* Informacje odnoszące się do klopidogrelu z częstością występowania „nieznana”.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie w wyniku podania klopidoogrelu 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 klopidoogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekta wydłużonego czasu krwawienia, to skutki działania klopidoogrelu może odwrócić transfuzja płytek krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC04.

Mechanizm działania

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

Ponieważ czynny metabolit klopidoogrelu 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 płytek krwi.

Działania farmakodynamiczne

Powtarzane dawki 75 mg na dobę, od pierwszego dnia powodują znaczne zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek, które stopniowo narasta i osiąga stan równowagi między 3. a 7. dniem. Średni poziom hamowania obserwowany w stanie równowagi po dawce 75 mg na dobę wynosił pomiędzy 40% i 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 klopidoogrelu były oceniane w 7 badaniach przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 100 000 pacjentów: badanie CAPRIE, porównujące klopidoogrel z ASA i badania CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT i ACTIVE-A porównujące klopidoogrel z placebo, oba produkty lecznicze podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

Niedawny zawał mięśnia sercowego (ang. MI - Myocardial Infarctio), niedawny udar niedokrwienny lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych

Badanie CAPRIE obejmowało 19 185 pacjentów z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy, która manifestowała się jako niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego (<35 dni), niedawny udar niedokrwienny (między 7. dniami a 6. miesiącami) lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. PAD - *Peripheral Arterial Disease*). Pacjenci byli randomizowani do grupy kłopidogrelu 75 mg/dobę lub grupy 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.

Kłopidogrel znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych) w porównaniu z ASA. W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem [analiza ITT (ang. *intention to treat*)], zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej kłopidogrel i 1 020 incydentów w grupie ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR - *Relative Risk Redution*) wynosiło 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 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 również zawał mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2) i mniejsza (nie różniąca się 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 niedawnego zawału mięśnia sercowego, kłopidogrel miał liczbowo mniejszą przewagę, ale nie różniącą się statystycznie 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 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 aktywności enzymów sercowych lub troponiny I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę normy. Pacjentów randomizowano do grupy kłopidogrelu (300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg/dobę, N=6 259) lub do grupy otrzymującej placebo (N=6 303), w obydwu grupach podawano także ASA (75-325 mg raz na dobę) i stosowano inne standardowe sposoby leczenia. Pacjenci byli leczeni przez okres do jednego roku. W badaniu 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 grupę otrzymującą kłopidogrel z grupą 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 w grupie leczonej kłopidogrelem wyniosło 20% (95% CI: 10% do 28%; $p=0,00009$) (względne zmniejszenie ryzyka: 17% w przypadku, gdy pacjenci byli leczeni zachowawczo, 29% w przypadku pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce

naczyń wieńcowych (ang. PTCA – *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) z lub bez stentu i 10% u pacjentów poddanych operacji wieńcowego przeszczepu omijającego (ang. CABG – *Coronary Artery Bypass Graft*). Leczenie zapobiegało występowaniu nowych incydentów 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 w okresie powyżej 3 miesięcy leczenia, korzyść obserwowana w grupie kłopidogrel+ASA nie zwiększała się dalej, podczas gdy ryzyko krwotoku utrzymywało się (patrz punkt 4.4).

Stosowanie kłopidogrelu w badaniu CURE było związane ze zmniejszoną potrzebą zastosowania leczenia trombolitycznego (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) i inhibitorów GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%). Liczba pacjentów, u których wystąpił równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, 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 w grupie leczonej kłopidogrelem wyniosło 14% (95% CI: 6% do 21%, p=0,0005). Ta korzyść była głównie spowodowana statystycznie znamionym 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, poziom ryzyka od niskiego do wysokiego, cukrzyca, potrzeba wykonania rewaskularyzacji, wiek, płeć, itd.) były zgodne z wynikami pierwotnej analizy. Szczególnie w analizie *post hoc*, którą objęto 2172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znamienne RRR o 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo, w odniesieniu do równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu. Stwierdzono także znamienne zmniejszenie ryzyka względnego o 23,9%, w odniesieniu do drugiego równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto, profil bezpieczeństwa terapii kłopidogrelem w tej podgrupie pacjentów nie wskazywał na szczególne zagadnienia. Wyniki uzyskane w tym podzbiorze pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

Korzyści obserwowane z zastosowania kłopidogrelu były niezależne od innych doraźnych i długotrwałych terapii układu sercowo-naczyniowego (takich jak heparyna lub drobnocząsteczkowa heparyna (ang. LMWH), antagoniści GPIIb/IIIa, produkty lecznicze obniżające stężenie lipidów, leki beta-adrenolityczne i inhibitory ACE). Skuteczność kłopidogrelu obserwowano niezależnie od stosowanej 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 badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych metodą podwójnej ślepej próby: CLARITY, prospektywnej analizy podgrupy CLARITY (CLARITY PCI) i COMMIT.

Badanie CLARITY obejmowało 3491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, n=1752) lub placebo (n=1739), obydwie grupy otrzymywały także ASA (150 do 325 mg jako dawka nasycająca, a następnie 75 do 162 mg na dobę), lek fibrynolityczny i, jeżeli wskazane, heparynę. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło łączne wystąpienie zamknięcia tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala lub zgon 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 piętnaście procent (15,0%) pacjentów w grupie leczonej kłopidogrelem oraz 21,7% w grupie otrzymującej placebo, co stanowi bezwzględne zmniejszenie o 6,7% oraz zmniejszenie o 36% szans osiągnięcia punktu końcowego na korzyść kłopidogrelu (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), co było głównie związane ze zmniejszeniem występowania zamkniętych tętnic i związanego z tym zawału. Korzyści te występowały jednakowo we wszystkich uprzednio wyszczególnionych podgrupach ze względu na wiek i płeć pacjentów, umiejscowienie zawału oraz typ stosowanego leku fibrynolitycznego lub heparyny.

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

Badanie COMMIT o modelu czynnikowym 2x2 grupy obejmowało 45 852 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 24 godzin wystąpiły objawy wskazujące na zawał mięśnia sercowego z potwierdzającymi to nieprawidłowościami w EKG (tj. uniesieniem odcinka ST, obniżeniem odcinka ST lub blokiem lewej odnogi pęczka Hisa). Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (75 mg na dobę, $n=22 961$) lub placebo ($n=22 981$) jednocześnie z ASA (162 mg na dobę) przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz pierwsze wystąpienie: ponownego zawału, udaru mózgu lub zgonu. Badana populacja obejmowała 27,8% kobiet, 58,4% pacjentów ≥ 60 lat (26% ≥ 70 lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Kłopidogrel w znaczący sposób zmniejszał względne ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 7% ($p=0,029$) oraz łącznie względne ryzyko ponownego zawału, udaru mózgu i zgonu o 9% ($p=0,002$), co stanowi bezwzględne zmniejszenie odpowiednio o 0,5% i 0,9%. Korzyści te występowały bez względu na wiek, płeć oraz stosowanie lub nie, leków fibrynolitycznych i były obserwowane już w ciągu 24 godzin.

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

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

Randomizowane badanie czynnikowe obejmowało 25 086 osób z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. *Acute Coronary Syndrome*), u których planowana była 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) kłopidogrelu oraz do grupy otrzymującej wysoką dawkę (300-325 mg na dobę) lub niską dawkę (75-100 mg) ASA. U 24 835 pacjentów z ACS włączonych do badania wykonano angiografię wieńcową oraz 17 263 zostało

poddanych zabiegowi PCI. Wśród 17 263 pacjentów poddanych zabiegowi PCI, w porównaniu z dawką standardową, klopidoogrel w dawce podwójnej zmniejszał częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (3,9% w porównaniu do 4,5%, skorygowane HR= 0,86, 95% CI 0,74-0,99, p=0,039) oraz znacząco zmniejszał częstość występowania 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 klopidoogrelu (1,6% w porównaniu do 1,1%, HR=1,41, 95% CI 1,09-1,83, p=0,009). W tym badaniu klopidoogrel 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, wielośrodkowym badaniu oceniano wstępne leczenie klopidoogrelem 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 klopidoogrel w dawce nasycającej 600 mg (n=103) lub klopidoogrel 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 klopidoogrel 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 ($52,1 \pm 9,5\%$ w porównaniu do $48,8 \pm 11,3\%$, 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 klopidoogrel 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 3311 pacjentów podczas głównego badania (n=1153; grupa z dawką nasycającą 300 mg; n=2158; 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 13,8% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 300 mg (p=0,03).

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

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

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie w celu oceny korzyści z długotrwałego (12-miesięcznego) leczenia klopidoogrelem po zabiegu PCI. 2116 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dawkę nasycającą klopidoogrelu 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 klopidoogrel w dawce 75 mg/dobę do 28 dnia w obu grupach. Od 29 dnia do 12 miesięcy pacjenci należący do grupy otrzymującej klopidoogrel, otrzymywali klopidoogrel 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 klopidoogrelu 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 kłopidogrelu w porównaniu do 6,7% w przypadku placebo, $p=0,07$) lub niewielkich krwawień (5,3% w przypadku stosowania kłopidogrelu w porównaniu do 5,6% w przypadku placebo, $p=0,84$) po roku. Głównym wnioskiem tego badania jest to, że kontynuacja leczenia kłopidogrelem oraz ASA przez co najmniej rok prowadzi do statystycznie i klinicznie istotnego zmniejszenia częstości występowania poważnych zdarzeń zakrzepowych.

EXCELLENT (ang. *Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)
Prospektywne, otwarte, randomizowane badanie zostało przeprowadzone w Korei w celu oceny, czy 6-miesięczna podwójna terapia przeciwplatetkowa (DAPT) nie byłaby gorsza niż 12-miesięczna terapia DAPT po wszczęciu stentów uwalniających lek. Badanie przeprowadzono na grupie 1443 pacjentów poddanych implantacji, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 6 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę 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 kłopidogrelem 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 pierwszorzędnym 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.

Deeskalacja leczenia inhibitorami receptora P2Y₁₂ w ostrym zespole wieńcowym

Zmianę silniejszego inhibitora receptora P2Y₁₂ na kłopidogrel w skojarzeniu z aspiryną, po ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (ang. *Acute Coronary Syndrome*, (ACS)) oceniano w dwóch randomizowanych badaniach sponsorowanych przez badaczy (ang. *investigator-sponsored studies*, ISS) – TOPIC i TROPICAL-ACS - z wynikami danych klinicznych.

Kliniczne korzyści silniejszych inhibitorów receptora P2Y₁₂, tikagreloru i prasugrelu wykazane w kluczowych badaniach klinicznych z ich stosowaniem, są związane ze znaczącym zmniejszeniem nawracających incydentów niedokrwienych (w tym ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie, zawału mięśnia sercowego, pilnej rewaskularyzacji). Choć 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 istotne zwiększenie ryzyka krwawienia związanego z przyjmowaniem silniejszych inhibitorów receptora P2Y₁₂, występującego głównie w fazie podtrzymującej, po pierwszym miesiącu stosowania od wystąpienia ACS. Badania TOPIC i TROPICAL-ACS zostały zaprojektowane tak, aby zbadać jak ograniczyć przypadki krwawienia przy zachowaniu skuteczności.

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

Randomizowane otwarte badanie obejmowało pacjentów po ACS wymagających przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI)). Pacjenci przyjmujący aspirynę i silniejszy inhibitor receptora P2Y₁₂, u których nie wystąpiły działania niepożądane w ciągu miesiąca zostali przydzieleni do grupę, w której zmieniono leczenie na ustaloną dawkę aspiryny z kłopidogrelem (deeskalacja podwójnego leczenia przeciwplatetkowego (ang. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) 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 ($n=322$); niezmiennione DAPT ($n=323$)). 316 pacjentów (98,1%) w grupie stosującej deeskalację DAPT i 318 pacjentów (98,5%) w grupie stosującej niezmiennione DAPT zostało objętych

rocznym okresem obserwacji. Mediana okresu obserwacji dla obydwu grup wynosiła 359 dni. Charakterystyki badanych kohort były podobne w obydwu grupach.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, który obejmował zgon z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru, pilnej rewaskularyzacji i wystąpienia w ciągu roku po ACS krwawienia stopnia ≥ 2 według kryteriów Akademickiego Konsorcjum Badawczego ds. Krwawienia (ang. *Bleeding Academic Research Consortium*, BARC) wystąpił u 43 pacjentów (13,4%) znajdujących się w grupie stosującej deeskalację DAPT i u 85 pacjentów (26,3%) w grupie stosującej niezmienny DAPT ($p < 0,01$). Ta statystycznie istotna różnica wynikała głównie z mniejszej liczby przypadków krwawienia, przy czym nie stwierdzono różnic w punktach końcowych dotyczących niedokrwienia ($p = 0,36$), natomiast krwawienie stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC występowało rzadziej w grupie stosującej deeskalację DAPT (4,0%), w porównaniu z 14,9% w grupie niezmiennego 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 niezmiennego DAPT ($p < 0,01$).

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

Randomizowane otwarte badanie obejmowało 2 610 pacjentów z obecnymi biomarkerami ACS 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 u nich 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 (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 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 (połączona częstość wystąpienia zgonu z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru i 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) wystąpiło zdarzenie punktu końcowego. Przeprowadzona deeskalacja leczenia nie skutkowała zwiększonym całkowitym ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwienych (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 wystąpienia 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 zaślepienie, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne objęło 5 170 chińskich pacjentów z ostrym TIA (wynik ABCD2 ≥ 4) lub ostrym, niewielkim udarem mózgu (NIHSS ≤ 3). Pacjenci w obu grupach otrzymali ASA w fazie otwartej badania w 1. dniu (w dawce od 75 do 300 mg, według zaleceń lekarza prowadzącego). Pacjenci losowo przydzieleni do grupy 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.

Pierwszorzędownym 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 chorych (8,2%) w grupie klopidogrelu-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 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 (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischaemic 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 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.

Pierwszorzędowny 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; $P = 0,01$).

Pierwszorzędowny 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 przepisane go leczenia w badaniach CHANCE i POINT

Wyniki w badaniach CHANCE I POINT	Stosowane leczenie	Liczba przypadków			
		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 włączali 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 kłopidogrelu z ASA.

W wieloośrodkowym badaniu ACTIVE-A (N=7 554), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną placebo, porównywano skojarzone podanie kłopidogrelu 75 mg/dobę z ASA (N=3 772) i placebo z ASA (N=3 782). Zalecana dawka ASA wynosiła 75 do 100 mg/dobę. Pacjentów leczono 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 mających co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 75 lat lub wiek 55-74 lat i albo cukrzyca leczona farmakologicznie albo udokumentowany przebyty zawał mięśnia sercowego lub choroba wieńcowa; leczone nadciśnienie tętnicze; przebyty udar, napad przemijającego niedokrwienia mózgu (ang. *transient ischaemic attack* - TIA) lub zator naczyń innych niż w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; niedoczynność lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory $< 45\%$; oraz udokumentowana miażdżycza naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika CHADS₂ wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

Do podstawowych 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 z dwóch substancji czynnych.

Spośród pacjentów zakwalifikowanych do badania ACTIVE-A, siedemdziesiąt trzy procent (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 ośrodkowym układem nerwowym lub zgonu z przyczyn naczyniowych) wynosiła 832 (22,1%) w grupie otrzymującej klopidogrel z ASA i 924 (24,4%) w grupie placebo z ASA (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 ASA i u 408 (10,8%) po zastosowaniu placebo z ASA (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), 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 μ M ADP), co było porównywalne z danymi uzyskanymi u dorosłych przyjmujących produkt klopidogrelem w dawce 75 mg/dobę.

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu (CLARINET) 906 dzieci (noworodków i niemowląt) z wrodzoną siniczą wadą serca, w grupach równoległych, 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 ($n=467$) 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 ASA (w dawce od 1 do 23 mg/kg/dobę). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem pierwszorzędnego równorzędnego punktu końcowego (zgon, zakrzepica, zespolenie lub interwencja kardiologiczna) 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 zagadnień bezpieczeństwa.

Badania CLARINET i PICOLO przeprowadzono z użyciem roztworu klopidogrelu sporządzanego przed podaniem. 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 tabletką dopuszczoną do obrotu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu 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 pojedynczej doustnej dawce 75 mg) występuje około 45 minut po podaniu. Wchłanianie wynosi co najmniej 50%, na podstawie wydalania metabolitów klopidogrelu z moczem.

Dystrybucja

Klopidogrel i główny krążący metabolit (nieczynny) wiążą się odwracalnie *in vitro* z białkami osocza ludzkiego (odpowiednio w 98% i 94%). Wiązanie *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. Aktywny metabolit jest tworzony głównie przy udziale CYP2C19 i kilku innych enzymów CYP, w tym 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 minut po przyjęciu dawki.

Eliminacja

Po podaniu doustnej dawki klopidogrelu znakowanego ^{14}C u ludzi, w przybliżeniu 50% było wydalane z moczem i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinny okres 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 przeciwplatekcyjne działanie czynnego metabolitu klopidogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi różnią się w zależności od genotypu CYP2C19.

Allel CYP2C19*1 odpowiada za w pełni funkcjonujący metabolizm, 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 zredukowanym metabolizmem występują rzadziej i obejmują CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8. Pacjenci z osłabionym metabolizmem posiadają dwa z wyżej zdefiniowanych alleli utraty funkcji. Opublikowane dane na temat częstości występowania osób z osłabionym 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, pośredni i wolny), oceniano farmakokinetykę i działanie przeciwplatekcyjne 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 zahamowania agregacji płytek (ang. *inhibition of platelet aggregation* - IPA) pomiędzy osobami z bardzo szybkim, intensywnym i pośrednim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 63-71% w porównaniu z osobami z intensywnym metabolizmem. Przy stosowaniu schematu 300 mg/75 mg działanie przeciwplatekcyjne było osłabione u osób ze słabym metabolizmem ze średnią IPA (5 μ M ADP) wynoszącą 24% (24 godziny) i 37% (5. dzień) w porównaniu do IPA 39% (24 godziny) i 58% (5. dzień) u osób z intensywnym metabolizmem oraz 37% (24 godziny) i 60% (5. dzień) u osób z pośrednim metabolizmem. Przy podawaniu 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% (5. dzień), 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 efektu leczenia nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

Podobne do powyższych wyniki dała meta-analiza obejmująca 6 badań i 335 pacjentów leczonych klopidogrelem w stanie równowagi, która wykazała, że ekspozycja na czynny metabolit była

zmniejszona o 28% u pacjentów z pośrednim metabolizmem i o 72% u pacjentów ze słabym metabolizmem, natomiast zahamowanie agregacji płytek (5 μ M ADP) była zmniejszona z różnicą w IPA wynoszącą odpowiednio: 5.9% i 21.4%, w porównaniu z pacjentami o intensywnym metabolizmie.

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne efekty leczenia kłopidogrelem nie był oceniany w prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Przeprowadzono jednak liczne analizy retrospektywne w celu oceny tego wpływu na 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), jak również liczne opublikowane badania kohortowe.

W badaniu TRITON-TIMI 38 oraz w 3 badaniach kohortowych (Collet, Sibbing i Giusti) w połączonej grupie pacjentów z pośrednim i słabym metabolizmem stwierdzono większy wskaźnik zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał mięśnia sercowego i udar) lub zakrzepicy w stencie w porównaniu z pacjentami o intensywnym metabolizmie.

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

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 miała wystarczającej mocy statystycznej do wykrycia różnic w efektach leczenia u pacjentów ze słabym metabolizmem.

Szczególne populacje

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Rasa

Rozpowszechnienie alleli CYP2C19 wpływających na średni lub słaby metabolizm CYP2C19 różni się w poszczególnych rasach/grupach etnicznych (patrz „Farmakogenetyka”). Z uwagi na ograniczoną ilość danych dostępnych w piśmiennictwie, niemożliwe jest określenie wpływu genotypów CYP na efekty kliniczne po leczeniu kłopidogrelem w populacji żółtej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U szczurów i pawianów po podaniu bardzo dużych dawek odnotowano również żołądkową nietolerancję klopidogrelu (zapalenie żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

Nie było dowodów na działanie rakotwórcze, gdy podawano klopidogrel przez 78 tygodni myszom i przez 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 zakresie badań genotoksyczności *in vivo* i *in vitro* i nie wykazał działania genotoksycznego.

Klopidogrel nie miał wpływu na płodność u samców i samic szczurów i nie był teratogeny ani u szczurów, ani u królików. Klopidogrel podawany szczurom w okresie laktacji powodował niewielkie opóźnienie w rozwoju potomstwa. Specyficzne 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 tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna
krzemionka koloidalna bezwodna
krospowidon (typ A)
makrogol 6000
olej rycynowy uwodorniony

Otoczka tabletki:

poli(alkohol winylowy)
tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek czerwony (E 172)
żelaza tlenek żółty (E172)
talk
makrogol 3000 poli(tlenek etylenu)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Al/PVC-Al zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Blistry kalendarzowe OPA/Al/PVC-Al zawierające 7, 14, 28, 56 i 84 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Perforowane, jednostkowe blistry OPA/Al/PVC-Al zawierające 30x1 i 50x1 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Irlandia

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

EU/1/09/559/001-016

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 wrzesień 2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maj 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta produktu leczniczego musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg tabletki powlekane

klopidogrel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również olej rycynowy uwodorniony.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, należy przeczytać załączoną ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
30x1 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
50x1 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7 tabletek powlekanych: EU/1/09/559/001
14 tabletek powlekanych: EU/1/09/559/002
28 tabletek powlekanych: EU/1/09/559/003
30 tabletek powlekanych: EU/1/09/559/004
50 tabletek powlekanych: EU/1/09/559/005
56 tabletek powlekanych: EU/1/09/559/006
84 tabletek powlekanych: EU/1/09/559/007
90 tabletek powlekanych: EU/1/09/559/008
100 tabletek powlekanych: EU/1/09/559/009
30x1 tabletek powlekanych: EU/1/09/559/010
50x1 tabletek powlekanych: EU/1/09/559/011
7 tabletek powlekanych blistry kalendarzowe: EU/1/09/559/012
14 tabletek powlekanych blistry kalendarzowe: EU/1/09/559/013
28 tabletek powlekanych blistry kalendarzowe: EU/1/09/559/014
56 tabletek powlekanych blistry kalendarzowe: EU/1/09/559/015
84 tabletek powlekanych blistry kalendarzowe: EU/1/09/559/016

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (pudelka po 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1 56, 84, 90 i 100 tabletek)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg tabletki powlekane

clopidogrel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER KALENDARZOWY (pudelka po 7, 14, 28, 56 lub 84 tabletki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg tabletki powlekane

clopidogrel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Pon

Wt

Śr

Cz

PT

SB

Nd

Tydzień 1

Tydzień 2 (dla opakowań 14, 28, 56, 84)

Tydzień 3 (dla opakowań 28, 56, 84)

Tydzień 4 (dla opakowań 28, 56, 84)

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Clpidogrel Taw Pharma 75 mg tabletki powlekane klopidogrel

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Clopidogrel Taw Pharma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Clopidogrel Taw Pharma
3. Jak stosować lek Clopidogrel Taw Pharma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Clopidogrel Taw Pharma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Clopidogrel Taw Pharma i w jakim celu się go stosuje

Clopidogrel Taw Pharma zawiera klopidogrel i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwplatek. Płytki krwi są bardzo małymi składnikami krwi, które zlepiają się ze sobą podczas krzepnięcia krwi. Zapobiegając temu zlepianiu, leki przeciwplatekowe zmniejszają możliwość tworzenia się zakrzepów krwi (procesu, który nazywa się zakrzepicą).

Clopidogrel Taw Pharma stosowany jest u dorosłych, aby zapobiec tworzeniu się zakrzepów w stwardniałych miażdżycowo naczyniach krwionośnych (tętnicach), co może prowadzić do wystąpienia takich zdarzeń jak: udar mózgu, atak serca lub zgon.

Clopidogrel Taw Pharma został przepisany przez lekarza w celu zapobiegania zakrzepom krwi i zmniejszenia ryzyka wystąpienia takich ciężkich zdarzeń, jeżeli u pacjenta:

- występuje miażdżycowe twarżnienie tętnic (zwane także miażdżycą tętnic),
- wystąpił w przeszłości zawał serca, udar lub występuje stan nazywany chorobą tętnic obwodowych, lub
- wystąpił silny ból w klatce piersiowej znany jako "niestabilna dławica piersiowa" lub „zawał mięśnia sercowego” (zawał serca). W celu leczenia tego schorzenia lekarz może umieścić stent w zablokowanej lub zwężonej tętnicy, celem przywrócenia skutecznego przepływu krwi. Lekarz może przepisać także kwas acetylosalicylowy (substancja obecna w wielu lekach, stosowana zarówno w celu łagodzenia bólu i obniżenia gorączki, jak i w zapobieganiu krzepnięciu krwi).
- u pacjenta wystąpiły objawy udaru ustępujące w krótkim czasie (tzw. przemijający napad niedokrwienności) lub udar niedokrwienności o łagodnym nasileniu. Lekarz prowadzący może także przepisać kwas acetylosalicylowy w ciągu pierwszych 24 godzin.
- występuje nieregularne bicie serca, czyli tzw. „migotanie przedsionków” i pacjent nie może przyjmować leków nazywanych „doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi” (antagoniści witaminy K), które zapobiegają powstawaniu nowych i powiększaniu się istniejących zakrzepów krwi. Lekarz poinformuje pacjenta, że doustne leki przeciwzakrzepowe są w takich przypadkach bardziej skuteczne niż kwas acetylosalicylowy, albo jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z lekiem Clopidogrel Taw Pharma. W przypadku braku możliwości stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych i braku zagrożenia silnym krwawieniem lekarz przepisze lek Clopidogrel Taw Pharma oraz kwas acetylosalicylowy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Clopidogrel Taw Pharma

Kiedy nie stosować leku Clopidogrel Taw Pharma:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na klopidogrel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który powoduje obecnie krwawienie, taki jak wrzód trawienny lub krwawienie wewnątrz mózgu;
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby.

Jeśli pacjent uważa, że dotyczy go którykolwiek z tych problemów lub ma jakiegokolwiek inne wątpliwości, powinien skonsultować się z lekarzem zanim zastosuje Clopidogrel Taw Pharma.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli którakolwiek z sytuacji wymienionych poniżej dotyczy pacjenta, to przed zastosowaniem leku Clopidogrel Taw Pharma powinien on poinformować o tym lekarza:

- jeśli występuje ryzyko krwawienia, takie jak:
 - stan chorobowy, który powoduje ryzyko wewnętrznego krwawienia (np. wrzód żołądka),
 - zaburzenie krwi usposabiające do wewnętrznego krwawienia (krwawienie wewnątrz tkanek, narządów lub stawów),
 - ostatnio doznany ciężki uraz,
 - ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny (włącznie ze stomatologicznym),
 - planowany w następnych siedmiu dniach zabieg chirurgiczny (włącznie ze stomatologicznym),
- jeśli u pacjenta stwierdzono zakrzep w tętnicy mózgu (udar niedokrwienny), który wystąpił w ciągu ostatnich siedmiu dni,
- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek lub wątroby,
- jeśli pacjent miał w przeszłości alergię lub reakcję na którykolwiek z leków stosowanych w leczeniu tej choroby.
- jeśli u pacjenta w przeszłości wystąpił nieurazowy krwotok mózgowy.

Podczas stosowania leku Clopidogrel Taw Pharma:

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta planowany jest zabieg operacyjny (w tym stomatologiczny).
- Należy również niezwłocznie poinformować lekarza o występowaniu schorzenia (zwanego zakrzepową plamicą małopłytkową (ang. TTP - *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*), objawiającego się gorączką i podskórnymi wybroczynami krwawymi o wyglądzie czerwonych, punktowych plamek występujących z lub bez uczucia skrajnego, niewyjaśnionego zmęczenia, stanem dezorientacji, zażółceniem skóry lub oczu (żółtaczką) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- W przypadku skaleczenia lub zranienia, czas jaki upłynie zanim krwawienie ustanie, może być nieco dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega on powstawaniu zakrzepów krwi. Nie sprawia to zwykle kłopotów przy niewielkich skaleczeniach i zranieniach, np. skaleczenia w czasie golenia. Tym niemniej, w przypadku wystąpienia krwawienia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- Lekarz może zlecić przeprowadzenie badań krwi.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować tego leku u dzieci, ponieważ nie wykazuje on działania leczniczego w tej grupie pacjentów.

Clopidogrel Taw Pharma a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym także wydawanych bez recepty. Niektóre inne leki mogą wpływać na stosowanie leku Clopidogrel Taw Pharma lub odwrotnie.

W szczególności należy poinformować lekarza w przypadku, gdy pacjent stosuje:

- leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, takie jak:
 - o doustne leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi,
 - o niesteroidowe leki przeciwzapalne, zwykle stosowane w leczeniu bolesnych i (lub) zapalnych stanów mięśni i stawów,
 - o heparynę lub inne leki do wstrzykiwania stosowane do zmniejszenia krzepliwości krwi,
 - o tyklopidynę, inne leki przeciwplatekcyjne,
 - o selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (w tym fluoksetyna lub fluoksamina, ale nie tylko te leki), leki zwykle stosowane w leczeniu depresji,
 - o ryfampicyna (stosowana w leczeniu ciężkich zakażeń)
- omeprazol lub esomeprazol, leki stosowane w leczeniu rozstroju żołądka,
- flukonazol lub worykonazol, leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- efawirenz lub inne leki przeciwretrowirusowe (stosowane w leczeniu zakażenia HIV),
- karbamazepina, lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów epilepsji,
- moklobemid, lek stosowany w leczeniu depresji,
- repaglinid, lek stosowany w leczeniu cukrzycy,
- paklitaksel, lek stosowany w leczeniu raka,
- opioidy: podczas leczenia kłopidogrelem pacjent powinien poinformować lekarza przed przepisaniem jakiegokolwiek opioidu (leki stosowane w leczeniu silnego bólu),
- rozuwastatyna (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu).

Pacjenci, u których wystąpiły silne bóle w klatce piersiowej (niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca), przemijający napad niedokrwienny lub udar niedokrwienny o łagodnym nasileniu, mogą mieć przepisywany Clopidogrel Taw Pharma w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, substancją obecną w wielu lekach, stosowaną w celu łagodzenia bólu i obniżenia gorączki. Sporadyczne zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (nie więcej niż 1000 mg w ciągu 24 godzin) nie powinno zazwyczaj powodować problemu, ale długotrwałe stosowanie w innych okolicznościach powinno być omówione z lekarzem.

Lek Clopidogrel Taw Pharma z jedzeniem i pićm

Clopidogrel Taw Pharma można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że jest w ciąży, powinna poinformować o tym lekarza lub farmaceutę zanim zastosuje Clopidogrel Taw Pharma. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Clopidogrel Taw Pharma, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, ponieważ stosowanie kłopidogrelu podczas ciąży nie jest zalecane.

Nie należy stosować tego leku w czasie karmienia piersią.

Jeśli karmi się piersią lub planuje się karmienie piersią należy omówić to z lekarzem zanim zastosuje się ten lek.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jest mało prawdopodobne aby Clopidogrel Taw Pharma wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługę maszyn.

Clopidogrel Taw Pharma zawiera uwodorniony olej rycynowy

Może to powodować niestrawność lub biegunkę.

3. Jak stosować Clopidogrel Taw Pharma

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to 75 mg na dobę - jedna tabletką 75 mg leku Clopidogrel Taw Pharma, przyjmowana doustnie o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem lub bez posiłku. Dawkowanie to dotyczy także pacjentów ze stanem zwanym „migotaniem przedsionków” (nieregularny rytm serca).

Jeśli u pacjenta wystąpiły silne bóle w klatce piersiowej (niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca), lekarz może przepisać na początku leczenia dawkę 300 mg lub 600 mg leku Clopidogrel Taw Pharma (4 lub 8 tabletek po 75 mg). Potem zalecana dawka leku Clopidogrel Taw Pharma to jedna tabletką 75 mg na dobę (jak powyżej).

Jeśli u pacjenta wystąpiły objawy udaru, które ustępują w krótkim czasie (nazywane również przemijającym napadem niedokrwiennym) lub udar niedokrwienny o łagodnym nasileniu, lekarz może przepisać pojedynczą dawkę 300 mg leku Clopidogrel Taw Pharma (4 tabletki po 75 mg) na początku leczenia. Następnie zalecana dawka to jedna tabletką leku Clopidogrel Taw Pharma 75 mg na dobę, jak opisano powyżej, z kwasem acetylosalicylowym przez 3 tygodnie. Następnie lekarz może przepisać oddzielnie lek Clopidogrel Taw Pharma lub kwas acetylosalicylowy.

Lek należy przyjmować tak długo jak zaleca lekarz.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Clopidogrel Taw Pharma

Należy skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem ratunkowym z powodu wystąpienia zwiększonego ryzyka krwawienia.

Pominięcie zastosowania leku Clopidogrel Taw Pharma

Jeśli pacjent zapomni zażyć dawkę leku Clopidogrel Taw Pharma, ale przypomni sobie o tym w ciągu 12 godzin od czasu kiedy zwykle ją stosuje, powinien niezwłocznie zażyć tabletkę, a potem następną tabletkę zażyć o zwykłej porze.

Jeśli przerwa w przyjęciu leku była dłuższa niż 12 godzin, należy pominąć zapomnianą dawkę, a kolejną zażyć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Dla opakowań po 7, 14, 28, 56 i 84 tabletki w blistrach kalendarzowych istnieje możliwość sprawdzenia w jakim dniu została przyjęta ostatnia tabletką leku Clopidogrel Taw Pharma. Służy do tego kalendarz wydrukowany na blistrze.

Przerwanie stosowania leku Clopidogrel Taw Pharma

Nie należy przerywać leczenia, chyba że jest to zalecenie lekarza. Przed przerwaniem leczenia należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi:

- gorączka, objawy zakażenia lub uczucie skrajnego zmęczenia. Może to być spowodowane rzadko występującym zmniejszeniem liczby niektórych krwinek;

- objawy zaburzenia czynności wątroby, takie jak zażółcenie skóry i (lub) oczu (żółtaczką), związane lub nie z krwawieniem, które pojawia się pod skórą w postaci czerwonych punktowych plamek i (lub) stanem dezorientacji (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- obrzęk ust lub zaburzenia skóry, takie jak wysypki i świąd, pęcherze skórne. Może to być objawem reakcji alergicznej.

Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania leku Clopidogrel Taw Pharma jest krwawienie. Krwawienie może wystąpić w postaci krwawienia w żołądku lub jelitach, siniaka, krwiaka (nietypowe krwawienie lub zasinienie pod skórą), krwawienia z nosa, krwi w moczu. Donoszono także o małej liczbie przypadków krwawienia w oku, do wnętrza głowy, płuc lub stawów.

Jeśli wystąpi przedłużone krwawienie podczas stosowania leku Clopidogrel Taw Pharma

W przypadku skaleczenia lub zranienia, czas jaki upłynie zanim krwawienie ustanie, może być nieco dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega on powstawaniu zakrzepów krwi. Nie sprawia to zwykle kłopotów po niewielkich skaleczeniach i zranieniach np. skaleczenia w czasie golenia. Tym niemniej, w przypadku wystąpienia krwawienia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Inne działania niepożądane obejmują

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):
biegunka, bóle brzucha, niestrawność lub zgaga.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):
ból głowy, owrzodzenie żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, nadmiar gazów w żołądku lub jelitach, wysypki, świąd, zawroty głowy, uczucie mrowienia lub zdrętwienia.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):
zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, powiększenie piersi u mężczyzn.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób):
żółtaczką; silne bóle brzucha z lub bez bólu pleców; gorączka, trudności oddychania, czasami związane z kaszlem; uogólnione reakcje alergiczne (na przykład: ogólne uczucie ciepła z nagłym ogólnym dyskomfortem aż do omdlenia); obrzęk ust; pęcherze skórne; alergia skórna; owrzodzenie jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej); obniżenie ciśnienia krwi; stan dezorientacji; omamy; bóle stawów; bóle mięśniowe; zaburzenia smaku lub utrata smaku.

Działania niepożądane o nieznanym częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

reakcje nadwrażliwości z bólem w klatce piersiowej lub bólem brzucha, utrzymujące się objawy zmniejszonego stężenia cukru we krwi.

Ponadto lekarz może rozpoznać zmiany w wynikach badań krwi lub moczu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Clopidogrel Taw Pharma

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na blistrze po:

Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Clopidogrel Taw Pharma

Substancją czynną leku jest klopidogrel. Każda tabletkowa powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci chlorowodoru).

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon (typ A), makrogol 6000, olej rycynowy uwodorniony (patrz punkt 2 „Clopidogrel Taw Pharma zawiera uwodorniony olej rycynowy”)
- Otoczkę: poli(alkohol winylowy), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172), talk i makrogol 3000.

Jak wygląda lek Clopidogrel Taw Pharma i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane są różowe, okrągłe i obustronnie wypukłe.

Pudełka tekturowe zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych w blistrach.

Pudełka tekturowe zawierające 7, 14, 28, 56 i 84 tabletek powlekanych w blistrach kalendarzowych.

Pudełka tekturowe zawierające 30x1 i 50x1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednostkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Irlandia

Wytwórca

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Ceská republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0) 20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>