

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DuoPlavin 75 mg/75 mg филмирани таблетки

DuoPlavin 75 mg/100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

DuoPlavin 75 mg/75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (clopidogrel) (като хидрогенсулфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid) (АСК).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 7 mg лактоза и 3,3 mg хидрогенирано рициново масло.

DuoPlavin 75 mg/100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (clopidogrel) (като хидрогенсулфат) и 100 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid) (АСК).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 8 mg лактоза и 3,3 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

DuoPlavin 75 mg/75 mg филмирани таблетки

Жълти, елипсоидни, леко двойно изпъкнали, гравирани с «С75» от едната страна и «А75» от другата.

DuoPlavin 75 mg/100 mg филмирани таблетки

Светлорозови, елипсоидни, леко двойно изпъкнали, гравирани с «С75» от едната страна и «А100» от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

DuoPlavin е показан за вторично предпазване от атеротромботични инциденти при възрастни пациенти, които вече приемат клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (АСК). DuoPlavin е продукт с фиксирана дозова комбинация за продължаване на терапията при:

- Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), включително пациенти на които е поставен стент след перкутанна коронарна интервенция (PCI)
- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI) при пациенти, подложени на PCI (включително пациенти, на които е поставен стент) или медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична/фибринолитична терапия

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и старческа възраст

DuoPlavin 75 mg/75 mg филмирани таблетки

DuoPlavin трябва да се прилага като еднократна дневна доза от 75 mg/75 mg.

DuoPlavin 75 mg/100 mg филмирани таблетки

DuoPlavin трябва да се прилага като еднократна дневна доза от 75 mg/100 mg.

DuoPlavin комбинация с фиксирана доза се използва след започване на терапия с клопидогрел и АСК, прилагани поотделно, и замества отделните продукти клопидогрел и АСК.

- *При пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента* (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец): оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични изпитвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимална полза се наблюдава на 3-ия месец (вж. точка 5.1). Ако употребата на DuoPlavin се прекрати, пациентите могат да имат полза от продължаване на терапията с единия антитромботичен лекарствен продукт.
- *При пациенти с остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента:*
 - При медикаментозно лекувани пациенти, лечението с DuoPlavin трябва да започне възможно най-скоро след началото на симптомите и да бъде продължено поне четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК за повече от четири седмици не е била проучвана при това показание (вж. точка 5.1). Ако употребата на DuoPlavin се прекрати, пациентите могат да имат полза от продължаване на терапията с единия антитромботичен лекарствен продукт.
 - Когато се планира PCI, лечението с DuoPlavin трябва да започне възможно най-рано след началото на симптомите и да продължи до 12 месеца (вж. точка 5.1).

Ако е пропусната доза:

- В рамките на по-малко от 12 часа след определеното за прием време: пациентът трябва да вземе дозата незабавно и след това да приеме следващата доза в определеното за нея време.
- При повече от 12 часа: пациентът трябва да приеме следващата доза в обичайното време и не трябва да удвоява дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на DuoPlavin при деца и юноши под 18 годишна възраст не са установени. DuoPlavin не се препоръчва при тази популация.

Бъбречно увреждане

DuoPlavin не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3). Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Поради това DuoPlavin трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

DuoPlavin не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж. точка 4.4). Поради това DuoPlavin трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Начин на приложение

За перорално приложение

Може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Поради наличието на два компонента в лекарствения продукт, DuoPlavin е противопоказан в случай на:

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене като пептична язва или интракраниална хеморагия.

В допълнение, поради наличието на АСК, употребата му е противопоказана също при:

- Свръхчувствителност към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и синдром на астма, ринит и назални полипи. Пациенти с предшестваща мастоцитоза, при които употребата на ацетилсалицилова киселина може да предизвика тежки реакции на свръхчувствителност (включително циркулаторен шок със зачервяване на лицето, хипотония, тахикардия и повръщане).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).
- Трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения

Поради риск от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, трябва да се има предвид незабавно определяне на кръвната картина и/или други подходящи изследвания, в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Като комбинация от две антитромботични средства, DuoPlavin трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които може да са изложени на риск от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти, лекувани с други НСПВС, включително СОХ-2 инхибитори, хепарин, г्लукопротеин IIb/IIIa инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), силни индуктори на CYP2C19, тромболитици, или други лекарствени продукти, свързани с риск от кървене, като пентоксифилин (вж. точка 4.5). Поради повишения риск от кръвоизлив, тройната антиагрегантна терапия (клопидогрел + АСК + дипиридабол) за вторична профилактика на инсулт не се препоръчва при пациенти с остър некардиоемболичен исхемичен инсулт или преходна исхемична атака (вж. точка 4.5 и точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене, включително окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургична интервенция. Едновременното приложение на DuoPlavin с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да информират лекарите и зъболекарите, че приемат DuoPlavin преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемането на какъвто и да е нов лекарствен продукт. Когато се обмисля елективна хирургия, трябва да се преразгледа необходимостта от двойна антитромботична терапия и да се обмисли прилагането само на едно антитромботично средство. Ако пациентът трябва временно да спре антитромботичната терапия, DuoPlavin трябва да се прекъсне 7 дни преди хирургичната интервенция.

DuoPlavin удължава времето на кървене и трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат нарушения със склонност към кървене (специално стомашно-чревни и вътречрни).

Пациентите трябва също да бъдат уведомени, че времето за спиране на кървенето е по-продължително от обичайното при лечение с DuoPlavin, а те от своя страна трябва да информират своя лекар за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност).

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

Случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) са съобщавани много рядко след употреба на клопидогрел, понякога и след краткотрайна експозиция. Тя се характеризира с

тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена с неврологични изменения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП е потенциално фатално състояние, изискващо бързо лечение, включително плазмафереза.

Придобита хемофилия

Има съобщения за придобита хемофилия след употреба на клопидогрел. В случаи на потвърдено изолирано удължаване на активираното парциално тромбопластиново време (аРТТ) със или без кървене, трябва да се има предвид придобита хемофилия. Пациентите с потвърдена диагноза придобита хемофилия трябва да се наблюдават и лекуват от специалист и приложението на клопидогрел трябва да се преустанови.

Скорошна преходна исхемична атака или инсулт

При пациенти със скорошна преходна исхемична атака или инсулт, които са изложени на висок риск от повтарящи се исхемични събития е доказано, че комбинацията от АСК и клопидогрел повишава честотата на значителното кървене. Поради това прилагането на такава комбинация извън клиничните ситуации, в които е доказано, че е полезна, трябва да се започва с повишено внимание.

Цитохром Р 450 2С19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: При пациенти които са слаби CYP2C19 метаболитори, клопидогрел в препоръчителните дози образува по-малко от активния метаболит на клопидогрел и има по-малък ефект върху тромбоцитната функция. Съществуват тестове за идентифициране на CYP2C19 генотипа на пациента.

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично до неговия активен метаболит от CYP2C19, очаква се употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим, да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничната значимост на това взаимодействие е неясна. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP2C19 инхибитори (вж. точка 4.5 за списък на CYP2C19 инхибитори, вж. също точка 5.2).

Употребата на лекарствени продукти, които индуцират активността на CYP2C19 се очаква да доведе до повишени нива на активния метаболит на клопидогрел и може да увеличи риска от кървене. Като предпазна мярка трябва да се избягва съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP2C19 (вж. точка 4.5).

Субстрати на CYP2C8

Необходимо е повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с клопидогрел и лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8 (вж. точка 4.5).

Кръстосана реактивност между тиенопиридините

При пациентите трябва да се снесе анамнеза за свръхчувствителност към тиенопиридины (като клопидогрел, тиклопидин, прасугрел), тъй като се съобщава за кръстосана реактивност между тиенопиридините (вж. точка 4.8). Тиенопиридините могат да причинят леки до тежки алергични реакции, като обрив, ангиоедем или хематологични кръстосани реакции, като тромбоцитопения и неутропения. Пациенти, които са развили предишна алергична реакция и/или хематологична реакция към един тиенопиридин, може да имат повишен риск от развитие на същата или друга реакция към друг тиенопиридин. Препоръчва се наблюдение за признаци на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопиридины.

Повишено внимание, поради наличието на АСК

- При пациенти с анамнеза за астма или алергични заболявания, тъй като те са изложени на повишен риск от реакции на свръхчувствителност
- При пациенти с подагра, тъй като ниските дози АСК повишават концентрацията на урати.
- При деца под 18 годишна възраст има възможна връзка между АСК и синдрома на Reye. Синдромът на Reye е много рядко заболяване, което може да бъде фатално.

- Този лекарствен продукт трябва да се прилага под строго медицинско наблюдение при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (Г6ФД) поради риск от хемолиза (вж. точка 4.8).
- Алкохолът може да повиши риска от стомашно-чревно увреждане, когато се приема с АСК. Пациентите трябва да бъдат консултирани относно риска от стомашно-чревно увреждане и кървене по време на прием на клопидогрел плюс АСК с алкохол, особено ако консумацията на алкохол е хронична или тежка (вж. точка 4.5).

Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)

Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) е съобщена при пациенти, приемащи НСПВС, като АСК. Някои от тези събития са били летални или животозастрашаващи. DRESS обикновено, макар и не само, се проявява с треска, обрив, лимфаденопатия и/или оток на лицето. Други клинични прояви могат да включват хепатит, нефрит, хематологични отклонения, миокардит или миозит. Понякога симптомите на DRESS могат да наподобяват остра вирусна инфекция. Често е налице еозинофилия. Тъй като клиничната картина на това заболяване е вариабилна, може да бъдат засегнати и други органи, които не са отбелязани тук. Важно е да се отбележи, че ранните прояви на свръхчувствителност, като треска или лимфаденопатия, могат да бъдат налице, въпреки че няма очевиден обрив. Ако са налице такива признаци или симптоми, АСК трябва да бъде спряна и на пациентът трябва да се направи оценка незабавно (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни

DuoPlavin трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за пептична язва или гастроинтестинална хеморагия или леки симптоми от страна на горния дял на стомашно-чревния тракт, тъй като те може да се дължат на стомашна улцерация, която да доведе до стомашно кървене. Може да се проявят стомашно-чревни нежелани реакции, включващи стомашна болка, киселини, гадене, повръщане и кървене от стомашно-чревния тракт. Леки симптоми от страна на стомашно-чревния тракт като диспепсия, са чести и могат да се проявят по всяко време на терапията. Лекарите трябва да внимават за признаци на улцерация и кървене от стомашно-чревния тракт, дори при отсъствие на предишни стомашно-чревни симптоми. Пациентите трябва да бъдат предупредени за признаците и симптомите на стомашно-чревни нежелани реакции и какви стъпки да бъдат предприети, ако те се проявят (вж. точка 4.8).

При пациенти, които приемат едновременно никорандил и НСПВС, включително АСК и LAS съществува повишен риск от тежки усложнения, като стомашно-чревна язва, перфорация и кръвоизлив (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

DuoPlavin съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа също хидрогенирано рициново масло, което може да причини стомашно разстройство и диария.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, свързани с риск от кървене

Съществува повишен риск от кървене поради потенциалния адитивен ефект. Едновременното приложение на лекарствени продукти, свързани с риск от кървене трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

Едновременното приложение на DuoPlavin с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да се увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.4). Въпреки, че приложението

на клопидогрел 75 mg/дневно не променя фармакокинетиката на S-варфарин или Международното Нормализирано Съотношение (INR) при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременно приложение на клопидогрел с варфарин повишава риска от кървене поради независими ефекти върху хемостазата.

Глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори

DuoPlavin трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат едновременно глюकोпротеин IIb/IIIa инхибитори (вж. точка 4.4).

Хепарин

В клинично проучване при здрави индивиди клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременно приложение с хепарин няма ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация, предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между DuoPlavin и хепарин, водещо до повишен риск от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Тромболитици

Безопасността на едновременното приложение на клопидогрел, фибрин или не-фибрин специфични тромболитични средства и хепарин е оценена при пациенти с остър миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е била сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на тромболитични средства и хепарин с АСК (вж. точка 4.8). Безопасността на едновременното приложение на DuoPlavin с други тромболитични средства не е официално установена и то трябва да се предприема с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

В клинично проучване, проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултните стомашно-чревни кръвоизливи. Следователно, едновременното приложение на НСПВС, включително СОХ-2 инхибитори не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Експериментални данни предполагат, че ибупрофен може да инхибира ефекта на ниската доза аспирин върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат едновременно. Въпреки това ограничеността на тези данни и несигурността относно екстраполацията на *ex vivo* данни към клиничната ситуация означава, че не могат да бъдат направени категорични заключения за редовната употреба на ибупрофен и не би следвало да се очаква клинично значим ефект при нередовна употреба на ибупрофен (вж. точка 5.1).

Метамизол

Метамизол може да намали ефекта на АСК върху тромбоцитната агрегация при едновременно приложение. Следователно, тази комбинация трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи ниски дози АСК за кардиопротекция.

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)

Тъй като SSRIs повлияват тромбоцитната активация и повишават риска от кървене, едновременното приложение на SSRIs с клопидогрел трябва да става с повишено внимание.

Друго съпътстващо лечение с клопидогрел

Индуктори на CYP2C19

Тъй като клопидогрел се метаболизира до неговия активен метаболит частично от CYP2C19, очаква се употребата на лекарствени продукти, които индуцират активността на този ензим, да доведе до повишени нива на активния метаболит на клопидогрел.

Рифампицин силно индуцира CYP2C19, което води както до повишени нива на активния метаболит на клопидогрел, така и до инхибиране на тромбоцитите, което в частност може да

увеличи риска от кървене. Като предпазна мярка трябва да се избягва съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP2C19 (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP2C19

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19 до неговия активен метаболит, очаква се употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим, да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничната значимост на това взаимодействие е неясна. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP2C19 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

Лекарствените продукти, които са силни или умерени инхибитори на CYP2C19 включват например омепразол и езомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и ефавиренц.

Инхибитори на протонната помпа (PPI)

Омепразол 80 mg веднъж дневно, приложен по едно и също време с клопидогрел или с интервал от 12 часа между приложенията на двете лекарства, намалява експозицията на активния метаболит с 45% (натоварваща доза) и 40% (поддържаща доза). Намалението е свързано с 39% (натоварваща доза) и 21% (поддържаща доза) понижаване на инхибирането на тромбоцитната агрегация. Очаква се езомепразол да показва подобно взаимодействие с клопидогрел.

Съобщавани са противоречиви данни от клиничните заключения за това фармакокинетично (ФК)/фармакодинамично (ФД) взаимодействие от гледна точка на значими сърдечно-съдови събития и от обсервационни и от клинични проучвания. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно омепразол или езомепразол (вж. точка 4.4).

Наблюдавано е по-слабо изразено понижение на метаболитната експозиция с пантопразол или лансопразол.

Плазмените концентрации на активния метаболит са понижени с 20% (натоварваща доза) и с 14% (поддържаща доза) по време на съпътстващо лечение с пантопразол 80 mg веднъж дневно. Това е свързано с понижение на средното инхибиране на тромбоцитната агрегация с 15% и 11% съответно. Тези резултати показват, че клопидогрел може да се прилага с пантопразол.

Няма доказателства, че други лекарствени продукти, намаляващи стомашната киселинност като H2 блокерите или антиацидите повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

Антиретровирусна терапия (АРТ), комбинирана с фармакокинетичен енхансер: пациенти с HIV, лекувани с антиретровирусна терапия (АРТ), комбинирана с фармакокинетичен енхансер, са изложени на висок риск от съдови събития.

Наблюдавана е значително намалена тромбоцитна инхибиция при пациенти с HIV, лекувани с АРТ, подсилена с ритонавир или кобицистат. Въпреки че клиничното значение на тези находки е несигурно, има спонтанни съобщения за HIV-инфектирани пациенти, лекувани с АРТ, подсилена с ритонавир, които са получили повторни оклузивни събития след възстановяване на проходимостта, или са претърпели тромботични събития при натоварващата схема на лечение с клопидогрел. Средната тромбоцитна инхибиция може да бъде намалена при съпътстваща употреба на клопидогрел и ритонавир. Следователно, съпътстващата употреба на клопидогрел с подсилени АРТ терапии не се препоръчва.

Други лекарствени продукти

За изследване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични (ФК) взаимодействия на клопидогрел с други едновременно прилагани лекарствени продукти са проведени значителен брой клинични проучвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е прилаган едновременно с атенолол, нифедипин, или с атенолол и нифедипин заедно. Освен това фармакодинамичната активност на

клопидогрел не се повлиява значимо при едновременно приложение с фенобарбитал или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променя при едновременно приложение с клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид, които се метаболизират от CYP2C9 безопасно могат да се прилагат едновременно с клопидогрел.

Лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8: Показано е, че клопидогрел повишава експозицията на репаглинид при здрави доброволци. *In vitro* проучвания показват, че повишаването на експозицията на репаглинид се дължи на инхибиране на CYP2C8 от глюкуроновия метаболит на клопидогрел. Поради риска от повишаване на плазмените концентрации, едновременното приложение на клопидогрел и лекарства, които се елиминират предимно чрез CYP2C8 метаболизъм (напр. репаглинид, паклитаксел), трябва да се предприема с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Розувастатин: Установено е, че клопидогрел повишава експозицията на розувастатин при пациентите 1,4 пъти (AUC) без ефект върху C_{max} след многократно прилагане на доза 75 mg клопидогрел.

Друго съпътстващо лечение с АСК

Съобщени са взаимодействия на следните лекарствени продукти с АСК:

Урикозурици (бензбромарон, пробенецид, сулфинпиразон)

Необходимо е повишено внимание, тъй като АСК може да инхибира ефекта на урикозуричните средства чрез конкурентно елиминиране с пикочната киселина.

Метотрексат

Поради наличието на АСК, метотрексат, прилаган в дози по-високи от 20 mg/седмично трябва да бъде използван с повишено внимание с DuoPlavin, тъй като може да се инхибира бъбречния клирънс на метотрексат, което може да доведе до костно-мозъчна токсичност.

Тенофовир

Едновременното приложение на тенофовир дизопростил фумарат и НСПВС може да увеличи риска от бъбречна недостатъчност.

Валпроева киселина

Едновременното приложение на салицилати с валпроева киселина може да доведе до намалено свързване на валпроевата киселина с протеините и инхибиране на метаболизма на валпроевата киселина, в резултат на което се повишават серумните нива на общата и свободна валпроева киселина.

Ваксина срещу варицела

Препоръчва се на пациентите да не се дават салицилати за период от шест седмици след получаване на ваксина срещу варицела. Има случаи на поява на синдром на Reye след употреба на салицилати по време на инфекция с варицела (вж. точка 4.4).

Ацетазоламид

Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на салицилати с ацетазоламид, тъй като има повишен риск от метаболитна ацидоза.

Никорандил

При пациенти, които приемат едновременно никорандил и НСПВС, включително АСК и LAS съществува повишен риск от тежки усложнения, като стомашно-чревна язва, перфорация и кръвоизлив (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия с АСК

Съобщавани са също взаимодействия със следните лекарствени продукти с по-високи (противовъзпалителни) дози на АСК: инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори), фенитоин, бета блокери, диуретици и перорални хипогликемични средства.

Алкохол

Алкохолът може да повиши риска от стомашно-чревно увреждане, когато се приема с АСК. Пациентите трябва да бъдат консултирани относно риска от стомашно-чревно увреждане и кървене по време на прием на клопидогрел плюс АСК с алкохол, особено ако консумацията на алкохол е хронична или тежка (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия с клопидогрел и АСК

Повече от 30 000 пациенти са включени в клинични проучвания с клопидогрел плюс АСК на поддържащи дози по-ниски или равни на 325 mg, и получаващи редица едновременно прилагани лекарствени продукти, включително диуретици, бета блокери, АСЕ инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол-понижаващи средства, коронарни вазодилататори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства и антагонисти на GР1b/IIIa рецепторите, без данни за клинично значими нежелани взаимодействия.

Отделно от специфичната информация за взаимодействия с лекарствени продукти, описана по-горе, проучвания за взаимодействия с DuoPlavin и някои лекарствени продукти, едновременно прилагани при пациенти с атеротромботично заболяване, не са провеждани.

Както и при други перорални P2Y₁₂ инхибитори, едновременното приложение на опиоидни агонисти има потенциал да забави и намали абсорбцията на клопидогрел вероятно поради забавено изпразване на стомаха. Клиничното значение не е известно. Трябва да се обмисли употребата на парентерално антитромбоцитно средство при пациенти с остър коронарен синдром, изискващи едновременно приложение на морфин или други опиоидни агонисти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за експозиция на DuoPlavin по време на бременност. DuoPlavin не трябва да се използва по време на първите два триместъра на бременността, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с клопидогрел/АСК.

Поради наличието на АСК, DuoPlavin е противопоказан по време на третия триместър на бременността.

Клопидогрел:

Тъй като няма клинични данни за експозиция на клопидогрел по време на бременност, като предпазна мярка е за предпочитане да не се използва клопидогрел по време на бременност.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

АСК:

Ниски дози (до 100 mg/дневно):

Клиничните проучвания показват, че дози до 100 mg/дневно за ограничена акушерска употреба, която изисква специализирано наблюдение, са безопасни.

Дози от 100-500 mg/дневно:

Има недостатъчен клиничен опит относно употребата на дози, надвишаващи 100 mg/дневно до 500 mg/дневно. Поради това препоръките по-долу за дози от 500 mg/дневно и по-големи са приложими също и за този дозов диапазон.

Дози от 500 mg/дневно и по-големи:

Инхибирането на простагландиновата синтеза може да повлияе неблагоприятно бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данни от епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт и сърдечни малформации и гастросхизис след прилагане на инхибитори на простагландиновата синтеза в ранна бременност. Абсолютният риск от сърдечно-съдови малформации е повишен от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Предполага се, че рискът се увеличава с дозата и продължителността на терапията. При животни прилагането на инхибитори на простагландиновата синтеза показва репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). До 24^{та} седмица след аменореята (5^{ти} месец на бременността), ацетилсалицилова киселина не трябва да се прилага, освен ако не е крайно необходимо. Ако ацетилсалицилова киселина се прилага на жена, опитваща да зачене или преди 24^{та} седмица след аменореята (5^{ти} месец на бременността), дозата трябва да бъде колкото е възможно по-ниска, а продължителността на лечението - колкото е възможно по-кратка.

От началото на шестия месец на бременността, всички инхибитори на простагландиновата синтеза могат да изложат:

- фетуса на:
 - кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и пулмонална хипертония);
 - бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидроамнион;
- майката и новороденото, в края на бременността, на:
 - възможно удължаване времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
 - потискане на маточните контракции, водещо до закъсняване на раждането или по-продължително раждане.

Кърмене

Не е известно дали клопидогрел се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на клопидогрел в млякото. Известно е, че АСК се екскретира в ограничени количества в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с DuoPlavin.

Фертилитет

Няма данни по отношение на фертилитета при DuoPlavin. При проучвания при животни клопидогрел не е показал влияние върху фертилитета. Не е известно дали дозата на АСК в DuoPlavin повлиява фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

DuoPlavin не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на клопидогрел е оценена при повече от 42 000 пациенти, които са участвали в клинични проучвания, включващи над 30 000 пациенти, лекувани с клопидогрел плюс АСК, и над 9 000 пациенти, лекувани за 1 година или повече. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в четири големи проучвания, проучването CAPRIE (проучване, сравняващо клопидогрел самостоятелно с АСК) и проучванията CURE, CLARITY и

COMMIT (проучвания, сравняващи клопидогрел плюс АСК с АСК самостоятелно) са обсъдени по-долу. Като цяло, клопидогрел 75 mg/дневно е сходен с АСК 325 mg/дневно в CAPRIE независимо от възрастта, пола и расата. В допълнение към опита от клиничните проучвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани и спонтанно.

Кървенето е най-често съобщаваната реакция както при клиничните проучвания, така и при постмаркетинговия опит, където е съобщавана най-често през първия месец на лечението.

В CAPRIE, при пациенти, лекувани с клопидогрел или АСК, общата честота на кървене е 9,3%. Честотата на тежките случаи е сходна при клопидогрел и при АСК.

В CURE не е наблюдаван по-голям брой на случаи на значително кървене с клопидогрел плюс АСК през първите 7 дни след коронарен байпас при пациенти, които са спрели терапията повече от пет дни преди операцията. При пациенти, останали на терапия в продължение на 5 дни след коронарния байпас, честотата на случаите е била 9,6% за клопидогрел плюс АСК, и 6,3% само за АСК.

В CLARITY е наблюдавано общо увеличение на случаите на кървене в групата на клопидогрел плюс АСК спрямо групата на АСК самостоятелно. Честотата на значително кървене при групите е сходна. Това е наблюдавано и в подгрупите от пациенти, определени по характеристики на изходно ниво и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

В COMMIT, общата честота на нецеребрално значително кървене или церебрално кървене е ниска и сходна и при двете групи.

В TARDIS при пациентите със скорошен исхемичен инсулт, получаващи интензивна антиагрегантна терапия с три лекарствени продукта (АСК + клопидогрел + дипиридамо), честотата на кървене е била по-висока и кървенето е било с по-тежко в сравнение с клопидогрел самостоятелно или с комбинация ацетилсалицилова киселина и дипиридамо (коригирано общо OR 2,54; 95% CI 2,05-3,16; $p < 0,0001$).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които възникват при самостоятелно приложение на клопидогрел, при самостоятелно приложение на АСК или при клопидогрел в комбинация с АСК по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени в таблицата по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системно-органен клас, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж. точка 4.4), костно-мозъчна недостатъчност*, апластична анемия, панцитопения, бицитопения*, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, придобита

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
				хемофилия А, гранулоцитопения, анемия, хемолитична анемия при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (Г6ФД)* (вж. точка 4.4)
Сърдечни нарушения				Синдром на Kounis (вазоспастична алергична ангина / алергичен миокарден инфаркт) във връзка с реакция на свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина* или клопидогрел**
Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок*, серумна болест, анафилактични реакции, кръстосано реактивна лекарствена свръхчувствителност между тиенопиридините (като тиклопидин, прасугрел) (вж. точка 4.4)**, инсулин автоимунен синдром, който може да доведе до тежка хипогликемия, особено при пациенти с HLA DRA4 подтип (почест при японската популация)**, влошаване на алергични симптоми на хранителна алергия*
Нарушения на метаболизма и храненето				Хипогликемия*, подагра* (вж. точка 4.4)
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случаи с		Нарушения във вкусовите възприятия, агеузия

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
		фатален изход, особено в старческа възраст), главоболие, парестезия, замаяност		
Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	Загуба на слуха* или тинитус*
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кръвене от оперативна рана, васкулит (включително пурпура на Henoch-Schönlein*), хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазм, интерстициален пневмонит, некардиогенен белодробен оток при хронична употреба и във връзка с реакция на свръхчувствителност, причинена от ацетилсалицилова киселина*, еозинофилна пневмония

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеална хеморагия	Стомашно-чревна и ретроперитонеална хеморагия с фатален изход, панкреатит. Нарушения на горните отдели на стомашно-чревния тракт (езофагит, язви на хранопровода, перфорация, ерозивен гастрит, ерозивен дуоденит); гастродуоденална язва/перфорация)*; нарушения на долните отдели на стомашно-чревния тракт (язви на тънкото [йеюnum и илеум] и дебелото [колон и ректум] черво, колит и чревна перфорация)*; симптоми от страна на горния дял на гастроинтестиналния тракт* като гастралгия (вж. точка 4.4); тези, свързани с АСК стомашно-чревни реакции, могат или не могат да бъдат свързани с кръвоизлив и може да се появят при всяка доза ацетилсалицилова киселина и при пациенти със или без предупредителни симптоми или предишна анамнеза за сериозни стомашно-чревни събития*. Колит (включително улцерозен или лимфоцитен колит), стоматит, остър панкреатит във връзка с реакция на свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина*

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, чернодробно увреждане, главно хепатоцелуларно*, хепатит, повишаване на чернодробните ензими*, отклонения в чернодробните функционални тестове, хроничен хепатит*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), ангиоедем, лекарствено индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4)*, еритематозен или ексфолиативен обрив, уртикария, екзема, лихен планус, фиксиран обрив*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Гинекомастия	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Бъбречна недостатъчност*, остро бъбречно увреждане (особено при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане, сърдечна декомпенсация, нефритен синдром или съпътстващо

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
				лечение с диуретици)*, гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Висока температура, оток*
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

* Данни, съобщени в публикуваната информация за АСК с неизвестна честота.

** Данни, свързани с клопидогрел с неизвестна честота

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Клопидогрел

Предозирането в резултат на прилагане на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения от кървенето. Ако възникне кървене, трябва да се има предвид подходяща терапия.

Не е открит антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, трансфузията на тромбоцитна маса може да противодейства на ефектите на клопидогрел.

АСК

Следните симптоми са свързани с умерена интоксикация: замаяност, главоболие, тинитус, обърканост и стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане и стомашна болка).

При тежка интоксикация, настъпват сериозни нарушения в алкално-киселинното равновесие. Първоначалната хипервентилация води до респираторна алкалоза. В следствие настъпва респираторна ацидоза като резултат от подтискащия ефект върху респираторния център. Възниква също и метаболитна ацидоза поради наличието на салицилати. При положение, че при деца, кърмачета и прохождащи интоксикацията често се забелязва едва в късен етап, обикновено при тях вече е настъпил етапа на ацидоза.

Могат да възникнат също следните симптоми: хипертермия и изпотяване, водещи до дехидратация, безпокойство, конвулсии, халюцинации и хипогликемия. Потискането на нервната система може да доведе до кома, сърдечно-съдов колапс и респираторен арест. Леталната доза на ацетилсалицилова киселина е 25-30 g. Плазмени концентрации на салицилати над 300 mg/l (1,67 mmol/l) предполагат интоксикация.

Предозирането с комбинация АСК/клопидогрел във фиксирана доза може да е свързано със засилено кървене и последващи усложнения от кървенето, дължащи се на фармакологичното действие на клопидогрел и АСК.

Може да настъпи некардиогенен белодробен оток при остро или хронично предозиране на ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.8).

Необходимо е приемане в болница, ако е била погълната токсична доза. При умерена интоксикация, може да се направи опит за предизвикване на повръщане; ако е неуспешен, показан е стомашен лаваж. Прилагат се активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Показано е алкализиране на урината (250 mmol натриев бикарбонат за 3 часа) като се наблюдава рН на урината. Предпочитано лечение за тежка интоксикация е хемодиализа. Другите признаци на интоксикация се третират симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC30.

Механизъм на действие

Клопидогрел е предлекарство, един от чийто метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да се метаболизира от CYP450 ензимите до получаване на активния метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитния му P2Y₁₂ рецептор и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, експонираните тромбоцити остават засегнати до края на своя живот (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти, освен АДФ, също се инхибира чрез блокиране на увеличената тромбоцитната активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит се образува чрез CYP450 ензимите, някои от които са полиморфни или са обект на инхибиране от други лекарствени продукти, не всички пациенти ще имат достатъчно инхибиране на тромбоцитната агрегация.

Фармакодинамични ефекти

Многократното прилагане на клопидогрел 75 mg дневно води до значително инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига стационарно състояние между 3 и 7 ден. При стационарно състояние средното ниво на инхибиране, наблюдавано при 75 mg дневно е между 40% и 60%. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се връщат към изходните стойности, обикновено 5 дни след прекъсване на лечението.

Ацетилсалициловата киселина инхибира тромбоцитната агрегация чрез необратимо инхибиране на простагландин циклооксигеназата и това инхибира образуването на тромбосан А₂, индуктор на тромбоцитната агрегация и вазоконстрикцията. Този ефект трае колкото живота на тромбоцитите.

Експериментални данни предполагат, че ибупрофен може да инхибира ефекта на ниската доза аспирин върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат едновременно. В едно проучване, когато еднократна доза ибупрофен 400 mg се взема в рамките на 8 часа преди или до 30 минути след прилагане на аспирин с незабавно освобождаване (81 mg), се наблюдава намален ефект на АСК върху образуването на тромбосан или тромбоцитната агрегация. Въпреки това ограничеността на тези данни и несигурността относно екстраполацията на *ex vivo* данни към

клиничната ситуация означава, че не могат да бъдат направени категорични заключения за редовната употреба на ибупрофен, и не би следвало да се очаква клинично значим ефект при нередовна употреба на ибупрофен.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел плюс АСК е била оценена в три двойно-слепи проучвания, в които са включени над 61 900 пациенти: проучванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел плюс АСК спрямо АСК самостоятелно, и двата вида лечение са давани в комбинация с друга стандартна терапия.

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец) и наличието в първите 24 часа от началото на последния епизод на гръдна болка или симптоми в резултат на исхемия. Пациентите трябва да имат ЕКГ промени, съответстващи на новопоявила се исхемия или повишени сърдечни ензими или тропонин I или T, в стойности поне два пъти по-високи от горна граница на нормата. Пациентите са рандомизирани на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, N = 6 259) плюс АСК (75-325 mg веднъж дневно) или АСК самостоятелно (N=6 303), (75-325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6%) пациенти са получавали едновременно и GPII/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин е прилаган при повече от 90% от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел плюс АСК и АСК самостоятелно не е била значимо повлияна от едновременната терапия с хепарин.

Броят на пациентите, при които се стига до първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (MI) или инсулт] са 582 (9,3%) в групата на клопидогрел плюс АСК и 719 (11,4%) в групата на АСК, намаляване на относителния риск с 20% (RRR) (95% CI: 10-28%; $p = 0,00009$) в групата на клопидогрел плюс АСК [17% намаляване на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29% при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) със или без стент и 10% при направен коронарно артериален байпас (CABG)]. Нови сърдечно-съдови инциденти (първична крайна точка) са предотвратени, с намаляване на относителния риск с 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) и 14% (CI: -31,6, 44,2), съответно през 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на проучването. След третия месец на лечение, ползата наблюдавана в групата на клопидогрел плюс АСК не нараства повече, но риска от хеморагия остава (вж. точка 4.4)

Употребата на клопидогрел при проучването CURE е свързана с намаляване на необходимостта от тромболитична терапия (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) и GPIIb/IIIa инхибитори (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Броят на пациентите, при които се стига до ко-първичната крайна точка (CV смърт, MI, инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5%) в групата на клопидогрел плюс АСК и 1 187 (18,8%) в групата на АСК, намаляване на относителния риск с 14% (95% CI 6%-21%, $p=0,0005$) в групата на клопидогрел плюс АСК. Тази полза се дължи предимно на статистически значимото понижаване на честотата на миокардния инфаркт [287 (4,6%) при групата на клопидогрел плюс АСК и 363 (5,8%) при групата на АСК]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализацията при нестабилна стенокардия.

Резултатите, получени при популациите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или MI без Q зъбец, ниска до висока степен на риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и т.н) са сходни с резултатите от първичните анализи. По-специално, в *post-hoc* анализ при 2 172 пациенти (17% от цялата CURE популация) на които им е поставен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел сравнен с плацебо, демонстрира значимо RRR от 26,2% в полза на клопидогрел за ко-първичната крайна точка (CV смърт, MI, инсулт) и също значимо RRR от 23,9% за втората ко-първична крайна точка (CV смърт, MI, инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профилът на безопасност на клопидогрел при тази подгрупа пациенти не предизвиква никакво особено безпокойство.

Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

При пациенти с остър МІ с елевация на ST-сегмента, ефикасността и безопасността на клопидогрел е била оценена в 2 рандомизирани, плацебоконтролирани, двойно-слепи проучвания, CLARITY, проспективен подгрупов анализ на CLARITY (CLARITY PCI), и COMMIT.

Проучването CLARITY включва 3 491 пациенти с начало на МІ с ST елевация в рамките на последните 12 часа и запланувано тромболитично лечение. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, n=1 752) плюс АСК или АСК самостоятелно (n=1 739), (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитично средство, и когато е било подходящо хепарин. Пациентите са проследени за 30 дни. Първичната крайна точка е комбинирана поява на запушена артерия, свързана с инфаркта на ангиограмата преди изписването, или смърт, или повторен МІ преди коронарната ангиография. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна точка е смърт или повторен миокарден инфаркт до Ден 8 или до изписването. Популацията пациенти е включвала 19,7% жени и 29,2% пациенти ≥ 65 години. Общо 99,7% от пациентите са получили фибринолитици (фибрин специфични: 68,7%, не-фибрин специфични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% АСЕ инхибитори и 63% статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел плюс АСК и 21,7% в групата на терапия с АСК самостоятелно са достигнали до първичната крайна точка, което представлява абсолютно намаление от 6,7% и 36% относително намаление в полза на клопидогрел (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), главно свързано с намаление на случаите на запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице и във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитично лечение или хепарин.

Подгруповият анализ на CLARITY PCI включва 1 863 пациенти със STEMI, подложени на PCI. Пациентите, получаващи 300 mg натоварваща доза (LD) клопидогрел (n=933), са имали значително намаление на честотата на сърдечносъдова смърт, МІ или инсулт след PCI в сравнение с тези, получаващи плацебо (n=930) (3,6% при предварително лечение с клопидогрел спрямо 6,2% с плацебо, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; $p=0,008$). Пациентите, получаващи 300 mg LD клопидогрел, са имали значително намаление на честотата на сърдечносъдова смърт, МІ или инсулт до 30 дни след PCI в сравнение с тези, получаващи плацебо (7,5% при предварително лечение с клопидогрел спрямо 12,0% с плацебо, OR: 0,59; 95 % CI: 0,43-0,81; $p=0,001$). Въпреки това, когато се оценява в общата популация на проучването CLARITY, тази съставна крайна точка не е статистически значима като вторична крайна точка. Не се наблюдава значима разлика в честотата на голямо или малко кървене между двете лечения (2,0% при предварително лечение с клопидогрел спрямо 1,9% с плацебо, $p>0,99$). Резултатите от този анализ подкрепят ранното използване на натоварваща доза клопидогрел при STEMI и стратегията за рутинно предварително лечение с клопидогрел при пациенти, подложени на PCI.

Проучването с 2x2 факториален дизайн, COMMIT, включва 45 852 пациенти с начало на симптоми, бъдещи съмнение за МІ, подкрепени с патологични отклонения в ЕКГ, (напр. ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок) в рамките на последните 24 часа. Пациентите са получили клопидогрел (75 mg/ден, n=22 961) плюс АСК (162 mg/ден), или АСК самостоятелно (162 mg/дневно) (n=22 891), за 28 дни или до изписване от болницата. Ко-първичните крайни точки са смърт по всякаква причина и първа поява на реинфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включвала 27,8% жени, 58,4% пациенти ≥ 60 години (26% ≥ 70 години) и 54,5% пациенти, които са получили фибринолитици.

Клопидогрел плюс АСК значимо намалява относителния риск от смърт по всякаква причина със 7% ($p = 0,029$), и относителния риск на комбинацията от реинфаркт, инсулт или смърт с 9% ($p = 0,002$), което представлява абсолютно намаление съответно от 0,5% и 0,9%. Тази полза е

налице независимо от възраст, пол, със или без фибринолитици, и е наблюдавана още в първите 24 часа.

Дългосрочно (12 месеца) лечение с клопидогрел плюс АСК при пациенти със STEMI след PCI

CREDO (Клопидогрел за намаляване на нежеланите събития по време на наблюдение – *Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Това рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е проведено в Съединените щати и Канада, за да се оцени ползата от дългосрочно (12 месеца) лечение с клопидогрел след PCI. 2 116 пациенти са рандомизирани да получават LD 300 mg клопидогрел (n=1 053) или плацебо (n=1 063) 3 до 24 часа преди PCI. Всички пациенти са получавали и 325 mg аспирин. След интервенцията всички пациенти са получавали клопидогрел 75 mg/ден до ден 28 и в двете групи. От Ден 29 до 12 месеца пациентите в групата с клопидогрел са получавали 75 mg/ден клопидогрел, а в контролната група са получавали плацебо. И двете групи са получавали АСК по време на проучването (81 до 325 mg/ден). След 1 година е наблюдавано значително намаляване на комбинирания риск от смърт, инфаркт на миокарда или инсулт с клопидогрел (26,9% относително намаление, 95% CI: 3,9%-44,4%; p=0,02; абсолютно намаление 3%) в сравнение с плацебо. Не е наблюдавано значително увеличение на честотата на голямо кървене (8,8% с клопидогрел спрямо 6,7% с плацебо, p=0,07) или малко кървене (5,3% с клопидогрел спрямо 5,6% с плацебо, p=0,84) на 1 година. Основното заключение на това проучване е, че продължаването на клопидогрел и АСК за поне 1 година води до статистически и клинично значимо намаляване на големите тромботични събития.

EXCELLENT (Ефикасност на Xience/Promus спрямо Cypher за намаляване на късната загуба след стентирание – *Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Това проспективно, отворено, рандомизирано проучване е проведено в Корея, за да се оцени дали 6-месечната двойна антиагрегатна терапия (dual antiplatelet therapy, DAPT) е неинфериорна (не по-малко ефективна) от 12-месечната DAPT след имплантиране на стентове, отделящи лекарство. Проучването включва 1 443 пациенти, подложени на имплантация, които са рандомизирани да получават 6-месечен DAPT (АСК 100-200 mg/ден плюс клопидогрел 75 mg/ден за 6 месеца и след това само АСК до 12 месеца) или 12-месечен DAPT (АСК 100 – 200 mg/ден плюс клопидогрел 75 mg/ден за 12 месеца). Не е наблюдавана значителна разлика в честотата на недостатъчност на таргетен съд (съвкупност от сърдечна смърт, МІ или реваскуларизация на таргетен съд), която е първична крайна точка между групите на 6-месечна и 12-месечна DAPT (HR: 1,14; 95% CI: 0,70 1,86; p=0,60). Също така проучването не показва значителна разлика в крайната точка за безопасност (съвкупност от смърт, инфаркт на миокарда, инсулт, тромбоза на стент или голямо кървене по TIMI) между групите на 6-месечна и 12-месечна DAPT (HR: 1,15; 95% CI: 0,64-2,06 p=0,64). Основното заключение на това проучване е, че 6-месечната DAPT е не по-малко ефективна от 12-месечната DAPT по отношение на риска от недостатъчност на таргетен съд.

Деескалация на P2Y₁₂ рецепторни инхибитори при остър коронарен синдром (ACS)

Преминаването от по-мошен P2Y₁₂ рецепторен инхибитор към клопидогрел в комбинация с аспирин след остра фаза при ACS е оценено в две рандомизирани, спонсирани от изследователя проучвания (investigator-sponsored studies, ISS) – TOPIC и TROPICAL- ACS с данни за клиничен резултат.

Клиничната полза, която показват по-мошните P2Y₁₂ рецепторни инхибитори, тикагрелор и празугрел в техните основни проучвания, е свързана със значимо намаляване на рецидивиращите исхемични събития (включително остра и подостра тромбоза на стента – ST, миокарден инфаркт – МІ и спешна реваскуларизация). Въпреки, че исхемичната полза е последователна през първата година, по-голямо намаление на исхемичните рецидиви след ACS е наблюдавано през първите дни след започване на лечението. Обратно, последващите (*post-hoc*) анализи показват статистически значимо увеличение на риска от кървене при по-мошните P2Y₁₂ рецепторни инхибитори, което се появява предимно по време на поддържащата фаза,

след първия месец след ACS. TOPIC и TROPICAL-ACS са предназначени да изследват как да се намалят събитията на кървене, като се запази ефикасността.

TOPIC (Време на тромбоцитна инхибция след остър коронарен синдром – *Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Това рандомизирано, открито изпитване включва пациенти с ACS, които се нуждаят от PCI. Пациентите на аспирин и по-мощен P2Y₁₂ блокатор и без нежелано събитие в рамките на един месец, са били разпределени да преминат на фиксирани дози аспирин плюс клопидогрел (деескалирана двойна антитромбоцитна терапия – de-escalated dual antiplatelet therapy, DAPT) или да продължат своята лекарствена схема (непроменена DAPT).

Анализирани са общо, 645 от 646 пациенти с STEMI или NSTEMI, или нестабилна стенокардия (деескалирана DAPT (n=322); непроменена DAPT (n=323)). Проследяване на първата година е извършено при 316 пациенти (98,1%) в групата на деескалирана DAPT и 318 пациенти (98,5%) в групата на непроменена DAPT. Медианата на проследяване за двете групи е 359 дни. Характеристиките на изследваната кохорта са сходни в двете групи.

Първичният резултат, съставна точка от сърдечносъдова смърт, инсулт, спешна реваскуларизация и кървене по BARC (академичен изследователски консорциум по кървене – Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 на 1-вата година след ACS, е настъпил при 43 пациенти (13,4%) в групата на деескалирана DAPT и 85 пациенти (26,3%) в групата на непроменена DAPT ($p < 0,01$). Тази статистически значима разлика се дължи основно на по-малко събития на кървене, без да се наблюдава разлика при крайните точки за исхемия ($p = 0,36$), докато кървене по BARC ≥ 2 се наблюдава по-рядко в групата на деескалирана DAPT (4,0%), спрямо 14,9% в групата на непроменена DAPT ($p < 0,01$). Събития на кървене, определени като всички степени по BARC се наблюдават при 30 пациенти (9,3%) в групата на деескалирана DAPT и 76 пациенти (23,5%) в групата на непроменена DAPT ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (Изследване на отговора към тромбоцитна инхибция при хронична антитромбоцитна терапия за остър коронарен синдром – *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Това рандомизирано, открито изпитване включва 2 610 положителни за биомаркер пациенти с ACS след успешна PCI. Пациентите са рандомизирани да получават празугрел 5 или 10 mg/ден (Дни 0-14) (n=1306), или празугрел 5 или 10 mg/ден (Дни 0-7), след което са деескалирани на клопидогрел 75 mg/ден (Дни 8-14) (n=1304), в комбинация с АСК (< 100 mg/ден). На 14-ия ден е проведено изследване на тромбоцитната функция (platelet function testing, PFT). Пациентите, лекувани само с празугрел са продължили на празугрел в продължение на 11,5 месеца.

Деескалираните пациенти са били подложени на високочувствителен тест на тромбоцитна реактивност (high platelet reactivity, HPR). Ако HPR е ≥ 46 единици, пациентите са били ескалирани обратно на празугрел 5 или 10 mg/ден за 11,5 месеца; ако HPR е < 46 единици, пациентите са продължили на клопидогрел 75 mg/ден за 11,5 месеца. Следователно водещата група на деескалация включва пациенти на празугрел (40%) или клопидогрел (60%). Всички пациенти са продължили на аспирин и са проследени в продължение на една година.

Първичната крайна точка (комбинирана честота на сърдечносъдова смърт, MI, инсулт и кървене по BARC ≥ 2 степен на 12 месеца) е изпълнена, което показва не по-малка ефикасност. Деветдесет и пет пациенти (7%) във водещата група на деескалация и 118 пациенти (9%) в контролната група (p на неинфериорност = 0,0004) са имали събитие. Водещата група на деескалация не е довела до повишен комбиниран риск от исхемични събития (2,5% в групата на деескалация спрямо 3,2% в контролната група; p на неинфериорност = 0,0115), нито на основната вторична крайна точка кървене по BARC ≥ 2 степен ((5%) в групата на деескалация спрямо 6% в контролната група ($p = 0,23$)). Кумулативната честота на събития на кървене от всички степени (клас по BARC 1 до 5) е 9% (114 събития) във водещата група на деескалация, спрямо 11% (137 събития) в контролната група ($p = 0,14$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с DuoPlavin във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на коронарна атеросклероза (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Клопидогрел:

Абсорбция

След еднократно и многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. Средните максимални плазмени нива на непроменения клопидогрел (приблизително 2,2-2,5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) настъпват приблизително 45 минути след прием. Абсорбцията е най-малко 50% въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение

Клопидогрел и основният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (съответно 98% и 94%). *In vitro*, свързването не зависи от степента на насищане в широк диапазон на концентрацията.

Биотрансформация

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *In vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: един, осъществяван от естерази и водещ до хидролиза и получаване на неактивни деривати на карбоксиловата киселина (85% от циркулиращите метаболити), и друг, осъществяван от множество цитохроми P450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващият метаболизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. Активният метаболит се образува предимно от CYP2C19 с участието на няколко други CYP ензими, включително CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо към тромбоцитните рецептори, което инхибира тромбоцитната агрегация.

C_{max} на активния метаболит е два пъти по-висока след еднократна натоварваща доза от 300 mg клопидогрел, отколкото след прилагане на поддържаща доза от 75 mg за четири дни. C_{max} се достига приблизително 30 до 60 минути след прилагане.

Елиминиране

След перорално приложение на маркиран с C¹⁴ клопидогрел при хора приблизително 50% се екскретира в урината и около 46% чрез фекалиите за 120 часов интервал след приема. След еднократна перорална доза от 75 mg, клопидогрел има полуживот от приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно и многократно прилагане.

Фармакогенетика

CYP2C19 участва в образуването както на активния метаболит, така и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромботичните ефекти на активния метаболит на клопидогрел, измерени чрез *ex-vivo* анализ на тромбоцитната агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа.

CYP2C19*1 алелът съответства на цялостен функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите съответстват на нефункционален метаболизъм. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са отговорни за по-голямата част от намалената функция при слабите метаболизатори от бялата (85%) и азиатската (99%) раса. Други алели, свързани с липсващ или намален метаболизъм, са по-малко чести и включват CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациент със статус на

слаб метаболит, ще притежава два алела, отговорни за загуба на функция, както е определено по-горе. Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболитизиращи генотипове са приблизително 2% за бялата раса, 4% за черната раса и 14% за китайците. Съществуват тестове за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано проучване при 40 здрави доброволци, по 10 във всяка от четирите CYP2C19 метаболитизиращи групи (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболитизатори) оценява фармакокинетиката и антиагрегантните отговори при доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно и 600 mg, последвана от 150 mg/дневно, всяка за общо 5 дни (стационарно състояние). Не са наблюдавани съществени разлики в експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между крайно бързите, екстензивните и междинните метаболитизатори. При слабите метаболитизатори, експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71% в сравнение с екстензивните метаболитизатори. След схема на прилагане 300 mg/75 mg, антиагрегантните отговори са понижени при слабите метаболитизатори със средно IPA (5 μ M ADP) от 24% (24 час) и 37% (ден 5) в сравнение с IPA от 39% (24 час) и 58% (ден 5) при екстензивните метаболитизатори и 37% (24 час) и 60% (ден 5) при междинните метаболитизатори. Когато слабите метаболитизатори приемат по схема 600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е по-голяма, отколкото при схемата 300 mg/75 mg. В допълнение, IPA е 32% (24 час) и 61% (ден 5), стойности, по-големи отколкото при слабите метаболитизатори, получаващи по схема 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболитизиращи групи, получаващи по схема 300 mg/75 mg. Подходяща схема на прилагане при тази популация пациенти все още не е определена в изпитвания за клинични резултати.

В съответствие с горните резултати, при мета-анализ, включващ 6 проучвания върху 335 пациенти, лекувани с клопидогрел в стационарно състояние, е показано, че експозицията на активния метаболит е понижена с 28% за междинните метаболитизатори и 72% за слабите метаболитизатори, докато инхибирането на тромбоцитната агрегация (5 μ M ADP) е понижено с разлики в IPA от 5,9% и 21,4% съответно, в сравнение с екстензивните метаболитизатори.

Влиянието на CYP2C19 генотипа върху клиничния изход при пациенти, лекувани с клопидогрел, не е оценявано в проспективни, рандомизирани, контролирани изпитвания. Съществуват обаче редица ретроспективни анализи за оценка на този ефект при пациенти, лекувани с клопидогрел, за които има резултати за генотипа: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), и ACTIVE-A (n=601), както и известен брой публикувани кохортни проучвания.

В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (Collet, Sibbing, Giusti) комбинираната група пациенти с междинен или слаб метаболитизиращ статус са имали по-висока честота на сърдечно-съдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стента, в сравнение с екстензивните метаболитизатори.

В CHARISMA и едно кохортно проучване (Simon) повишена честота на инциденти е наблюдавана само при слабите метаболитизатори в сравнение с екстензивните метаболитизатори.

В CURE, CLARITY, ACTIVE-A и едно от кохортните проучвания (Trenk) не е наблюдавана повишена честота на инцидентите въз основа на статуса на метаболитизатора.

Нито един от тези анализи не е с достатъчен брой пациенти, за да открие разлики в изхода при слабите метаболитизатори.

Специални популации

Фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел не е известна при тези специални популации.

Бъбречно нарушение

След многократно прилагане на дози от 75 mg клопидогрел дневно при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 5 и 15 ml/min), инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%), отколкото наблюдаваното при здрави индивиди, въпреки това, удължаването на времето на кървене е сходно с това, наблюдавано при здрави индивиди, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, при всички пациенти, клиничната поносимост е била добра.

Чернодробно нарушение

След многократно прилагане на доза от 75 mg клопидогрел дневно в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодробно нарушение, инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е сходно с това, наблюдавано при здрави индивиди. Удължаването на средното време на кървене също е сходно в двете групи.

Раса

Преобладаването на алелите на CYP2C19, определящи междинен и слаб CYP2C19 метаболизъм се различават в зависимост от расата/етноса (вж. Фармакогенетика). Налични са ограничени данни от литературата за азиатските популации за оценяване на клиничната значимост на това CYP генотипизиране по отношение на изхода от клиничните инциденти.

Ацетилсалицилова киселина (АСК):

Абсорбция

След абсорбция, АСК от DuoPlavin се хидролизира до салицилова киселина с пикови плазмени нива на салицилова киселина, достигнати в рамките на 1 час след прилагане, така че плазмените нива на АСК са практически неопределими 1,5-3 часа след прилагане.

Разпределение

АСК се свързва слабо с плазмените протеини и привидният и обем на разпределение е нисък (10 l). Нейният метаболит, салицилова киселина, се свързва във висока степен с плазмените протеини, но нейното свързване зависи от концентрацията (нелинейно). При ниски концентрации (<100 микрограма/ml), приблизително 90% от салициловата киселина се свързва с албумина. Салициловата киселина се разпределя широко във всички тъкани и телесни течности, включително централната нервна система, кърмата и феталните тъкани.

Биотрансформация и елиминиране

АСК в DuoPlavin се хидролизира бързо в плазмата до салицилова киселина, с полуживот от 0,3 до 0,4 часа за дозите АСК от 75 до 100 mg. Салициловата киселина се конюгира предимно в черния дроб под форма на салицил-уратна киселина, фенолов глюкуронид, ацетил глюкуронид и голям брой второстепенни метаболити. Салициловата киселина в DuoPlavin има плазмен полуживот приблизително 2 часа. Метаболизмът на салицилатите е с насищане и общият телесен клирънс намалява при по-високи серумни концентрации поради ограничената способност на черния дроб да образува салицил-уратна киселина и фенолов глюкуронид. След прием на токсични дози (10-20 g), плазменият полуживот може да се увеличи до над 20 часа. При високи дози на АСК, елиминирането на салициловата киселина следва кинетика от нулев порядък (т.е. скоростта на елиминиране е константа по отношение на плазмената концентрация), с привиден полуживот 6 или повече часа. Бъбречната екскреция на непромененото активно вещество зависи от рН на урината. При повишаване на рН на урината над 6,5, бъбречният клирънс на свободния салицилат се увеличава от <5% до >80%. След прием на терапевтични дози, приблизително 10% се открива екскретиран в урината като салицилова киселина, 75% като салицил-уратна киселина, 10% фенол- и 5% ацил- глюкурониди на салициловата киселина.

Въз основа на фармакокинетичните и метаболитните характеристики на двата компонента, клинично значими фармакокинетични взаимодействия са малко вероятни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Клопидогрел

По време на предклиничните проучвания при плъхове и маймуни, най-често наблюдаваните ефекти са чернодробни промени. Те се проявяват при дози, надвишаващи най-малко 25 пъти експозицията при хора, приемащи терапевтична доза от 75 mg/дневно и са резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Не е наблюдаван ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими при хора, приемащи клопидогрел в терапевтична доза.

При много високи дози отново при плъхове и маймуни е установена и нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане).

Няма данни за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел в продължение на 78 седмици при мишки и 104 седмици при плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (надвишаващи най-малко 25 пъти експозицията при хора, приемащи терапевтичната доза от 75 mg/дневно).

Редица *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност показват, че клопидогрел няма генотоксична активност.

Клопидогрел не влияе върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и няма тератогенен ефект при плъхове и зайци. Когато се прилага при лактиращи плъхове, клопидогрел предизвиква слабо забавяне на развитието на поколението. Специфични фармакокинетични проучвания, проведени с маркиран клопидогрел показват, че изходното съединение или неговите метаболити се екскретират в млякото, следователно пряк (слаба токсичност) или косвен ефект (леко вкусово усещане) не може да се изключи.

Ацетилсалицилова киселина

Проучвания с еднократна доза показват, че пероралната токсичност на АСК е ниска.

Проучвания за токсичност при многократно прилагане показват, че нива до 200 mg/kg/дневно са с добра поносимост при плъхове; оказва се, че кучетата са по-чувствителни, вероятно поради високата им чувствителност спрямо улцерогенния ефект на НСПВС. За АСК не са открити данни, доказващи генотоксичност или кластогенност. Въпреки че не са провеждани официални проучвания за карциногенност с АСК, доказано е че АСК не спомага за образуването на тумори.

Данните за репродуктивна токсичност показват, че АСК е тератогенна при някои лабораторни животни.

Установено е, че при животни прилагането на инхибитори на простагландиновата синтеза води до повишена пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетална смъртност. В допълнение, има съобщения за повишена честота на различни малформации, включително кардиоваскуларни, при животни, приемали инхибитори на простагландиновата синтеза по време на периода на органогенеза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Манитол (E421)

Макрогол 6000

Микрокристална целулоза

Хидроксипропилцелулоза, частично заместена

Царевично нишесте

Рициново масло, хидрогенирано

Стеаринова киселина

Силициев диоксид, колоиден безводен

DuoPlavin 75 mg/75 mg филмирани таблетки

Обвивка

Лактоза монохидрат

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Триацетин (E1518)

Железен оксид, жълт (E172)

DuoPlavin 75 mg/100 mg филмирани таблетки

Обвивка

Лактоза монохидрат

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Триацетин (E1518)

Железен оксид, червен (E172)

Полиращо средство

Карнаубски восък

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

DuoPlavin 75 mg/75 mg филмирани таблетки

Алуминиеви блистери в картонена кутия, съдържащи 14, 28, 30 и 84 филмирани таблетки.

DuoPlavin 75 mg/100 mg филмирани таблетки

Алуминиеви блистери в картонена кутия, съдържащи 14, 28, и 84 филмирани таблетки.

Алуминиеви блистери с единични дози в картонена кутия, съдържаща 30x1, 50x1, 90x1 и 100x1 филмирана таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail

94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

DuoPlavin 75 mg/75 mg филмирани таблетки

EU/1/10/619/001 – Кутии от 14 филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/002 – Кутии от 28 филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/003 – Кутии от 30x1 филмирана таблетка в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/004 – Кутии от 50x1 филмирана таблетка в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/005 – Кутии от 84 филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/006 – Кутии от 90x1 филмирана таблетка в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/007 – Кутии от 100x1 филмирана таблетка в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/015 – Кутии от 30 филмирани таблетки в алуминиеви блистери

DuoPlavin 75 mg/100 mg филмирани таблетки

EU/1/10/619/008 – Кутии от 14 филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/009 – Кутии от 28 филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/010 – Кутии от 30x1 филмирана таблетка в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/011 – Кутии от 50x1 филмирана таблетка в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/012 – Кутии от 84 филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/013 – Кутии от 90x1 филмирана таблетка в алуминиеви блистери
EU/1/10/619/014 – Кутии от 100x1 филмирана таблетка в алуминиеви блистери

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 март 2010 г.

Дата на последно подновяване: 19 ноември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DuoPlavin 75 mg/75 mg филмирани таблетки
клопидогрел/ацетилсалицилова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа: 75 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза и хидрогенирано рициново масло.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30x1 филмирана таблетка
50x1 филмирана таблетка
84 филмирани таблетки
90x1 филмирана таблетка
100x1 филмирана таблетка
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Спазвайте местните изисквания при изхвърляне.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/619/001 14 филмирани таблетки
EU/1/10/619/002 28 филмирани таблетки
EU/1/10/619/003 30x1 филмирана таблетка
EU/1/10/619/004 50x1 филмирана таблетка
EU/1/10/619/005 84 филмирани таблетки
EU/1/10/619/006 90x1 филмирана таблетка
EU/1/10/619/007 100x1 филмирана таблетка
EU/1/10/619/015 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ДуоПлавин 75 mg/75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

РС:

SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР / 14, 28 и 84 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DuoPlavin 75 mg/75 mg таблетки
клопидогрел/ацетилсалицилова киселина

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

пн.
Вт.
Ср.
Чт.
Пт.
Сб.
Нд.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕР / 30, 30 x1, 50x1, 90 x1 и 100 x1 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DuoPlavin 75 mg/75 mg таблетки
клопидогрел/ацетилсалицилова киселина

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DuoPlavin 75 mg/100 mg филмирани таблетки
клопидогрел/ацетилсалицилова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа: 75 mg клопидогрел (като хидроген сулфат) и 100 mg ацетилсалицилова киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза и хидрогенирано рициново масло.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30x1 филмирана таблетка
50x1 филмирана таблетка
84 филмирани таблетки
90x1 филмирана таблетка
100x1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Спазвайте местните изисквания при изхвърляне.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/619/008 14 филмирани таблетки
EU/1/10/619/009 28 филмирани таблетки
EU/1/10/619/010 30x1 филмирана таблетка
EU/1/10/619/011 50x1 филмирана таблетка
EU/1/10/619/012 84 филмирани таблетки
EU/1/10/619/013 90x1 филмирана таблетка
EU/1/10/619/014 100x1 филмирана таблетка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ДуоПлавин 75 mg/100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕР / 14, 28 и 84 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DuoPlavin 75 mg/100 mg таблетки
клопидогрел/ацетилсалицилова киселина

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

пн.
Вт.
Ср.
Чт.
Пт.
Сб.
Нд.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**
БЛИСТЕР / 30x1, 50x1, 90x1 и 100x1 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DuoPlavin 75 mg/100 mg таблетки
клопидогрел/ацетилсалицилова киселина

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

DuoPlavin 75 mg/75 mg филмирани таблетки **DuoPlavin 75 mg/100 mg филмирани таблетки** клопидогрел/ацетилсалицилова киселина (clopidogrel/acetylsalicylic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява DuoPlavin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете DuoPlavin
3. Как да приемате DuoPlavin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате DuoPlavin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява DuoPlavin и за какво се използва

DuoPlavin съдържа клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (АСК) и принадлежи към група лекарства, наречени антитромботични лекарствени продукти. Тромбоцитите са много малки кръвни елементи, които се слепват един с друг при образуването на кръвни съсиреци. Чрез предотвратяване на това слепване в някои видове кръвоносни съдове (наречени артерии), антитромботичните лекарствени продукти намаляват риска от образуване на кръвни съсиреци (процес наречен атеротромбоза).

DuoPlavin се приема от възрастни за предпазване от образуването на кръвни съсиреци в уплътнените артерии, което води до атеротромботични инциденти (като инсулт, сърдечен удар или смърт).

DuoPlavin Ви е предписан вместо двете отделни лекарства, клопидогрел и АСК, за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци, тъй като сте имали силна гръдна болка, състояние известно като “нестабилна стенокардия” или сърдечен удар (миокарден инфаркт). За лечението на това състояние, Вашият лекар може да постави стент в блокираната или стеснената артерия, за да възстанови ефективния кръвен поток.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете DuoPlavin

Не приемайте DuoPlavin

- ако сте алергични към клопидогрел, ацетилсалицилова киселина (АСК) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към други продукти, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, които обикновено се използват за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите или ставите.

- ако страдате от заболяване, което включва комбинация от астма, назална конгестия (течаш нос) и полипи (вид доброкачествено образуване в носа).
- ако страдате от заболяване, което понастоящем причинява кървене, например стомашна язва или кървене в мозъка.
- ако страдате от тежко чернодробно заболяване.
- ако страдате от тежко бъбречно заболяване.
- ако сте в последното тримесечие на бременността

Предупреждения и предпазни мерки

Ако някое от изброените по-долу се отнася за Вас, трябва да уведомите Вашия лекар преди да започнете да приемате DuoPlavin:

- ако сте изложени на риск от кървене като:
 - заболяване, което Ви излага на риск от вътрешно кървене (като стомашна язва).
 - нарушение на кръвта, които Ви предразполага към вътрешни кръвоизливи (кървене в тъканите, органите или ставите)
 - скорошна тежка травма
 - скорошна хирургична интервенция (включително стоматологична)
 - предстояща хирургична интервенция (включително стоматологична) през следващите седем дни
- ако сте имали съсирек в мозъчна артерия (исхемичен инсулт), възникнал през последните седем дни
- ако имате бъбречно или чернодробно заболяване
- ако имате анамнеза за астма или алергични реакции, включително алергия към някое от лекарствата, използвани за лечение на Вашето заболяване
- ако имате подагра
- ако консумирате алкохол, поради повишен риск от кървене или стомашно-чревно увреждане
- ако имате състояние, известно като дефицит на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа (Г6ФД), поради риск от особена форма на анемия (нисък брой червени кръвни клетки).

Докато приемате DuoPlavin:

- Трябва да информирате Вашия лекар
 - ако планирате хирургична интервенция (включително стоматологична).
 - ако имате стомашна или коремна болка или кървене в стомаха или червата (червени изпражнения или черни изпражнения).
- Трябва също незабавно да информирате Вашия лекар, ако развиете заболяване, известно като тромботична тромбоцитопенична пурпура или ТТР, което включва висока температура и образуване на синини по кожата, които могат да се проявят като малки червени точки, със или без необяснима прекомерна уморяемост, обърканост, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) (вижте точка 4).
- Ако се порежете или нараните, може да отнеме малко повече от обичайното време, за да спре кървенето. Това е свързано с начина на действие на лекарството да предотвратява образуването на кръвни съсиреци. При малки порязвания и наранявания, като например порязване по време на бръснене, това обикновено е без значение. Ако обаче кървенето Ви безпокои, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар (вижте точка 4 "Възможни нежелани реакции").
- Вашият лекар може да назначи изследвания на кръвта.
- Трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, ако развиете симптоми или признаци на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да включват грипозни симптоми и обрив с повишена температура, увеличени лимфни възли и увеличаване на броя на един вид бели кръвни клетки (еозинофилия). Други необичайни резултати от кръвни изследвания могат да включват (но не се ограничават до) повишени нива на чернодробните ензими (вижте точка 4 "Възможни нежелани реакции").

Деца и юноши

DuoPlavin не е предназначен за употреба при деца или юноши под 18-годишна възраст. Съществува възможна връзка между ацетилсалициловата киселина (АСК) и синдромът на Рей, когато продукти, съдържащи АСК са прилагани при деца или юноши с вирусна инфекция. Синдромът на Рей е много рядко заболяване, което може да бъде фатално.

Други лекарства и DuoPlavin

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои лекарства могат да окажат влияние върху действието на DuoPlavin и обратно.

Трябва задължително да информирате Вашия лекар, ако приемате

- лекарства, които могат да повишат риска от кръвене, като:
 - перорални антикоагуланти, лекарства, използвани за намаляване съсирваемостта на кръвта,
 - АСК или други нестероидни противовъзпалителни средства, които обикновено се използват за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите или ставите,
 - хепарин или каквото и да е друго лекарство за инжектиране, използвано за намаляване съсирването на кръвта,
 - тиклопидин или други антиагрегантни лекарства,
 - селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (включително, но не само флуоксетин или флувоксамин), лекарства, които обикновено се използват за лечение на депресия,
 - рифампицин (използван за лечение на тежки инфекции)
- омепразол или езомепразол, лекарства, използвани за лечение на стомашно неразположение,
- метотрексат, лекарство използвано за лечение на тежко ставно заболяване (ревматоиден артрит) или кожно заболяване (псориазис),
- ацетазоламид, лекарство, използвано за лечение на глаукома (повишено очно налягане) или епилепсия, или за увеличаване на отделянето на урина,
- пробенецид, бензбромарон или сулфинпиразон, лекарства използвани за лечение на подагра,
- флуконазол или вориконазол, лекарства за лечение на бактериални и гъбични инфекции,
- ефавиренц или тенофовир, или други антиретровирусни лекарства (използвани за лечение на ХИВ инфекция),
- валпроева киселина, валпроат или карбамазепин, лекарства за лечение на някои видове епилепсия,
- ваксина срещу варицела, лекарство, използвано за предотвратяване на варицела или херпес зостер, в рамките на 6 седмици след приема на DuoPlavin, или ако имате активна варицела или херпес зостер инфекция (вижте точка 2 „Деца и юноши”),
- моклобемид, лекарство за лечение на депресия,
- репаглинид, лекарство за лечение на диабет,
- паклитаксел, лекарство за лечение на рак,
- никорандил, лекарство за лечение на сърдечна болка в гърдите,
- опиоиди: докато се лекувате с клопидогрел, трябва да уведомите Вашия лекар преди да Ви бъдат предписани опиоиди (използвани за лечение на силна болка),
- розувастатин (използван за понижаване на нивото на холестерола).

Трябва да спрете друго лечение с клопидогрел, докато приемате DuoPlavin.

Случайната употреба на АСК (не повече от 1 000 mg на 24 часа) обикновено не би трябвало да представлява проблем, но продължителната употреба на АСК при други обстоятелства трябва да се обсъди с Вашия лекар или фармацевт.

Бременност и кърмене

Не приемайте DuoPlavin по време на третото тримесечие на бременността.

За предпочитане е да не приемате това лекарство по време на първото и второто тримесечие на бременността.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, трябва да уведомите Вашия лекар или фармацевт преди да приемете DuoPlavin. Ако забременеете докато приемате DuoPlavin, незабавно се консултирайте с Вашия лекар, тъй като не се препоръчва употребата на DuoPlavin по време на бременност.

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство.

Ако кърмите или планирате да кърмите, говорете с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

DuoPlavin не повлиява способността Ви за шофиране или работа с машини.

DuoPlavin съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (например лактоза), свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

DuoPlavin съдържа хидрогенирано рициново масло

Това може да причини стомашно разстройство или диария.

3. Как да приемате DuoPlavin

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка DuoPlavin дневно, която се приема през устата с чаша вода, със или без храна.

Трябва да приемате Вашето лекарство по едно и също време всеки ден.

В зависимост от заболяването Ви, Вашият лекар ще определи колко дълго е необходимо да приемате DuoPlavin. Ако сте имали сърдечен пристъп, той трябва да Ви бъде предписан за поне четири седмици. Във всеки случай, трябва да го приемате толкова дълго, колкото Вашият лекар Ви го предписва.

Ако сте приели повече от необходимата доза DuoPlavin

Свържете се с Вашия лекар или със спешното отделение на най-близката болница поради повишен риск от кървене.

Ако сте пропуснали да приемете DuoPlavin

Ако сте пропуснали да приемете доза DuoPlavin, но си спомните в рамките на следващите 12 часа след обичайното време, веднага вземете таблетката си, а после приемете следващата в обичайния час.

Ако сте забравили за повече от 12 часа, просто приемете следващата еднократна доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

При опаковките от 14, 28 и 84 таблетки, можете да проверявате деня, в който последно сте приели таблетка DuoPlavin по календара, отпечатан върху блистера.

Ако сте спрели приема на DuoPlavin

Не спирайте лечението, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Свържете се с Вашия лекар, преди да спрете или да започнете отново Вашето лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако получите:

- висока температура, признаци на инфекция или прекомерна уморемост. Това може да се дължи на понижаване на стойностите на някои кръвни клетки, което е рядко.
- признаци на чернодробни проблеми, като пожълтяване на кожата и/или очите (жълтеница), независимо от това дали са съпътствани от подкожни кръвоизливи, които се проявяват като малки червени точки и/или обърканост (вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”).
- подуване на устата или нарушения на кожата като обриви и сърбежи, мехури по кожата. Това може да са симптоми на алергична реакция.
- тежка реакция, засягаща кожата, кръвта и вътрешните органи (DRESS) (вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”).

Най-честата нежелана лекарствена реакция, която се наблюдава при DuoPlavin е кървене.

Кървенето може да се прояви като кървене в стомаха или червата, образуване на синини, хематом (необичайно кървене или образуване на синини по кожата), кървене от носа, кръв в урината. В малък брой от случаите се съобщават също и кръвоизливи в окото, главата (особено в старческа възраст), белия дроб или ставите.

Ако имате продължително кървене, когато приемате DuoPlavin

Ако се порежете или нараните, може да отнеме малко повече от обичайното време, за да спре кървенето. Това е свързано с начина на действие на лекарството да предотвратява образуването на кръвни съсиреци. При малки порязвания и наранявания, като например порязване по време на бръснене, това обикновено е без значение. Ако обаче кървенето Ви безпокои, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар (вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”).

Другите нежелани лекарствени реакции включват:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

Диария, коремна болка, лошо храносмилане или киселини.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

Главоболие, стомашна язва, гадене, повръщане, запек, увеличено количество на газове в стомаха или червата, обриви, сърбеж, замаяност, усещане за изтръпване и мравучкане.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

Световъртеж, уголемяване на гърдите при мъже.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

Жълтеница (пожълтяване на кожата и/или очите); парене в стомаха и/или хранопровода; силна коремна болка със или без болка в гърба; висока температура, затруднено дишане понякога придружено с кашлица; общи алергични реакции (например, общо усещане за затопляне с внезапно общо неразположение до припадък); подуване на устата; мехури по кожата; алергични кожни реакции; възпаление на устата (стоматит); понижаване на кръвното налягане;

обърканост; халюцинации; ставна болка; мускулна болка; промяна във вкуса или загуба на вкуса на храните, възпаление на малки съдове.

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Перфорация на язва, шум в ушите, загуба на слуха, внезапни животозастрашаващи алергични реакции или реакции на свръхчувствителност с болка в гръдния кош или корема, заболяване на бъбреците, ниско ниво на кръвната захар, подагра (заболяване с болезнени, подути стави, причинено от кристали пикочна киселина) и влошаване на хранителни алергии, особена форма на анемия (нисък брой червени кръвни клетки) (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки”), оток.

Освен това, Вашият лекар може да установи промени в показателите при изследванията на кръвта или урината.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате DuoPlavin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера, след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви видими белези на нарушаване качеството на продукта.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа DuoPlavin

DuoPlavin 75 mg/75 mg филмирани таблетки

Активните вещества са клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (АСК). Всяка таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина.

Другите съставки са:

- Ядро на таблетката: манитол (E421), макрогол 6000, микрокристална целулоза, частично заместена хидроксипропилцелулоза, царевично нишесте, хидрогенирано рициново масло (вижте точка 2 „DuoPlavin съдържа хидрогенирано рициново масло”), стеаринова киселина и безводен колоиден силициев диоксид;
- Таблетна обвивка: лактоза монохидрат (вижте точка 2 „DuoPlavin съдържа лактоза”), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин (E1518), жълт железен оксид (E172),
- Полиращо средство: карнаубски восък.

DuoPlavin 75 mg/100 mg филмирани таблетки

Активните вещества са клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (АСК). Всяка таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат) и 100 mg ацетилсалицилова киселина.

Другите съставки са:

- Ядро на таблетката: манитол (E421), макрогол 6000, микрокристална целулоза, частично заместена хидроксипропилцелулоза, царевично нишесте, хидрогенирано рициново масло (вижте точка 2 „DuoPlavin съдържа хидрогенирано рициново масло”), стеаринова киселина и безводен колоиден силициев диоксид;
- Таблетна обвивка: лактоза монохидрат (вижте точка 2 „DuoPlavin съдържа лактоза”), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин (E1518), червен железен оксид (E172),
- Полиращо средство: карнаубски восък.

Как изглежда DuoPlavin и какво съдържа опаковката

DuoPlavin 75 mg/75 mg филмирани таблетки

DuoPlavin 75 mg/75 mg филмирани таблетки (таблетки) са елипсовидни, леко двойноизпъкнали, жълти, гравирани от едната страна с ‘C75’ и с ‘A75’ от другата. DuoPlavin се доставя в картонени кутии, съдържащи:

- 14, 28, 30 и 84 таблетки в алуминий/алуминиеви блистери
- 30x1, 50x1, 90x1, и 100x1 таблетка в алуминий/алуминиеви блистери с единични дози.

DuoPlavin 75 mg/100 mg филмирани таблетки

DuoPlavin 75 mg/100 mg филмирани таблетки (таблетки) са елипсовидни, леко двойноизпъкнали, светло розови, гравирани от едната страна с ‘C75’ и с ‘A100’ от другата. DuoPlavin се доставя в картонени кутии, съдържащи:

- 14, 28 и 84 таблетки в алуминий/алуминиеви блистери
- 30x1, 50x1, 90x1, и 100x1 таблетка в алуминий/алуминиеви блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly - Франция

Производител:

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Дата на последно преразглеждане на листовката <месец ГГГГ>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>