

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Viatris 75 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

*Profilaktyka wtórna powikłań zakrzepowych w miażdżycy*

Klopidogrel jest wskazany u:

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

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

Klopidogrel w skojarzeniu z ASA wskazany jest u:

- dorosłych pacjentów z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD<sup>2</sup><sup>1</sup>  $\geq 4$ ) lub niewielkiego IS (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) 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

---

<sup>1</sup> Wiek, Ciśnienie tętnicze, Objawy kliniczne, Czas trwania objawów, Cukrzyca

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

acetylosalicylowym stosuje się w profilaktyce powikłań zakrzepowych w miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

- Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Klopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

- bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): leczenie klopidogrelem należy rozpocząć od 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 stosowanie większych dawek ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się żeby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został jednoznacznie 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  $\geq 75$  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  $\geq 4$ ) lub niewielkim IS (NHSS  $\leq 3$ ) 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 klopidoogrel należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg. Równocześnie należy rozpocząć i kontynuować stosowanie kwasu acetylosalicylowego (od 75 do 100 mg na dobę) w skojarzeniu z klopidoogrelem (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 klopidoogrelem 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  $\geq 75$  lat dawkę nasycającą 600 mg należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

- Dzieci i młodzież

Klopidoogrelu 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 doustnie.

Produkt można przyjmować jednocześnie z posiłkiem lub bez posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 2 lub w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienie, takie jak wrzód trawienny lub krwotok wewnątrzczaszkowy.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### *Krwawienia i zaburzenia hematologiczne*

Podczas stosowania kłopidogrelu istnieje ryzyko wystąpienia krwawień oraz hematologicznych działań niepożądanych. Dlatego, jeśli w trakcie leczenia wystąpią objawy kliniczne sugerujące krwawienie, należy niezwłocznie wykonać oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów z ryzykiem większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych oraz u pacjentów stosujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAIDs), w tym inhibitory Cox-2, selektywne inhibitory wychwytu 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 (kłopidogrel + 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. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe nie jest tymczasowo pożądane, leczenie kłopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy-stomatologów o przyjmowaniu kłopidogrelu przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego produktu leczniczego. Kłopidogrel wydłuża czas krwawienia i należy go stosować ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

Należy poinformować pacjentów, że podczas stosowania kłopidogrelu (w monoterapii lub w skojarzeniu z ASA), tamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj i że powinni informować lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu podając miejsce krwawienia oraz jego czas trwania.

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

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

##### *Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)*

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-TTP*) po leczeniu kłopidogrelem, czasami krótkim. Charakteryzuje się ona wystąpieniem trombocytopenii i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, skojarzonej ze zmianami neurologicznymi lub z zaburzeniami czynności nerek lub też z gorączką. TTP może mieć przebieg śmiertelny i konieczne jest natychmiastowe wdrożenie leczenia, w tym plazmaferezy.

##### *Hemofilia nabyta (ang. acquired haemophilia – AH)*

Zgłaszano przypadki nabytej hemofilii po leczeniu kłopidogrelem. Jeśli potwierdzono izolowane przedłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT ang. *activated partial thromboplastin time*) z krwawieniem lub bez krwawienia, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hemofilii nabytej. Pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem hemofilii nabytej należy poddać specjalistycznej opiece lekarskiej, a leczenie kłopidogrelem należy przerwać.

### *Świeży udar niedokrwienny*

- *Rozpoczęcie leczenia*
  - U pacjentów z ostrym, niewielkim IS lub z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA należy rozpocząć podwójne leczenie przeciwplatekcyjne (klopidogrel i ASA) nie później niż 24 godziny po wystąpieniu objawów.
  - Nie ma danych dotyczących stosunku korzyści do ryzyka krótkotrwałego podwójnego leczenia przeciwplatekcyjnego 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 przeciwplatekcyjnego (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 przeciwplatekcyjnego u pacjentów, u których wskazana jest endarterektomia tętnic szyjnych lub trombektomia wewnątrznaczyniowa, a także u pacjentów u których planowane jest leczenie trombolityczne lub przeciwzakrzepowe. Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne 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 4.5, patrz także punkt 5.2).

Stosowanie produktów leczniczych, które indukują aktywność CYP2C19 może spowodować zwiększenie stężenia czynnego metabolitu klopidogrelu i 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 klopidogrelem i produktami leczniczymi będącymi substratami CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

### *Reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Substancje pomocnicze*

Clopidogrel Viatris zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

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

*Kwas acetylosalicylowy (ASA):* ASA nie modyfikował hamowania przez klopidogrel agregacji płytek indukowanej ADP, natomiast klopidogrel nasilał działanie ASA na indukowaną kolagenem agregację płytek. 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 ASA jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak, zgłaszano, że klopidogrel i ASA były podawane jednocześnie 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 powodowane przez klopidogrel. Farmakodynamiczna interakcja między klopidogrelem i heparyną jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

*Leki trombolityczne:* bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania 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 częstości 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 stosowanie klopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Jednak z powodu braku badań interakcji z innymi lekami z grupy NLPZ nie jest obecnie jasne, czy istnieje nasilone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Dlatego należy zachować ostrożność stosując jednocześnie leki z grupy NLPZ, w tym inhibitory Cox-2 i klopidogrel (patrz punkt 4.4).

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

#### *Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia*

##### *Induktory CYP2C19*

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

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

##### *Inhibitory CYP2C19*

Ponieważ klopidoogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidoogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

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

Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg o tej samej porze z klopidoogrelem lub w odstępie 12 godzin zmniejszał ekspozycję na czynny metabolit klopidoogrelu o 45% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Zmniejszenie stężenia wiązało się ze zmniejszeniem o 39% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca) działania hamującego agregację płytek krwi. Podobnych interakcji należy oczekiwać w przypadku stosowania esomeprazolu.

Dane dotyczące klinicznych konsekwencji wymienionych interakcji farmakokinetycznych (PK) lub farmakodynamicznych (PD) odnośnie występowania ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, publikowane zarówno w badaniach obserwacyjnych oraz klinicznych są niejednoznaczne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu i esomeprazolu i klopidoogrelu (patrz punkt 4.4).

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

Brak jest danych wskazujących na to, że inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak leki blokujące receptory H<sub>2</sub> lub leki zobojętniające sok żołądkowy wpływają na przeciwpłytkowe działanie klopidoogrelu.

**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, odnotowano spontaniczne zgłoszenia dotyczące pacjentów zakażonych wirusem HIV, leczonych terapią przeciwretrowirusową



(ART) wzmocnioną rytonawirem, którzy doświadczyli zdarzeń ponownego zamknięcia naczyń krwionośnego po jego udrożnieniu lub doznali zdarzeń zakrzepowych w ramach schematu leczenia dawką nasycającą kłopidogrelu. Średnie hamowanie aktywności płytek krwi może być zmniejszone przy jednoczesnym stosowaniu kłopidogrelu i rytonawiru. Z tego względu odradza się jednoczesnego stosowania kłopidogrelu u pacjentów z HIV leczonych wzmocnionymi terapiami przeciwretrowirusowymi (ART).

#### Inne produkty lecznicze

Przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z kłopidogrelem i innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi w celu zbadania potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych w przypadku jednoczesnego stosowania kłopidogrelu z atenololem, nifedypiną lub z oboma lekami - atenololem i nifedypiną. Ponadto na farmakodynamiczną czynność kłopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne stosowanie fenobarbitalu z estrogenem.

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

Dane z badania CAPRIE wskazują, że fenytoina i tolbutamid, które są metabolizowane przez cytochrom P450C9 mogą być bezpiecznie podawane jednocześnie z kłopidogrelem.

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

Oprócz informacji o specyficznych interakcjach produktów leczniczych opisanych powyżej, nie przeprowadzono badań interakcji kłopidogrelu z innymi produktami leczniczymi zwykle podawanymi pacjentom z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy. Jednak pacjenci włączani do badań klinicznych z kłopidogrelem otrzymywali wiele jednocześnie podawanych produktów leczniczych, w tym leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (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 P2Y<sub>12</sub>, jednoczesne podawanie agonistów opioidów może potencjalnie opóźnić i zmniejszać wchłanianie kłopidogrelu, prawdopodobnie z powodu spowolnionego opróżniania żołądka. Znaczenie kliniczne tych badań nie jest znane. Należy rozważyć użycie pozajelitowego leku przeciwpłytkowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, wymagających jednoczesnego podawania morfiny lub innych agonistów opioidowych.

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### *Ciąża*

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących stosowania kłopidogrelu u kobiet w okresie ciąży, nie zaleca się stosowania kłopidogrelu w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani 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 ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że klopidogrel przenika do mleka. W celu zachowania ostrożności zaleca się przerwanie karmienia piersią podczas leczenia produktem Clopidogrel Viatrix.

### *Płodność*

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach klopidogrel nie zaburzał płodności.

## **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*

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

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

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

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

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

W badaniu COMMIT ogólny odsetek dużych krwawień pozamózgowych oraz krwawień mózgowych był mały i zbliżony w obu grupach.

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

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

*Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych lub były spontanicznie zgłaszane przedstawiono w tabeli poniżej. Ich częstość jest zdefiniowana następująco: 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 ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy układów i narządów objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko, częstość nieznana*</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP – Thrombotic thrombocytopenic purpura) (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*

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko, częstość nieznana*</b>
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomo-anafilaktyczne, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)*, autoimmunologiczny zespół insulinowy, który może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, szczególnie u pacjentów z podtypem HLA DRA4 (występującym częściej w populacji japońskiej)*
Zaburzenia psychiczne				Omamy, Dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy parestezje, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego		Zaburzenia smaku, utrata smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Epistaxis			Krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie płuc

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko, częstość nieznana*</b>
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem gazów	Krwotok pozaotrzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniak	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)), obrzęk naczynioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski
Układ rozrodczy i choroby piersi			Przerost sutka u mężczyzn	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek		

\* Informacje odnoszące się do kłopidogrelu 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 następstwie podawania kłopidogrelu może prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia i wynikających z tego powikłań w postaci krwawień. W przypadku zaobserwowania krwawień należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Nie znaleziono antidotum dla farmakologicznego działania kłopidogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, działanie kłopidogrelu może odwrócić przetoczenie masy płytkowej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny,  
Kod ATC: B01AC-04.

#### *Mechanizm działania*

Kłopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit kłopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek kłopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Czynny metabolit kłopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y<sub>12</sub> i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego płytki poddane działaniu kłopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Kłopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.

Ponieważ czynny metabolit kłopidogrelu powstaje na skutek metabolizmu regulowanego przez enzymy CYP450, z których część wykazuje polimorfizm lub ich czynność może być zahamowana przez inne produkty lecznicze, nie u wszystkich pacjentów dochodzi do oczekiwanego zahamowania agregacji płytek krwi.

### *Działanie farmakodynamiczne*

Powtarzane dawki 75 mg na dobę powodują od pierwszego dnia znaczne zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek, które stopniowo narasta i osiąga stan równowagi między dniem 3. a dniem 7. W stanie równowagi, średni poziom hamowania obserwowany po dawce 75 mg na dobę wynosił między 40% a 60%. Agregacja płytek i czas krwawienia stopniowo powracają do wartości początkowych, zazwyczaj w ciągu 5 dni po zaprzestaniu leczenia.

### *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu oceniano w 7 badaniach prowadzonych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 100 000 pacjentów: w badaniu CAPRIE, porównującym kłopidogrel z ASA, i w badaniach CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT i ACTIVE-A, porównujących kłopidogrel z placebo, oba produkty lecznicze podawano w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

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

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

Kłopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem [analiza ITT (ang.)], zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej kłopidogrel i 1 020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR *Relative Risk Reduction*) 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4];  $p=0,045$ ), co oznacza – na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata – ochronę do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała 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 (osiągającą znamienność statystyczną przy  $p=0,003$ ) u pacjentów włączonych z powodu PAD (szczególnie tych, którzy również mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2) i mniejsza (nie różna znamienne od ASA) u pacjentów z udarem (RRR = 7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [ $p=0,258$ ]). U pacjentów, którzy zostali włączeni do badania jedynie na podstawie świeżego zawału mięśnia sercowego, kłopidogrel był liczbowo gorszy, ale nie statystycznie różny od ASA (RRR = -4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [ $p=0,639$ ]). Ponadto, analiza podgrup na podstawie wieku sugerowała, że korzyść ze stosowania kłopidogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza niż ta obserwowana u pacjentów  $\leq 75$  lat.

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

### *Ostry zespół wieńcowy*

Badanie CURE obejmowało 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q) i prezentujących w ciągu 24 godzin początek ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowym niedokrwieniem albo podwyższone enzymy sercowe lub troponinę I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę normy. Pacjentów randomizowano do kłopidogrelu (300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg/dobę, N=6 259) lub do placebo (N=6 303), obydwa podawane w skojarzeniu z ASA (75-325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Pacjenci byli leczeni do

jednego roku. W CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało jednoczesne leczenie antagonistami receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano u więcej niż 90% pacjentów i jednoczesne stosowanie heparyn nie wpływało znacząco na częstotliwość krwawienia, porównując kłopidogrel i placebo.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV - *Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego (ang. MI – *Myocardial Infarction*) lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie leczonej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 20% (95% CI: 10% do 28%;  $p=0,00009$ ) (względne zmniejszenie ryzyka: 17% w przypadku, gdy pacjenci byli leczeni zachowawczo, 29% w przypadku pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych (ang. PTCA – *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) z lub bez stentu i 10% u pacjentów poddanych operacji wieńcowego przeszczepu omijającego (ang. CABG - *Coronary Artery Bypass Graft*). Leczenie zapobiegało występowaniu nowych przypadków sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) z względnym zmniejszeniem ryzyka wynoszącym 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2), odpowiednio w przedziałach badania między miesiącami 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 i 9-12. Zatem powyżej 3 miesięcy leczenia korzyść obserwowana w grupie kłopidogrel + ASA nie zwiększała się dalej, podczas gdy ryzyko krwotoku utrzymywało się (patrz punkt 4.4).

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

Liczba pacjentów, u których wystąpił równoczesny pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych CV, MI, udar lub oporne na leczenie niedokrwienie) wynosiła 1 035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 1 187 (18,8%) w grupie leczonej placebo; względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 14% (95% CI: 6% do 21%,  $p=0,0005$ ). Ta korzyść była głównie spowodowana statystycznie znaczącym zmniejszeniem częstości występowania MI [287 (4,6%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 363 (5,8%) w grupie leczonej placebo]. Nie obserwowano wpływu na częstość powtórnej hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

Wyniki uzyskane w populacjach o różnych charakterystykach (np. niestabilna dławica piersiowa lub MI bez załamka Q, poziomy ryzyka od niskiego do wysokiego, cukrzyca, potrzeba wykonania rewaskularyzacji, wiek, płeć, itd.) były zgodne z wynikami pierwotnej analizy. Szczególnie, w analizie *post hoc*, którą objęto 2 172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znamienne RRR o 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo, w odniesieniu do równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu. Stwierdzono także znamienne zmniejszenie ryzyka względnego, o 23,9%, w odniesieniu do drugiego równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto, profil bezpieczeństwa terapii kłopidogrelem w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

Korzyści obserwowane po kłopidogrelem były niezależne od innych doraźnych i długotrwałych terapii układu sercowo-naczyniowego (takich jak heparyna lub drobnocząsteczkowa heparyna (ang. LMWH), antagoniści GPIIb/IIIa, produkty lecznicze obniżające stężenie lipidów, beta-adrenolityczne i inhibitory ACE). Skuteczność kłopidogrelu obserwowano niezależnie od dawki ASA (75-325 mg raz na dobę).

### 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 przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby, CLARITY, prospektywnej analizy podgrupy CLARITY (CLARITY PCI) i COMMIT.

W badaniu CLARITY uczestniczyło 3 491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, n=1 752) lub placebo (n=1 739), w skojarzeniu z ASA (150 do 325 mg jako dawka nasycająca, a następnie 75 do 162 mg na dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło łączne wystąpienie: zamknięcie tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala lub zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego przed angiografią naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów  $\geq$  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- adrenergiczne, 54,7% inhibitory ACE a 63% statyny.

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

Analiza podgrupy **CLARITY PCI** obejmowała 1863 pacjentów ze STEMI poddanych zabiegowi PCI. U pacjentów otrzymujących 300 mg dawki nasycającej (LD) kłopidogrelu (n=933) wystąpiło istotne zmniejszenie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, po zawałe mięśnia sercowego lub udarze po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (n=930) (3,6% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 6,2% w przypadku placebo, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85;  $p=0,008$ ). U pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg wystąpiło istotne zmniejszenie częstości zgonów sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru przez 30 dni po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (7,5% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 12,0% w przypadku placebo, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81;  $p=0,001$ ). Ten złożony punkt końcowy oceniany w całej populacji badania CLARITY nie był istotny statystycznie jako drugorzędowy punkt końcowy. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania większych bądź mniejszych krwawień między 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  $\geq$  60 lat (26%  $\geq$  70 lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Kłopidogrel w znaczący sposób zmniejszył 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 klopidogrelu 600 mg u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych zabiegowi PCI

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

Randomizowane badanie czynnikiem 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) klopidogrelu oraz do grupy otrzymującej wysoką dawkę (300-325 mg na dobę) lub niską dawkę (75-100 mg) ASA.

U 24 835 pacjentów z ACS włączonych do badania wykonano angiografię wieńcową oraz 17 263 zostało poddanych zabiegowi PCI. Wśród 17 263 pacjentów poddanych zabiegowi PCI, w porównaniu z dawką standardową, klopidogrel w dawce podwójnej zmniejszył 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 zmniejszył częstość występowania zakrzepicy w stencie (1,6% w porównaniu do 2,3%, HR: 0,68; 95% CI: 0,55-0,85; p=0,001). Poważne krwawienia występowały częściej przy stosowaniu podwójnej dawki niż przy stosowaniu dawki standardowej klopidogrelu (1,6% w porównaniu do 1,1%, HR=1,41, 95% CI 1,09-1,83, p=0,009). W tym badaniu klopidogrel w dawce nasycającej 600 mg wykazał stałą skuteczność u pacjentów w wieku  $\geq 75$  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 klopidogrelem w dawce nasycającej 600 mg, w porównaniu z dawką nasycającą 300 mg, w warunkach pilnej PCI z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Pacjenci otrzymywali klopidogrel w dawce nasycającej 600 mg (n=103) lub klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg (n=98) przed zabiegiem PCI, następnie przepisywano im dawkę 75 mg/dobę od pierwszego dnia po PCI do 1 roku. Pacjenci otrzymujący klopidogrel w dawce nasycającej 600 mg mieli istotnie mniej rozległy zawał w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dawkę nasycającą 300 mg. Rzadziej występowała tromboliza w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego stopnia  $< 3$  po zabiegu PCI przy stosowaniu dawki nasycającej 600 mg (5,8% w porównaniu do 16,3%, p=0,031), poprawiła się frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) przy wypisie ( $52,1 \pm 9,5\%$  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 klopidogrel w dawce nasycającej 600 mg zapewnia szybsze i silniejsze hamowanie aktywacji płytek krwi. Analiza miała na celu zbadanie wpływu dawki nasycającej 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg w 30-dniowych wynikach klinicznych u 3311 pacjentów podczas głównego badania (n=1 153; 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  $\geq 6$  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 predykcijnym 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 kłopidogrelem u pacjentów ze STEMI po zabiegu PCI

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

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie w celu oceny korzyści z długotrwałego (12-miesięcznego) leczenia kłopidogrelem po zabiegu PCI. 2116 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dawkę nasycającą kłopidogrelem 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 kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę do 28 dnia w obu grupach. Od 29 dnia do 12 miesięcy pacjenci należący do grupy otrzymującej kłopidogrel, otrzymywali kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę, a w grupie kontrolnej otrzymywali placebo. Obie grupy otrzymywały ASA przez całe badanie (81 do 325 mg/dobę). Rok po stosowaniu kłopidogrelu 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 przeciwplatekowa (DAPT) nie byłaby gorsza niż 12-miesięczna terapia DAPT po wszczepieniu stentów uwalniających lek. Badanie przeprowadzono na grupie 1443 pacjentów poddanych implantacji, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 6 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę 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 P2Y<sub>12</sub> w ostrym zespole wieńcowym

W dwóch randomizowanych badaniach sponsorowanych przez badaczy (ISS) – TOPIC i TROPICAL-ACS – na podstawie danych z tych badań klinicznych, oceniano zmianę z silniejszego inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub> na kłopidogrel w skojarzeniu z aspiryną, po ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (ang. *Acute Coronary Syndrome, ACS*).

W kluczowych badaniach klinicznych nad silniejszymi inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub>, kliniczne korzyści tikagreloru i prasugrelu są związane ze znacznym zmniejszeniem nawracających incydentów niedokrwiennych (w tym ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie, zawału mięśnia sercowego, pilnej rewaskularyzacji). Chociaż korzystne działanie związane z incydentami niedokrwiennymi było stałe przez cały pierwszy rok, większe zmniejszenie występowania nawrotu incydentu niedokrwiennego po ACS obserwowano w pierwszych dniach po rozpoczęciu leczenia. Z kolei analizy *post-hoc* wykazały statystycznie istotny wzrost ryzyka krwawienia związanego z przyjmowaniem silniejszych inhibitorów receptora P2Y<sub>12</sub>, występującego głównie w fazie podtrzymującej, po pierwszym miesiącu

stosowania po wystąpieniu ACS. Badania TOPIC i TROPICAL-ACS zostały zaprojektowane, aby zbadać, jak ograniczyć przypadki krwawienia przy zachowaniu skuteczności.

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

W randomizowanym badaniu otwartym uczestniczyli pacjenci po ostrym zespole wieńcowym wymagający przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Pacjenci przyjmujący aspirynę i silniejszy inhibitor receptora P2Y<sub>12</sub>, u których nie wystąpiły działania niepożądane w ciągu miesiąca zostali przydzieleni do przejścia na ustaloną dawkę aspiryny z kłopidogrelem (deeskalacja podwójnego leczenia przeciwplateletowego – DAPT, ang. *dual antiplatelet therapy*) lub kontynuowali dotychczasowy schemat dawkowania leków (niezmienione DAPT).

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

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

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

Randomizowane badanie otwarte obejmowało 2 610 pacjentów z obecnymi biomarkerami ostrych zespołów wieńcowych po przeprowadzonej skutecznej PCI. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 14 dni prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę (n=1309) lub do grupy otrzymującej prasugrel przez 7 dni w dawce 5 lub 10 mg na dobę, a następnie zastosowano deeskalację leczenia podając od 8 do 14 dnia kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę (n=1309) w skojarzeniu z ASA (<100 mg na dobę). W 14 dniu przeprowadzono badanie czynności płytek krwi (PFT). Pacjenci przyjmujący tylko prasugrel, kontynuowali jego przyjmowanie przez 11,5 miesiąca.

Pacjenci, u których zastosowano deeskalację terapii zostali poddani badaniu oceniającym wysoką reaktywność płytek (high platelet reactivity testing; HPR). Jeśli HPR wynosiło  $\geq 46$  jednostek, pacjentom podawano ponownie prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę przez 11,5 miesiąca; jeśli HPR wynosiło <46 jednostek pacjenci kontynuowali przyjmowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę przez 11,5 miesiąca. W związku z tym, w grupie z przeprowadzoną deeskalacją leczenia znajdowali się pacjenci przyjmujący albo prasugrel (40%) albo kłopidogrel (60%). Wszyscy pacjenci kontynuowali przyjmowanie aspiryny i byli obserwowani przez okres jednego roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (łączna częstość występowania zgonu z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru i wystąpienia krwawienia stopnia  $\geq 2$  według kryteriów BARC w okresie 12 miesięcy) został osiągnięty potwierdzając równoważność leczenia. U 95 pacjentów (7%) w grupie, w której przeprowadzono deeskalację terapii i u 118 pacjentów (9%) w grupie kontrolnej ( $p$  równoważności = 0,0004) wystąpił punkt końcowy. Przeprowadzona deeskalacja leczenia nie skutkowała zwiększonym całkowitym ryzykiem wystąpienia incydentów 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 dotyczącym

krwawienia stopnia  $\geq 2$  według kryteriów BARC (5% w grupie z deeskalacją leczenia, w porównaniu z 6% w grupie kontrolnej;  $p=0,23$ ). Skumulowana częstość występowania wszystkich przypadków krwawienia (stopnia od 1 do 5 według kryteriów BARC) wynosiła 9% (114 przypadków) w grupie z deeskalacją leczenia, w porównaniu z 11% (137 przypadków) w grupie kontrolnej ( $p=0,14$ ).

Podwójne leczenie przeciwplatetowe (ang. DAPT - Dual Antiplatelet Therapy) w ostrym, niewielkim IS lub umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA

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

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

To randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne objęło 5 170 chińskich pacjentów z ostrym TIA (wynik ABCD2  $\geq 4$ ) lub ostrym, niewielkim udarem mózgu (NIHSS  $\leq 3$ ). Pacjenci w obu grupach otrzymali ASA w fazie otwartej badania w 1. dniu (w dawce od 75 do 300 mg, według zaleceń lekarza prowadzącego). Pacjenci losowo przydzieleni do grupy kłopidogrel-ASA otrzymali dawkę nasycającą 300 mg kłopidogrelu w 1. dniu, a następnie dawkę 75 mg kłopidogrelu na dobę w dniach od 2. do 90. oraz ASA w dawce 75 mg na dobę w dniach od 2. do 21. Pacjenci losowo przypisani do grupy ASA otrzymywali kłopidogrel w wersji placebo w dniach 1 do 90 i ASA w dawce 75 mg na dobę w dniach 2 do 90.

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 kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 303 pacjentami (11,7%) w grupie ASA (wskaźnik zagrożenia [ang. HR - hazard ratio], 0,68; 95% przedział ufności [ang. CI - confidence interval], 0,57 do 0,81;  $P<0,001$ ). IS wystąpił u 204 pacjentów (7,9%) w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 295 (11,4%) w grupie ASA (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 do 0,81;  $P<0,001$ ). Udar krwotoczny wystąpił u 8 pacjentów w każdej z dwóch badanych grup (0,3% każdej z nich). Umiarkowany lub silny krwotok wystąpił u siedmiu pacjentów (0,3%) w grupie kłopidogrelu-ASA i u ośmiu (0,3%) w grupie ASA ( $P = 0,73$ ). Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzenia krwawiącego wynosiła 2,3% w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 1,6% w grupie ASA (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 do 2,10;  $P = 0,09$ ).

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

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

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 kłopidogrel i ASA w porównaniu do 160 pacjentów (6,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 do 0,95;  $P = 0,02$ ). Wtórny wynik IS wystąpił u 112 pacjentów (4,6%) otrzymujących kłopidogrel i ASA w porównaniu do 155 pacjentów (6,3%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 do 0,92;  $P = 0,01$ ).

Pierwszorzędowny wynik bezpieczeństwa w przypadku poważnego krwotoku wystąpił u 23 z 2432 pacjentów (0,9%) otrzymujących kłopidogrel i ASA oraz u 10 z 2449 pacjentów (0,4%) otrzymujących tylko ASA (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 do 4,87;  $P = 0,02$ ). Niewielki krwotok wystąpił u 40 pacjentów (1,6%) otrzymujących kłopidogrel i ASA oraz u 13 (0,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 do 5,83;  $P = 0,001$ ).

## CHANCE i POINT Analiza przebiegu w czasie

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

**Tabela 1 - Rozkład w czasie poważnych incydentów niedokrwiennych i poważnych krwotoków według przepisanej terapii 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 rekrutowali pacjentów będących kandydatami do stosowania antagonistów witaminy K (np. warfaryna). W badaniu ACTIVE-A uczestniczyli pacjenci, u których stosowanie antagonistów witaminy K nie było możliwe, albo którzy nie wyrazili zgody na ich podawanie.

W badaniu ACTIVE-W stwierdzono, że stosowanie leków przeciwzakrzepowych z grupy antagonistów witaminy K było bardziej skuteczne niż skojarzenie kłopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym.

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

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

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

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

Odsetek kobiet w grupie objętej badaniem wynosił 41,8%. Średnia wieku wynosiła 71 lat, a u 41,6% pacjentów wiek wynosił  $\geq 75$  lat. Łączny odsetek pacjentów, u których stosowano leki przeciwaritmiczne, leki beta-adrenolityczne, inhibitory ACE i statyny wynosił odpowiednio 23,0%, 52,1%, 54,6% i 25,4%.

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

### *Dzieci i młodzież*

W badaniu 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  $\mu$ M ADP), co było porównywalne z danymi uzyskanymi u dorosłych przyjmujących klopidogrel w dawce 75 mg/dobę.

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych badaniu (CLARINET) 906 dzieci (noworodków i niemowląt) z wrodzoną siniczą wadą serca, u których w ramach leczenia paliatywnego zastosowano zespolenie tętnicze systemowo-płucne, przydzielono w sposób randomizowany do grupy otrzymującej klopidogrel w dawce 0,2 mg/kg ( $n=467$ ) lub do grupy otrzymującej placebo ( $n=439$ ), jednocześnie z leczeniem podstawowym do chwili przeprowadzenia operacji drugiego stopnia. Średni czas od paliatywnej operacji wykonania zespolenia do pierwszego podania badanego produktu leczniczego wynosił 20 dni. Około 88% pacjentów otrzymywało równocześnie kwas acetylosalicylowy (w dawce od 1 do 23 mg/kg/dobę). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem pierwszorzędnego równorzędnego punktu końcowego (zgonu, zakrzepicy, zespolenia lub interwencji kardiologicznej) przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu uznanym za mające charakter zakrzepowy [89 (19,1%) w grupie klopidogrelu i 90 (20,5%) w grupie placebo] (patrz punkt 4.2). Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym w grupach zarówno klopidogrelu, jak i placebo, było krwawienie; nie stwierdzono jednak istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości krwawień. W długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa w fazie przedłużenia tego badania 26 pacjentów z zespoleniem ciągle istniejącym w chwili ukończenia jednego roku życia otrzymywało klopidogrel przez 18 miesięcy życia. W trakcie tej długotrwałej obserwacji nie stwierdzono jakichkolwiek nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Klopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W warunkach *in vitro* jak i *in vivo* metabolizm klopidogrelu odbywa się poprzez dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizując klopidogrel do nieaktywnej pochodnej - kwasu karboksylowego (stanowi 85% krążących w osoczu metabolitów), natomiast w drugim pośredniczą liczne izoenzymy cytochromu P450. Początkowo klopidogrel jest metabolizowany do metabolitu pośredniego 2-oksoklopidogrelu, który następnie ulega przekształceniu w czynny metabolit, pochodną tiolową klopidogrelu. Czynny metabolit jest tworzony głównie przez CYP2C19, przy udziale kilku innych izoenzymów, takich jak: CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Czynny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując ich agregację.

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

### Eliminacja

Po doustnej dawce klopidogrelu znakowanego  $^{14}C$  u ludzi, w przybliżeniu 50% było wydalane w moczu i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinym okresie po podaniu. Po podaniu pojedynczej dawki 75 mg klopidogrelu okres półtrwania klopidogrelu wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego metabolitu (nieczynnego) wynosił 8 godzin po pojedynczym i wielokrotnym podawaniu.

### Farmakogenetyka

CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jaki i metabolitu pośredniego – 2-oksoklopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatekowe działanie czynnego metabolitu klopidogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi, różnią się w zależności od genotypu CYP2C19.

Allel CYP2C19\*1 odpowiada prawidłowemu, natomiast allele: CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 są nieczynne. Allele CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 odpowiadają za większość przypadków słabego metabolizmu u osób rasy białej i 99% u rasy żółtej. Wśród innych alleli związane z całkowitym lub częściowo zmniejszonym metabolizmem znajdują się: CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 i \*8, jednak występują one rzadziej w całej populacji. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z wyżej wymienionych nieczynnych alleli. Opublikowane dane dotyczące częstości występowania osób ze słabym metabolizmem CYP2C19 wskazują na około 2% w rasie białej, 4% w rasie czarnej i 14% w rasie żółtej. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

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



schemat 300 mg/75 mg i podobnie do innych grup metabolizmu CYP2C19 przyjmujących schemat 300 mg/75 mg. W badaniach klinicznych działania leczenia nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

Podobne do powyższych wyniki otrzymano w wyniku meta-analizy obejmującej 6 badań i 335 pacjentów leczonych kłopidogrelem 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 hamowanie agregacji płytek (5  $\mu$ M ADP) było zmniejszone z różnicą w IPA wynoszącą, odpowiednio, 5.9% i 21.4%, w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne wyniki leczenia kłopidogrelem nie był oceniany w prospektywnych randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Przeprowadzono jednak liczne analizy retrospektywne w celu oceny tego wpływu u pacjentów leczonych kłopidogrelem, dla których znane były wyniki genotypowania: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), oraz ACTIVE-A (n=601), jak również liczne opublikowane badania kohortowe.

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

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

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Po powtarzanych dawkach 75 mg kłopidogrelu na dobę, u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min) hamowanie indukowanej przez ADP agregacji 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 ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było porównywalne do reakcji u zdrowych osób. Średni czas przedłużenia krwawienia był również podobny w obu grupach.

#### *Rasa*

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Po bardzo dużych dawkach odnotowano również u szczurów i pawianów złą żołądkową tolerancję kłopidogrelu (zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

Nie było dowodów na działanie rakotwórcze, gdy przez 78 tygodni kłopidogrel podawano 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).

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

Kłopidogrel nie wpływał na płodność u samców i samic szczurów i nie był teratogeny ani u szczurów, ani u królików. Kłopidogrel podawany szczurom w okresie laktacji powodował niewielkie opóźnienie w rozwoju potomstwa. Specjalne badania farmakokinetyczne przeprowadzone przy użyciu znakowanego radioaktywnie kłopidogrelu wykazały, że związek macierzysty lub jego metabolity są wydzielane do mleka. Nie można zatem wykluczyć skutku bezpośredniego (niewielkiej toksyczności) oraz pośredniego (pogorszenie smaku).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Rdzeń:*

- hydroksypropyloceluloza (E 463)
- mannitol (E 421)
- krospowidon (typ A)
- kwasy cytrynowy jednowodny
- makrogol 6000
- celuloza mikrokrystaliczna
- kwasy stearynowy
- talk

*Otoczka tabletki:*

- hypromeloza (E 464)
- laktoza jednowodna
- triacetyna (E 1518)
- tytanu dwutlenek (E 171)
- żelaza tlenek czerwony (E 172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

W blisterach PVC/PE/PVDC/Aluminium, przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. W blisterach z aluminium, brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z białego PVC/PE/PVDC-folii aluminiowej lub blistry z PA/Aluminium/PVC-folii aluminiowej.

Opakowania zawierające 7, 14, 28, 30, 30x1 (dawka pojedyncza), 50, 50x1 (dawka pojedyncza) 56, 84, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

Blistry z PA/Aluminium/PVC-folii aluminiowej.

Opakowania zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlandia

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/568/001-001 – Pudełka po 7 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/001-002 – Pudełka po 14 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/001-003 – Pudełka po 28 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/001-004 – Pudełka po 30 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/001-005 – Pudełka po 50 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/001-006 – Pudełka po 56 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/001-007 – Pudełka po 84 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/001-008 – Pudełka po 90 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/001-009 – Pudełka po 100 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/001-010 – Pudełka po 7 tabletek powlekanych w blisterach PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/001-011 – Pudełka po 14 tabletek powlekanych w blisterach PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/001-012 – Pudełka po 28 tabletek powlekanych w blisterach PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/001-013 – Pudełka po 30 tabletek powlekanych w blisterach PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/001-014 – Pudełka po 50 tabletek powlekanych w blisterach PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/001-015 – Pudełka po 56 tabletek powlekanych w blisterach PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/001-016 – Pudełka po 84 tabletek powlekanych w blisterach PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/001-017 – Pudełka po 90 tabletek powlekanych w blisterach PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/001-018 – Pudełka po 100 tabletek powlekanych w blisterach PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/019 – Pudełka po 30 x 1 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/020 – Pudełka po 50 x 1 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PE/PVDC/Al

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.10.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.09.2014

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

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI 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. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Grecja

Pharmathen International S.A  
Industrial Park Sapes  
Rodopi Prefecture, Block No 5  
Rodopi 69300  
Grecja

Wydrukowana ulotka informacyjna w opakowaniu 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**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o których 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 dla blistrów PVC/PE/PVDC-folii aluminiowej**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel Viatris 75 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

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

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera także laktozę. 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  
50 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
90 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych  
30 x 1 tabletki powlekana  
50 x 1 tabletki powlekana

### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **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**

EXP:

EXP = termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlandia

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/568/001-009

EU/1/09/568/019-020

**13. NUMER SERII**

Lot:

Lot = nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Clopidogrel Viartis 75 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Pudełko dla blistrów z PA/ALL/PVC-folii aluminiowej**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel Viatris 75 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

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

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera także laktozę. 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  
50 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
90 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **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**

EXP:

EXP = termin ważności

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

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlandia

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/568/010-018

**13. NUMER SERII**

Lot:

Lot = nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Clopidogrel Viartis 75 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC: {numer}  
SN: {numer}  
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel Viatris 75 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viatris Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Clopidogrel Viatris 75 mg tabletki powlekane klopidogrel

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem 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 zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej 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 lek Clopidogrel Viatris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Clopidogrel Viatris
3. Jak przyjmować lek Clopidogrel Viatris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Clopidogrel Viatris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Clopidogrel Viatris i w jakim celu się go stosuje

Clopidogrel Viatris zawiera klopidogrel i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwplatek. Płytki krwi są bardzo małymi ciałkami we 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 Viatris stosowany jest u osób dorosłych, aby zapobiec tworzeniu się w stwardniałych miażdżycowo naczyniach krwionośnych (tętnicach) zakrzepów (skrzeplin), które mogą prowadzić do wystąpienia zdarzeń związanych z miażdżycą tętnic (takich jak udar mózgu, zawał serca lub zgon).

Clopidogrel Viatris przepisuje się, żeby zapobiec zakrzepom krwi i zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych ciężkich przypadków, ponieważ:

- u pacjenta występuje miażdżycowe stwardnienie tętnic (zwane także miażdżycą tętnic) i
- u pacjenta poprzednio wystąpił zawał serca, udar mózgu lub występuje stan znany jako choroba tętnic obwodowych lub
- u pacjenta 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 prowadzący może także przepisać 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.
- u pacjenta 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 prowadzący powinien poinformować pacjenta, że doustne leki przeciwzakrzepowe są w takich przypadkach bardziej skuteczne niż kwas acetylosalicylowy, albo jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z lekiem Clopidogrel Viatris. W przypadku braku możliwości stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych i braku zagrożenia silnym krwawieniem lekarz powinien przepisać lek Clopidogrel Viatris z kwasem acetylosalicylowym.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Clopidogrel Viatris

### Kiedy nie przyjmować leku Clopidogrel Viatris:

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

Jeśli pacjent uważa, że dotyczy go którekolwiek z tych zaburzeń lub ma jakiegokolwiek inne wątpliwości, powinien skonsultować się z lekarzem prowadzącym, zanim przyjmie lek Clopidogrel Viatris.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- jeśli występuje ryzyko krwawienia, takie jak:
  - stan chorobowy, który powoduje ryzyko wewnętrznego krwawienia (np. wrzód żołądka);
  - choroba krwi, która powoduje ryzyko wewnętrznego krwawienia (krwawienie wewnątrz tkanek, narządów lub stawów ciała);
  - ostatnio doznany ciężki uraz;
  - ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny (włącznie z zabiegiem stomatologicznym);
  - planowany w ciągu następujących siedmiu dni zabieg chirurgiczny (włącznie z zabiegiem 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 uczulenie na którykolwiek z leków stosowanych w leczeniu tej choroby;
- jeśli u pacjenta w przeszłości wystąpił nieurazowy krwotok mózgowy.

Podczas stosowania leku Clopidogrel Viatris:

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta planowany jest zabieg chirurgiczny (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 wygładzie czerwonych, punktowych plamek występujących z lub bez nie dającego się wyjaśnić uczucia skrajnego zmęczenia, stanem dezorientacji, zażółceniem skóry lub oczu (żółtaczka) (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 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 prowadzącym (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- Lekarz prowadzący może zlecić przeprowadzenie badań krwi.

Clopidogrel Viatris nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży.

### Dzieci i młodzież

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

### **Inne leki i Clopidogrel Viatris**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Clopidogrel Viatris i odwrotnie.

W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki mogące zwiększać ryzyko krwawienia, takie jak:
  - o doustne leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w celu hamowania procesu krzepnięcia krwi,
  - o niesteroidowe leki przeciwzapalne, zwykle stosowane do leczenia stanów bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów,
  - o heparynę lub jakiegokolwiek inny lek podawany we wstrzyknięciach stosowany w celu zmniejszenia krzepliwości krwi,
  - o tyklopidynę lub inne leki przeciw płytkowe,
  - o selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (w tym, lecz nie tylko, fluoksetyna lub fluwoksamina), leki stosowane zwykle w leczeniu depresji,
  - o ryfampicyna (stosowana w leczeniu ciężkich zakażeń)
- omeprazol lub ezomeprazol, leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych,
- flukonazol lub worykonazol, leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- efawirenz lub inne przeciw wirusowe leki, stosowane w leczeniu zakażenia HIV (ludzki wirus niedoboru odporności),
- karbamazepinę, lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów padaczki,
- moklobemid, lek stosowany w leczeniu depresji,
- repaglinid, lek stosowany w leczeniu cukrzycy,
- paklitaksel, lek stosowany w leczeniu raka,
- opioidy: podczas leczenia klopidogrelem 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 lek Clopidogrel Viatris jednocześnie 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 prowadzącym.

### **Lek Clopidogrel Viatris z jedzeniem i pićm**

Clopidogrel Viatris można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie zaleca się stosowania tego leku w okresie ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, powinna poradzić się lekarza prowadzącego lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Clopidogrel Viatris, powinna niezwłocznie skonsultować się z lekarzem prowadzącym, ponieważ stosowanie klopidogrelu w okresie ciąży nie jest zalecane.

Nie należy stosować tego leku podczas karmienia piersią.

Jeśli pacjenta karmi piersią lub gdy planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza prowadzącego przed zastosowaniem tego leku.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Clopidogrel Viatris nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie maszyn.

### **Clopidogrel Viatris zawiera laktozę**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów (np. laktozy), pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak przyjmować lek Clopidogrel Viatris**

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

Zalecana dawka, również dla pacjentów ze schorzeniem zwanym „migotaniem przedsionków” (nieregularnym biciem serca) to jedna tabletką 75 mg leku Clopidogrel Viatris na dobę, którą należy przyjmować doustnie z posiłkiem lub bez posiłku, o tej samej porze każdego dnia.

Jeśli u pacjenta wystąpiły silne bóle w klatce piersiowej (niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca), lekarz prowadzący może przepisać od razu na rozpoczęcie leczenia 300 mg lub 600 mg leku Clopidogrel Viatris (4 lub 8 tabletek po 75 mg). Potem zalecana dawka leku Clopidogrel Viatris to jedna tabletką 75 mg na dobę, tak jak opisano 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 Viatris (4 tabletki po 75 mg) na początku leczenia. Następnie zalecana dawka to jedna tabletką leku Clopidogrel Viatris 75 mg na dobę, jak opisano powyżej, z kwasem acetylosalicylowym przez 3 tygodnie. Następnie lekarz może przepisać oddzielnie lek Clopidogrel Viatris lub kwas acetylosalicylowy.

Lek Clopidogrel Viatris należy stosować tak długo, jak zaleca go lekarz prowadzący.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Clopidogrel Viatris**

Należy skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

### **Pominięcie przyjęcia leku Clopidogrel Viatris**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku Clopidogrel Viatris i przypomni sobie o tym w ciągu 12 godzin od pory przyjmowania leku, powinien natychmiast przyjąć tabletkę, a kolejną tabletkę powinien przyjąć o zwykłej porze.

Jeśli pacjent zapomni o leku na dłużej niż 12 godzin, należy po prostu zażyć kolejną pojedynczą dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletek.

### **Przerwanie przyjmowania leku Clopidogrel Viatris**

**Nie należy przerywać leczenia, chyba że lekarz tak zaleci.** Przed przerwaniem przyjmowania leku należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek 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 prowadzącym, jeśli u pacjenta wystąpią:**

- gorączka, objawy zakażenia lub uczucie skrajnego zmęczenia. Może to być spowodowane rzadko występującym zmniejszeniem liczby niektórych krwinek.
- objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak zażółcenie skóry i (lub) oczu (żółtaczką), krwawienie podskórne w postaci czerwonych punktowych plamek, stan dezorientacji (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- obrzęk ust lub zaburzenia dotyczące skóry, takie jak wysypki i świąd, pęcherze skórne. Mogą to być objawy reakcji alergicznej.

**Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania leku Clopidogrel Viatris jest krwawienie.**

Krwawienie może wystąpić jako krwawienie w żołądku lub jelitach, siniak, krwiak (dziwne krwawienie lub zasinienie pod skórą), krwawienia z nosa, krew 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 Viatris**

W przypadku skaleczenia lub zranienia, czas do ustania krwawienia może być nieco dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega 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 prowadzącym (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

**Inne działania niepożądane to:**

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

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):  
ból głowy, wrzód żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, nadmiar gazów w żołądku lub jelitach, wysypka, świąd, zawroty głowy, uczucie ścierpięcia lub zdrętwienia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób):  
zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, powiększenie piersi u mężczyzn.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób): żółtaczką, silne bóle brzucha z lub bez bólu pleców, gorączka, trudności w oddychaniu, czasami skojarzone z kaszlem, uogólnione reakcje alergiczne (na przykład ogólne uczucie gorąca z nagłym ogólnym złym samopoczuciem aż do omdlenia), obrzęk ust, pęcherze skórne, alergia skórna, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej), obniżenie ciśnienia krwi, dezorientacja, 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 niskiego stężenia cukru we krwi.

Ponadto lekarz prowadzący może wykryć 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](#).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Clopidogrel Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym oraz na blistrze po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Patrz warunki przechowywania na pudełku tekturowym.

Jeśli Clopidogrel Viatris jest pakowany w blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium, przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Jeśli Clopidogrel Viatris jest pakowany w blistry z aluminium, brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się widoczne oznaki zepsucia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Clopidogrel Viatris

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

Inne składniki to (patrz punkt 2 „Clopidogrel Viatris zawiera laktozę”):

- Rdzeń tabletki: hydroksypropyloceluloza (E463), mannitol (E421), krospowidon (typ A), kwas cytrynowy jednowodny, celuloza mikrokryształiczna, makrogol 6000, kwas stearynowy, talk.
- Otoczka tabletki: laktoza jednowodna (cukier mleczny), hypromeloza (E464), triacetyna (E1518), żelaza tlenek czerwony (E172), tytanu dwutlenek (E171).

### Jak wygląda lek Clopidogrel Viatris i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Clopidogrel Viatris są różowe, okrągłe i obustronnie wypukłe.

Są one pakowane w:

- blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium pakowane w pudełka zawierające 7, 14, 28, 30, 30x1 (dawka pojedyncza), 50, 50x1 (dawka pojedyncza), 56, 84, 90 lub 100 tabletek powlekanych, lub
- blistry PA/Aluminium/PVC-Aluminium pakowane w pudełka zawierające 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórcy:

Podmiot odpowiedzialny:

**Viatris Limited**

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN

Irlandia

Wytwórca:  
Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Grecja

Pharmathen International S.A  
Industrial Park Sapes  
Rodopi Prefecture, Block No 5  
Rodopi 69300  
Grecja

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

**België/Belgique/Belgien**

Viatriis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

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

**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

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κόπος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenija**

Viatri d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatri Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{miesiąc RRRR}>.**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>