

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel HCS 75 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 13 mg oleju rycynowego uwodornionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Różowe, okrągłe i lekko wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka wtórna powikłań zakrzepowych w miażdżycy

Klopidogrel wskazany jest u :

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

Profilaktyka powikłań zakrzepowych w miażdżycy i zakrzepowo-zatorowych w migotaniu przedsionków

U dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych, u których leczenie antagonistami witaminy K nie może być zastosowane, a ryzyko krwawienia jest niewielkie, klopidogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym stosuje się w celu profilaktyki powikłań zakrzepowych w miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku (ponad 65 lat)

Klopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

- Bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg i następnie kontynuować dawką 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym (ASA) 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się żeby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny efekt obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1).
- Z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć od dawki nasycającej 300 mg, a następnie podawać dawkę 75 mg raz na dobę w skojarzeniu z ASA i lekami trombolitycznymi lub bez leków trombolitycznych. U pacjentów powyżej 75. roku życia leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć bez podawania dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).

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

Pominięcie dawki:

- Jeżeli nie minęło 12 godzin od czasu planowanego przyjęcia leku: pacjent powinien zażyć lek niezwłocznie a następnie przyjąć kolejną dawkę o stałej porze.
 - Jeżeli minęło 12 godzin od czasu planowanego przyjęcia leku: pacjent powinien zażyć kolejną dawkę leku o stałej porze. Nie należy zażywać dawki podwójnej.
- **Dzieci i młodzież**
Kłopidogrelu nie należy stosować u dzieci, ze względu na wątpliwości dotyczące jego skuteczności (patrz punkt 5.1).
 - **Zaburzenie czynności nerek**
Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).
 - **Zaburzenie czynności wątroby**
Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt może być podany z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienia i zaburzenia hematologiczne

Z powodu ryzyka krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, kiedy tylko objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia pojawiają się podczas przebiegu leczenia (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując

klopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych i u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym inhibitory Cox-2 oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), lub inne produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia, takie jak: pentoksyfina (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie klopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

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

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

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-TTP*) po leczeniu klopidogrelem, czasami po krótkiej ekspozycji. Charakteryzuje się ona wystąpieniem trombocytopenii i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, skojarzonej albo ze zmianami neurologicznymi, albo z zaburzeniami czynności nerek, lub też z gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym stanem wymagającym natychmiastowego leczenia, włącznie z plazmaferezą.

Hemofilia nabyta (ang. acquired haemophilia – AH)

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

Świeży udar niedokrwienny

Ze względu na brak danych, stosowanie klopidogrelu nie jest zalecane podczas pierwszych 7 dni po ostrym udarze niedokrwiennym.

Cytochrom P 450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetyka: U pacjentów charakteryzujących się słabą aktywnością metaboliczną izoenzymu CYP2C19, klopidogrel stosowany w zalecanych dawkach tworzy mniejszą ilość aktywnego metabolitu i wykazuje zmniejszone działanie w stosunku do czynności płytek. Dostępne są testy umożliwiające identyfikację genotypu CYP2C19 pacjenta.

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

Substraty CYP2C8

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

Alergiczne reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

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

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu kłopidogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania kłopidogrelu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Mimo, iż podanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę nie powodowało zmian farmakokinetyki S-warfaryny ani wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR) u pacjentów poddanych długoterminowemu leczeniu warfaryną, stosowanie kłopidogrelu w połączeniu z warfaryną zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia ze względu na niezależne działanie obu leków na proces hemostazy.

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa

Należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie inhibitory glikoprotein IIb/IIIa (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy (ASA)

ASA nie modyfikował hamowania przez kłopidogrel agregacji płytek indukowanej ADP, natomiast kłopidogrel nasilał działanie ASA na indukowaną kolagenem agregację płytek. Jednak jednoczesne stosowanie 500 mg ASA dwa razy na dobę przez jeden dzień nie zwiększało znacząco wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przyjmowaniem kłopidogrelu. Farmakodynamiczna interakcja między kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak, kłopidogrel i ASA były podawane razem przez okres do jednego roku (patrz punkt 5.1).

Heparyna

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

Leki trombolityczne

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

NLPZ

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie klopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Jednak z powodu braku badań interakcji z innymi NLPZ nie jest obecnie jasne, czy istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Zatem jednoczesne stosowanie NLPZ, w tym inhibitorów Cox-2 i klopidogrelu, wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI)

Ponieważ SSRI wpływają na aktywację płytek krwi i zwiększają ryzyko krwawienia, należy zachować ostrożność stosując jednocześnie SSRI i klopidogrel.

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia

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

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

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

Zastosowanie omeprazolu w dawce 80 mg podawanego raz na dobę w tym samym czasie co klopidogrel lub w odstępie 12 godzin od podania drugiego leku, skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na czynny metabolit o 45% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Zjawisko to połączone było ze zmniejszeniem o 39% (dawka nasycająca) oraz 21% (dawka podtrzymująca) działania hamującego agregację płytek. Wystąpienie podobnej interakcji z klopidogrelem spodziewane jest w przypadku zastosowania esomeprazolu.

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

Mniej wyraźne zmniejszenie ekspozycji na metabolit obserwowano w przypadku zastosowania pantoprazolu lub lansoprazolu.

Stężenie czynnego metabolitu w osoczu uległo zmniejszeniu o 20% (dawka nasycająca) i 14% (dawka podtrzymująca) podczas jednoczesnego stosowania leku z pantoprazolem w dawce 80 mg na dobę. Zjawisko to połączone było ze zmniejszeniem średniej wartości inhibicji agregacji płytek, odpowiednio o 15% i 11%. Powyższe wyniki wskazują, iż klopidogrel może być stosowany jednocześnie z pantoprazolem.

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

Inne produkty lecznicze:

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Krwawienie jest najczęstszą reakcją zgłaszaną zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu do lecznictwa, gdzie było przeważnie zgłaszane podczas pierwszego miesiąca leczenia.

W badaniu CAPRIE₂ u pacjentów leczonych albo klopidogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3%. Częstość występowania ciężkich przypadków była podobna dla klopidogrelu i ASA.

W badaniu CURE nie występowało więcej dużych krwawień po klopidogrelu z ASA w ciągu 7 dni po operacji wieńcowego przeszczepu omijającego u pacjentów, u których zaprzestano leczenia wcześniej niż pięć dni przed operacją. U pacjentów, którzy pozostawali na leczeniu w ciągu pięciu dni do operacji przeszczepu omijającego, częstość przypadków wynosiła 9,6% dla klopidogrelu z ASA i 6,3% dla placebo z ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej klopidogrelem z ASA w porównaniu do grupy otrzymującej placebo z ASA. Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obu grupach. Istniała zgodność pomiędzy podgrupami pacjentów określona przez charakterystykę wyjściową oraz typ leczenia fibrynolitycznego lub stosowanej heparyny.

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niepożądane reakcje, które wystąpiły albo podczas badań klinicznych, albo były spontanicznie zgłaszane, są przedstawione w tabeli poniżej. Ich częstość jest zdefiniowana stosując następujące konwencje: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, granulocytopenia, hemofilia nabyta A, niedokrwistość
Zaburzenia serca				Zespół Kounisa (alergiczna dławica piersiowa związana ze skurczem naczyń wieńcowych/ alergiczny zawał mięśnia sercowego) związany z reakcją alergiczną na kłopidogrel*
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)*
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospójwkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem gazów	Krwotok pozaotrzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniak	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne, martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis)), obrzęk naczynioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), wysypka rumieniowa lub złuszczająca, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia	

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi,
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek		

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kłopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego aktywnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit kłopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek kłopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Aktywny metabolit kłopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego płytki poddane działaniu kłopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia

(około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Kłopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w pięciu badaniach przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 88 000 pacjentów: badanie CAPRIE, porównujące kłopidogrel z ASA, i badania CURE, CLARITY COMMIT i ACTIVE-A porównujące kłopidogrel z placebo, oba produkty lecznicze podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

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

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

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

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

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

Ostry zespół wieńcowy

Badanie CURE obejmowało 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q) i prezentujących w ciągu 24 godzin początek ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowym niedokrwieniem albo podwyższone enzymy sercowe lub troponinę I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę normy. Pacjentów randomizowano do kłopidogrelu (300 mg dawka obciążająca, a następnie 75 mg/dobę, N=6259) lub do placebo (N=6303), obydwa podawane w skojarzeniu z ASA (75-325 mg raz na dobę) i innymi standardowymi sposobami leczenia. Pacjenci byli leczeni do jednego roku. W CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało jednoczesne leczenie antagonistami receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano u więcej niż 90% pacjentów i jednoczesne stosowanie heparyn nie wpływało znacząco na częstotliwość krwawienia, porównując kłopidogrel i placebo.

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

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

Liczba pacjentów, u których wystąpił równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych CV, MI, udar lub oporne na leczenie niedokrwienie) wynosiła 1035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 1187 (18,8%) w grupie leczonej placebo; względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 14% (95% CI: 6% do 21%, p=0,0005). Ta korzyść była głównie spowodowana statystycznie znamionym zmniejszeniem częstości występowania MI [287 (4,6%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 363 (5,8%) w grupie leczonej placebo]. Nie obserwowano wpływu na częstość powtórnej hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

Wyniki uzyskane w populacjach o różnych charakterystykach (np. niestabilna dławica piersiowa lub MI bez załamka Q, poziomy ryzyka od niskiego do wysokiego, cukrzyca, potrzeba wykonania rewaskularyzacji, wiek, płeć, itd.) były zgodne z wynikami pierwotnej analizy. Szczególnie, w analizie *post hoc*, którą objęto 2172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znamienne RRR o 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo, w odniesieniu do równorzędnego pierwszorzędnego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu. Stwierdzono także znamienne zmniejszenie ryzyka względnego, o 23,9%, w odniesieniu do drugiego równorzędnego pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,

zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto profil bezpieczeństwa terapii kłopidogrelem w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

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

U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, bezpieczeństwo i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby, CLARITY i COMMIT.

Badanie CLARITY obejmowało 3 491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, n=1752) lub placebo (n=1739), w skojarzeniu z ASA (150 do 325 mg jako dawka nasycająca, a następnie 75 do 162 mg na dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło łączne wystąpienie: zamknięcie tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala lub zgon, lub powtórny zawał mięśnia sercowego przed angiografią naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów ≥ 65 roku życia. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% leki beta-adrenolityczne, 54,7% inhibitory ACE a 63% statyny.

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

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

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

Migotanie przedsionków

ACTIVE-W i ACTIVE-A, będące odrębnymi badaniami w ramach programu klinicznego ACTIVE, obejmowały pacjentów z migotaniem przedsionków z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka

powikłań naczyniowych. W oparciu o kryteria włączające, do badania ACTIVE-W lekarze rekrutowali pacjentów będących kandydatami do stosowania antagonistów witaminy (np. warfaryna). W badaniu ACTIVE-A uczestniczyli pacjenci, u których stosowanie antagonistów witaminy K nie było możliwe, albo którzy nie wyrazili zgody na ich podawanie.

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

W ramach wielośrodkowego badania ACTIVE-A (N=7554) prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną placebo porównywano skojarzone podanie kwasu acetylosalicylowego z kłopidogrelem 75 mg/dobę (N=3772) i placebo (N=3782). Zalecana dawka kwasu acetylosalicylowego wynosiła 75 do 100 mg/dobę. Leczenie kontynuowano przez okres do 5 lat.

W ramach programu ACTIVE do grup badawczych losowo przydzielano pacjentów, u których stwierdzono udokumentowane migotanie przedsionków w postaci ciągłego migotania, albo przynajmniej 2 epizodów napadowego migotania na przestrzeni ostatnich 6 miesięcy, oraz co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 75 lat lub wiek 55-74 lat u osoby z cukrzycą leczoną farmakologicznie, udokumentowanym przebyłym zawałem mięśnia sercowego, bądź chorobą wieńcową; farmakoterapia nadciśnienia tętniczego; przebyty udar, napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), lub zator naczyń innych niż w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; niedoczynność lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory $< 45\%$; oraz udokumentowana miażdżycza naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika CHADS₂ wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

W badaniu ze zwiększaniem dawki, obejmującym 86 noworodków lub niemowląt w wieku do 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy (PICOLO) kłopidogrel oceniano w kolejnych dawkach 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg mc. u noworodków i niemowląt oraz w dawce 0,15 mg/kg mc. wyłącznie u niemowląt. Dawka 0,2 mg/kg mc. powodowała największe procentowe zahamowanie

na poziomie 49,3% (agregacji płytek indukowanej 5 μ M ADP), co było porównywalne z danymi uzyskanymi u dorosłych przyjmujących kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

C_{max} czynnego metabolitu po podaniu pojedynczej dawki nasycającej kłopidogrelu (300 mg) jest dwukrotnie większe, niż po 4 dniach stosowania dawki podtrzymującej 75 mg. C_{max} zostało osiągnięte po ok. 30-60 min. po podaniu leku.

Eliminacja

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

Farmakogenetyka

CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jak i metabolitu pośredniego - 2-oksoklopidoogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatekocne działanie czynnego metabolitu klopidoogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi, różnią się w zależności od genotypu CYP2C19. Allel CYP2C19*1 odpowiada prawidłowemu metabolizmowi, natomiast allele: CYP2C19*2 i CYP2C19*3 są dysfunkcyjne. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 stanowią większość alleli o zmniejszonej aktywności izoenzymu u osób rasy białej (85%) i rasy żółtej (99%). Inne allele związane z brakiem lub zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i zawierają: CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8. Pacjent ze słabą aktywnością metaboliczną enzymu będzie posiadał 2 allele dysfunkcyjne zdefiniowane powyżej. Opublikowane częstość występowania genotypów słabej aktywności metabolicznej CYP2C19 to w przybliżeniu 2% dla rasy białej, 4% dla rasy czarnej i 14% dla rasy żółtej. Dostępne są testy umożliwiające identyfikację genotypu CYP2C19 pacjenta.

Podczas badania krzyżowego przeprowadzonego u 40 zdrowych osób, podzielonych na 4 dziesięcioosobowe grupy o różnej aktywności metabolicznej CYP2C19 (bardzo szybka, szybka, średnia i słaba), oceniano farmakokinetykę oraz odpowiedź przeciwplatekową po zastosowaniu dawkowania 300 mg, a następnie 75 mg/dobę oraz 600 mg, a następnie 150 mg/dobę, każdorazowo w okresie 5 dni (stan stacjonarny). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie ekspozycji na czynny metabolit oraz średniej wartości inhibicji agregacji płytek (IPA) pomiędzy pacjentami charakteryzującymi się bardzo szybkim, szybkim i średnim metabolizmem. U osób ze słabą aktywnością metaboliczną ekspozycja na czynny metabolit uległa zmniejszeniu o 63-71%, w porównaniu z pacjentami o szybkim metabolizmie. Po zastosowaniu dawkowania 300 mg/75 mg, odpowiedź przeciwplatekowa u osób o słabym metabolizmie uległa zmniejszeniu do średniej wartości IPA (5 μM ADP) 24% (24 godz.) i 37% (Dzień 5), w porównaniu z 39% (24 godz.) i 58% (Dzień 5) u pacjentów z szybkim metabolizmem oraz 37% (24 godz.) i 60% (Dzień 5) u pacjentów ze średnim metabolizmem. W przypadku, gdy osoby ze słabym metabolizmem otrzymywały lek zgodnie ze schematem dawkowania 600 mg/150 mg, ekspozycja na czynny metabolit była większa, niż przy zastosowaniu dawkowania 300 mg/75 mg. Ponadto, IPA wynosiła w tym przypadku 32% (24 godz.) i 61% (Dzień 5), co stanowi wartość większą, niż u osób ze słabym metabolizmem przyjmujących lek zgodnie ze schematem 300 mg/75 mg i podobną do odnotowanej w innych grupach aktywności metabolicznej CYP2C19 przy dawkowaniu 300 mg/75 mg. W klinicznych badaniach oceniających wyniki leczenia nie ustalono schematu dawkowania odpowiedniego dla powyższej populacji pacjentów.

Wyniki zgodne z powyższymi uzyskano podczas metaanalizy oceniającej 6 badań obejmujących 335 pacjentów leczonych klopidoogrelem w stanie stacjonarnym. Wykazano, iż ekspozycja na czynny metabolit uległa zmniejszeniu o 28% u osób cechujących się średnim metabolizmem i o 72% u osób odznaczających się słabym metabolizmem, natomiast inhibicja agregacji płytek (5 μM ADP) uległa zmniejszeniu o wartości IPA wynoszące odpowiednio 5,9% i 21,4%, w porównaniu z pacjentami z szybkim metabolizmem.

Wpływ genotypu CYP2C19 na wyniki kliniczne u pacjentów przyjmujących klopidoogrel nie był oceniany w badaniach prospektywnych, randomizowanych, z zastosowaniem grupy kontrolnej. Przeprowadzono jednak kilka analiz retrospektywnych oceniających ten czynnik u pacjentów leczonych klopidoogrelem, u których dostępne były dane dotyczące genotypu: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) oraz ACTIVE-A (n=601), jak również kilka opublikowanych badań kohortowych.

W badaniu TRITON-TIMI 38 oraz 3 badaniach kohortowych (Collet, Sibbing, Giusti), połączona grupa pacjentów ze średnią oraz słabą aktywnością metaboliczną izoenzymu charakteryzowała się

większym wskaźnikiem występowania incydentów sercowo-naczyniowych (zgon, zawał serca, udar) lub zakrzepicy w stencie, w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie.

W badaniu CHARISMA i jednym z badań kohortowych (Simon), zwiększony wskaźnik występowania incydentów obserwowano wyłącznie u pacjentów ze słabą aktywnością metaboliczną izoenzymu, w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie.

W badaniach CURE, CLARITY, ACTIVE-A i jednym z badań kohortowych (Trenk), nie obserwowano zwiększonego wskaźnika incydentów związanego z przynależnością pacjentów do grup o różnej aktywności metabolicznej izoenzymu.

Żadna z powyższych analiz nie charakteryzowała się odpowiednią wielkością próby, umożliwiającą stwierdzenie różnic dotyczących wyników leczenia pacjentów ze słabą aktywnością metaboliczną izoenzymu.

Szczególne populacje

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

Zaburzenie czynności nerek

Po powtarzanych dawkach 75 mg klopidogrelu na dobę u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min), hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było mniejsze (25%) niż obserwowane u zdrowych osób, jakkolwiek przedłużenie krwawienia było podobne do tego, które obserwowano u zdrowych osób otrzymujących 75 mg klopidogrelu na dobę. Ponadto kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenie czynności wątroby

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

Rasa

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon (Typ A)
Makrogol 6000
Olej rycynowy uwodorniony

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Talk
Makrogol 3000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 28, 30, 50, 56, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych lub blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze (OPA/Al/PVC-Al) zawierające 28x1, 28x1 (opakowanie kalendarzowe), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 i 100x1 tabletek powlekanych w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B-2650 Edegem
Belgia

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

EU/1/10/651/001	Pudełka zawierające 28 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al
EU/1/10/651/002	Pudełka zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al
EU/1/10/651/003	Pudełka zawierające 50 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al
EU/1/10/651/004	Pudełka zawierające 56 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al
EU/1/10/651/005	Pudełka zawierające 84 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al
EU/1/10/651/006	Pudełka zawierające 90 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al
EU/1/10/651/007	Pudełka zawierające 100 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al
EU/1/10/651/008	Pudełka zawierające 28x1 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze
EU/1/10/651/009	Pudełka zawierające 28x1 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze (opakowanie kalendarzowe)
EU/1/10/651/010	Pudełka zawierające 30x1 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze
EU/1/10/651/011	Pudełka zawierające 50x1 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze
EU/1/10/651/012	Pudełka zawierające 56x1 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze
EU/1/10/651/013	Pudełka zawierające 84x1 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze
EU/1/10/651/014	Pudełka zawierające 90x1 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze
EU/1/10/651/015	Pudełka zawierające 100x1 tabletek powlekanych w blistrach OPA/Al/PVC-Al, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 październik 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 czerwiec 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

- **System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych**

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

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

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel HCS 75 mg tabletki powlekane
klopidogrel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także olej rycynowy uwodorniony.
W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B-2650 Edegem
Belgia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/651/001	28 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/002	30 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/003	50 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/004	56 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/005	84 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/006	90 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/007	100 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/008	28x1 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/009	28x1 tabletek powlekanych (opakowanie kalendarzowe)
EU/1/10/651/010	30x1 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/011	50x1 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/012	56x1 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/013	84x1 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/014	90x1 tabletek powlekanych
EU/1/10/651/015	100x1 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Clopidogrel HCS 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 tabletek powlekanych)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel HCS 75 mg tabletki powlekane
klopidogrel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HCS bvba

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (28x1 tabletek powlekanych – opakowanie kalendarzowe)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel HCS 75 mg tabletki powlekane
klopidogrel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HCS bvba

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Clopidogrel HCS 75 mg tabletki powlekane

Klopidogrel

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

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

Spis treści ulotki:

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

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

Clopidogrel HCS zawiera klopidogrel i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwplatek. Płytki krwi są bardzo małymi ciałkami we krwi, mniejszymi niż krwinki czerwone lub białe, które zlepiają się ze sobą podczas krzepnięcia krwi. Zapobiegając temu zlepianiu, leki przeciwplatekowe zmniejszają możliwość tworzenia się zakrzepów krwi (procesu, który nazywa się zakrzepicą).

Clopidogrel HCS stosowany jest u osób dorosłych, aby zapobiec tworzeniu się w stwardniałych miażdżycowo naczyniach krwionośnych (tętnicach) zakrzepów (skrzeplin), które mogą prowadzić do wystąpienia zdarzeń związanych z miażdżycą tętnic (takich jak: udar mózgu, zawał serca lub zgon).

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

- u pacjenta występuje miażdżycowe stwardnienie tętnic (zwane także miażdżycą tętnic) i
- u pacjenta poprzednio wystąpił zawał serca, udar mózgu lub występuje stan znany jako choroba tętnic obwodowych lub
- u pacjenta wystąpił silny ból klatki piersiowej znany jako „niestabilna dławica piersiowa” lub „zawał mięśnia sercowego” (zawał serca). W celu leczenia tego schorzenia lekarz może umieścić stent w zablokowanej lub zwężonej tętnicy celem przywrócenia skutecznego przepływu krwi. Lekarz prowadzący powinien także przepisać kwas acetylosalicylowy (substancja obecna w wielu lekach, stosowana zarówno w celu łagodzenia bólu i obniżenia gorączki, jak i w zapobieganiu krzepnięciu krwi).
- U pacjenta występuje nieregularne bicie serca, czyli tzw. „migotanie przedsionków” i pacjent nie może przyjmować leków nazywanych „doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi” (antagoniści witaminy K), które zapobiegają powstawaniu nowych i powiększaniu się istniejących zakrzepów krwi. Lekarz prowadzący powinien poinformować pacjenta, że doustne leki przeciwzakrzepowe są w takich przypadkach bardziej skuteczne niż kwas acetylosalicylowy albo jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z lekiem Clopidogrel HCS. W przypadku braku możliwości stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych i braku zagrożenia silnym krwawieniem lekarz powinien przepisać lek Clopidogrel HCS z kwasem acetylosalicylowym.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Clopidogrel HCS

Kiedy nie stosować leku Clopidogrel HCS

- Jeśli pacjent ma uczulenie na kłopidogrel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który powoduje obecnie krwawienie taki, jak wrzód żołądka lub krwawienie wewnątrz mózgu.
- Jeśli pacjenta ma ciężką chorobę wątroby.

Jeśli pacjent uważa, że dotyczy go którekolwiek z tych zaburzeń lub ma w ogóle jakiegokolwiek inne wątpliwości, powinien skonsultować się z lekarzem prowadzącym zanim zastosuje Clopidogrel HCS.

Ostrzeżenia i środki ostrożności Jeśli którakolwiek z sytuacji wymienionych poniżej dotyczy pacjenta, to przed zastosowaniem leku Clopidogrel HCS powinien on poinformować o tym lekarza prowadzącego:

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

Podczas stosowania leku Clopidogrel HCS:

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

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować tego leku u dzieci (w wieku poniżej 12 lat), ponieważ nie wykazuje on działania leczniczego w tej grupie pacjentów.

Inne leki i Clopidogrel HCS

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, również tych które pacjent planuje stosować, w tym także wydawanych bez recepty.

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

W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki mogące zwiększać ryzyko krwawienia, takie jak:
 - o doustne leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w celu hamowania procesu krzepnięcia krwi,
 - o niesteroidowe leki przeciwzapalne, zwykle stosowane do leczenia stanów bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów,
 - o heparyna lub jakikolwiek inny lek stosowany w celu zmniejszenia krzepliwości krwi,
 - o tyklopidyna i inne leki przeciw płytkowe,
 - o selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (w tym, lecz nie tylko, fluoksetyna lub fluoksamina), leki stosowane zwykle w leczeniu depresji,
- omeprazol lub ezomeprazol, leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych,
- flukonazol lub worykonazol, leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- efawirenz, lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV (ludzki wirus niedoboru odporności),
- karbamazepinę, lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów padaczki,
- moklobemid, lek stosowany w leczeniu depresji,
- repaglinid, lek stosowany w leczeniu cukrzycy,
- paklitaksel, lek stosowany w leczeniu raka.

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

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży.

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

Nie powinno się stosować tego leku w okresie karmienia piersią.

Należy zapytać lekarza prowadzącego czy podczas stosowania tego leku można karmić dziecko piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Prawdopodobnie Clopidogrel HCS nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

Clopidogrel HCS zawiera uwodorniony olej rycynowy

Może on powodować niestrawność lub biegunkę.

3. Jak stosować lek Clopidogrel HCS

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

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

Jeśli u pacjenta wystąpiły silne bóle w klatce piersiowej (niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca), lekarz prowadzący może przepisać od razu na rozpoczęcie leczenia 300 mg leku Clopidogrel HCS (4 tabletki po 75 mg). Potem zalecana dawka leku Clopidogrel HCS to jedna tabletka 75 mg na dobę (jak powyżej).

Clopidogrel HCS należy stosować tak długo, jak zaleca lekarz prowadzący.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Clopidogrel HCS

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

Pominięcie zastosowania leku Clopidogrel HCS

W przypadku pominięcia dawki leku Clopidogrel HCS i przypomnieniu sobie o niej w ciągu 12 godzin od pory przyjmowania leku, należy natychmiast przyjąć tabletkę. Kolejną tabletkę należy przyjąć o zwykłej porze.

W przypadku pominięcia przyjęcia dawki leku przez ponad 12 godzin, należy przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Dla opakowania zawierającego 28x1 tabletek pacjent może sprawdzić dzień, w którym ostatnio przyjął tabletkę odnosząc się do kalendarza wydrukowanego na blistrze.

Przerwanie stosowania leku Clopidogrel HCS

Nie należy przerywać stosowania leczenia bez konsultacji z lekarzem. Przed przerwaniem należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi:

- gorączka, objawy zakażenia lub uczucie skrajnego zmęczenia. Może to być spowodowane rzadko występującym zmniejszeniem liczby niektórych krwinek.
- objawy zaburzenia czynności wątroby takie, jak zażółcenie skóry i (lub) oczu (żółtaczką), związane lub nie z krwawieniem, które pojawia się pod skórą w postaci czerwonych punktowych plamek i (lub) stanem dezorientacji (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- obrzęk ust lub zaburzenia skóry takie, jak wysypki i świąd, pęcherze skórne. Może to być objawem reakcji alergicznych.

Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania leku Clopidogrel HCS jest krwawienie.

Krwawienie może wystąpić jako krwawienie w żołądku lub jelitach, siniak, krwiak (dziwne krwawienie lub zasinienie pod skórą), krwawienie z nosa, krew w moczu. Donoszono także o małej liczbie przypadków krwawienia w oku, do wnętrza głowy, płuc lub stawów.

Jeśli wystąpi przedłużone krwawienie podczas stosowania leku Clopidogrel HCS

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

Inne działania niepożądane obejmują:

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

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

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

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób):
żółtaczka, silny ból brzucha z lub bez bólu pleców, gorączka, trudności w oddychaniu, czasami skojarzone z kaszlem, uogólnione reakcje alergiczne (na przykład ogólne uczucie gorąca z nagłym ogólnym złym samopoczuciem aż do omdlenia); obrzęk ust, pęcherze skórne, alergia skórna, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej), obniżenie ciśnienia krwi, stan dezorientacji, omamy, ból stawów, ból mięśni, zaburzenia smaku.

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

Reakcje nadwrażliwości z bólem w klatce piersiowej lub bólem brzucha.

Ponadto lekarz prowadzący może wykryć zmiany w wynikach badań krwi lub moczu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Clopidogrel HCS

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na blistrze po: „Termin ważności (EXP):” i „EXP:”.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Clopidogrel HCS

- Substancją czynną leku jest klopidogrel. Każda tabletką powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci chlorowodorku).
- Inne składniki leku to (patrz punkt 2 „Clopidogrel HCS zawiera uwodorniony olej rycynowy”):
 - Rdzeń tabletki: celulozę mikrokrystaliczną, krzemionkę koloidalną bezwodną, krospowidon (typ A), makrogol 6000, olej rycynowy uwodorniony
 - Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E 172), talk i makrogol 3000.

Jak wygląda lek Clopidogrel HCS i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Clopidogrel HCS są różowe, okrągłe i lekko wypukłe.

Lek Clopidogrel HCS jest pakowany w pudełka tekturowe zawierające 28, 30, 50, 56, 84, 90 lub 100 tabletek powlekanych w blistrach, lub w pudełka tekturowe zawierające 28x1, 28x1 (opakowanie kalendarzowe), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 i 100x1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

HCS bvba, H. Kennisstraat 53, B-2650 Edegem, Belgia

Wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: (+49) 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: 47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

TEVA PHARMA, S.L.U.
Tel: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel:+ 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43/1/97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44(0) 1977 628500

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

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