

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plavix 75 mg tabletki powlekane  
Plavix 300 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Plavix 75 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidoogrelu (w postaci wodorosiarczanu).

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg laktozy i 3,3 mg, oleju rycynowego uwodornionego.

### Plavix 300 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg klopidoogrelu (w postaci wodorosiarczanu).

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 12 mg laktozy i 13,2 mg oleju rycynowego uwodornionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

### Plavix 75 mg tabletki powlekane

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym «75» po jednej stronie i «1171» po drugiej stronie.

### Plavix 300 mg tabletki powlekane

Różowe, podłużne, z wytłoczonym «300» po jednej stronie i «1332» po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### *Profilaktyka wtórna powikłań zakrzepowych w miażdżycy*

Klopidoogrel wskazany jest u:

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

### Plavix 75 mg tabletki powlekane

Kłopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę.

### Plavix 300 mg tabletki powlekane

Tabletka 300 mg kłopidogrelu jest przeznaczona do stosowania jako dawka nasycająca.

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 jednoznacznie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny efekt obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1).
- z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: 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).

W razie pominięcia dawki:

- Przed upływem 12 godzin od przewidzianego czasu przyjęcia dawki: pacjent powinien niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie.
  - Po upływie 12 godzin: pacjent powinien przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie i nie przyjmować podwójnej dawki.
- Dzieci i młodzież  
Kłopidogrelu nie należy stosować u dzieci, ze względu na wątpliwości dotyczące jego skuteczności (patrz punkt 5.1).
  - Zaburzenia czynności nerek  
Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

- Zaburzenia czynności wątroby  
Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Produkt można przyjmować jednocześnie z posiłkiem lub bez posiłku.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

##### *Krwawienia i zaburzenia hematologiczne*

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

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe nie jest tymczasowo pożądane, 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 należy go stosować ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

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

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

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

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

Zgłaszano przypadki nabytej hemofilii po leczeniu 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 kłopidogrelem należy przerwać.

#### *Świeży udar niedokrwienny*

Ze względu na brak danych, nie zaleca się stosowania kłopidogrelu podczas pierwszych 7 dni po ostrym udarze niedokrwiennym.

#### *Cytochrom P 450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetyka: U pacjentów ze słabym metabolizmem przez CYP2C19, kłopidogrel podawany w zalecanych dawkach tworzy mniej czynnego metabolitu kłopidogrelu i wywiera słabsze działanie na czynność płytek. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

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

#### *Substraty CYP2C8*

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

#### *Reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Doświadczenie dotyczące stosowania 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*

Plavix zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 addycyjnego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych związanych z ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

*Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:* Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

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

Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg o tej samej porze z klopidogrelem lub w odstępie 12 godzin prowadził do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu o 45%

(dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem o 39% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca) działania hamującego agregację płytek krwi. Podobnych interakcji należy oczekiwać w przypadku ezomeprazolu.

W badaniach obserwacyjnych i badaniach klinicznych opisywano niejednoznaczne dane dotyczące klinicznych następstw opisanych interakcji farmakokinetycznych (PK) lub farmakodynamicznych (PD) w odniesieniu do poważnych powikłań dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu lub ezomeprazolu (patrz punkt 4.4).

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

Brak jest danych wskazujących na to, aby inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak: leki blokujące receptory H<sub>2</sub> 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 po jednoczesnym podawaniu klopidogrelu. Leki zobojętniające sok żołądkowy nie zmieniały stopnia wchłaniania klopidogrelu.

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

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

Oprócz informacji o specyficznych interakcjach produktów leczniczych, opisanych powyżej, nie przeprowadzono badań interakcji klopidogrelu z niektórymi produktami leczniczymi zwykle podawanymi pacjentom z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy. Jednak pacjenci włączani do badań klinicznych z klopidogrelem otrzymywali wiele jednocześnie podawanych produktów leczniczych, w tym leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. 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*

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

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

### *Karmienie piersią*

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

### *Płodność*

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach klopidogrel nie zaburzał płodności.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

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

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

W badaniu CAPRIE<sub>2</sub> u pacjentów leczonych albo klopidogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3%. Częstość występowania ciężkich przypadków była podobna dla klopidogrelu i ASA.

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

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

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

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



w częstości występowania krwawień zakończonych zgonem (1,1% w grupie otrzymującej kłopidogrel 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*

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

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b> | <b>Często</b> | <b>Niezbyt często</b>                        | <b>Rzadko</b>                               | <b>Bardzo rzadko, częstość nieznana*</b>   |
|--|---------------|--|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego     |               | Małopłytkowość<br>leukopenia,<br>eozynofilia | Neutropenia,<br>w tym ciężka<br>neutropenia | Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP – Thrombotic thrombocytopenic purpura) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość                                |
| Zaburzenia serca                       |               |  |   | Zespół Kounisa (alergiczna dławica piersiowa związana ze skurczem naczyń wieńcowych/ alergiczny zawał mięśnia sercowego) związany z reakcją alergiczną na kłopidogrel*   |
| Zaburzenia układu immunologicznego     |               |  |   | Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)*, autoimmunologiczny zespół insulinowy, który może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, szczególnie u |

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                         | <b>Często</b>   | <b>Niezbyt często</b>   | <b>Rzadko</b>                          | <b>Bardzo rzadko, częstość nieznana*</b>  |
|--|---|---|--|---|
|  |   |   |  | pacjentów z podtypem HLA DRA4 (występującym częściej w populacji japońskiej)*   |
| Zaburzenia psychiczne  |   |   |  | Omamy, stan splątania   |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    |   | Krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy parestezje, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego |  | Zaburzenia smaku, utrata smaku  |
| Zaburzenia oka   |   | Krwawienia do oka (dospojówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)  |  |   |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     |   |   | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |   |
| Zaburzenia naczyniowe  | Krwiak  |   |  | Ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze   |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienia z nosa   |   |  | Krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie płuc   |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Krwotok z przewodu pokarmowego biegunka, bóle brzucha, niestrawność | Wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem gazów                  | Krwotok pozaotrzewnowy                 | Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Często                       | Niezbyt często                                | Rzadko       | Bardzo rzadko, częstość nieznana*  |
|---|------------------------------|---|--------------|--|
|   |                              |   |              | 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 naczyńioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            |                              |   | Ginekomastia |  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                              |   |              | Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe  |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                              | Krwiomocz                                     |              | Zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi,  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Krwawienie w miejscu wkłucia |   |              | Gorączka   |

| Klasyfikacja układów i narządów | Często | Niezbyt często   | Rzadko | Bardzo rzadko, częstość nieznana* |
|---------------------------------|--------|--|--------|-----------------------------------|
| Badania diagnostyczne           |        | Wydłużenie czasu krwawienia,<br>zmniejszenie liczby neutrofilii,<br>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 czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit kłopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek kłopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Czynny metabolit kłopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y<sub>12</sub> i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego płytki poddane działaniu kłopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Kłopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.

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

### *Działanie farmakodynamiczne*

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

### *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność klopidogrelu były oceniane w 5 badaniach przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 88 000 pacjentów: badanie CAPRIE, porównujące klopidogrel z ASA, i badania CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A porównujące klopidogrel z placebo, oba produkty lecznicze podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

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

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

Klopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem [analiza ITT (ang.)], zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej klopidogrel 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 klopidogrelem (5,8%) a ASA (6,0%).

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

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

### *Ostry zespół wieńcowy*

Badanie CURE obejmowało 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q) i prezentujących w ciągu 24 godzin początek ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących

niedokrwienie. Pacjenci musieli mieć albo zmiany w EKG zgodne z nowym niedokrwieniem albo podwyższone enzymy sercowe lub troponinę I lub T, co najmniej 2-krotnie przewyższające górną granicę normy. Pacjentów randomizowano do klopidogrelu (300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg/dobę, N=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 klopidogrel 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 klopidogrelem i 719 (11,4%) w grupie leczonej placebo, względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej klopidogrelem: 20% (95% CI: 10% do 28%; p=0,00009) (względne zmniejszenie ryzyka: 17% w przypadku, gdy pacjenci byli leczeni zachowawczo, 29% w przypadku pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych (ang. 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 klopidogrel + ASA nie zwiększała się dalej, podczas gdy ryzyko krwotoku utrzymywało się (patrz punkt 4.4).

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

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

Wyniki uzyskane w populacjach o różnych charakterystykach (np. niestabilna dławica piersiowa lub MI bez załamka Q, poziomy ryzyka od niskiego do wysokiego, cukrzyca, potrzeba wykonania rewaskularyzacji, wiek, płeć, itd.) były zgodne z wynikami pierwotnej analizy. Szczególnie, w analizie *post hoc*, którą objęto 2172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znamienne RRR o 26,2% na korzyść klopidogrelu względem placebo, w odniesieniu do równorzędnego 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 klopidogrelem w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

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

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

Badanie CLARITY obejmowało 3491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Pacjenci otrzymywali klopidogrel (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  $\geq$  65 roku życia. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% leki beta-adrenolityczne, 54,7% inhibitory ACE a 63% statyny.

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

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

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

#### Deeskalacja leczenia inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub> w ostrym zespole wieńcowym

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy (łączna częstość występowania zgonu z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru i wystąpienia krwawienia stopnia  $\geq 2$  według kryteriów BARC w ciągu 12 miesięcy) został osiągnięty potwierdzając równoważność leczenia. U 95 pacjentów (7%) w grupie, w której przeprowadzono deeskalację terapii i u 118 pacjentów (9%) w grupie kontrolnej ( $p$  równoważności = 0,0004) wystąpił punkt końcowy. Przeprowadzona deeskalacja leczenia nie skutkowała zwiększonym całkowitym ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwiennych (2,5% w grupie z deeskalacją leczenia, w porównaniu z 3,2% w grupie kontrolnej;  $p$  równoważności = 0,0115), ani kluczowym drugorzędowym punktem końcowym obejmującym



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

### *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  $\geq 75$  lat lub wiek 55-74 lat u osoby z cukrzycą leczoną farmakologicznie, udokumentowanym przebyłym zawałem mięśnia sercowego, bądź chorobą wieńcową; farmakoterapia nadciśnienia tętniczego; przebyty udar, napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), lub zator naczyń innych niż w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; niedoczynność lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory  $<45\%$ ; oraz udokumentowana miażdżycza naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika CHADS<sub>2</sub> wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

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

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

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

Liczba pacjentów, u których stwierdzono pierwszorzędowy punkt końcowy badania (czas do pierwszego epizodu udaru, zawału mięśnia sercowego, zatorowości poza OUN, lub zgonu z przyczyn naczyniowych) wynosiła 832 (22,1%) w grupie otrzymującej 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

klopidogrel z kwasem acetylosalicylowym i u 408 (10,8%) po zastosowaniu placebo z kwasem acetylosalicylowym (względne zmniejszenie ryzyka 28,4%; 95% CI 16,8% do 38,3%;  $p=0,00001$ ).

#### *Dzieci i młodzież*

W badaniu ze zwiększaniem dawki, obejmującym 86 noworodków lub niemowląt w wieku do 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy (PICOLO) klopidogrel oceniano w kolejnych dawkach 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg mc. u noworodków i niemowląt oraz w dawce 0,15 mg/kg mc. wyłącznie u niemowląt. Dawka 0,2 mg/kg mc. powodowała największe procentowe zahamowanie na poziomie 49,3% (agregacji płytek indukowanej 5  $\mu$ M ADP), co było porównywalne z danymi uzyskanymi u dorosłych przyjmujących produkt Plavix w dawce 75 mg/dobę.

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### *Wchłanianie*

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

#### *Dystrybucja*

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

#### *Metabolizm*

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

wyzolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując ich agregację.

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

#### *Eliminacja*

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

#### *Farmakogenetyka*

CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jak i metabolitu pośredniego 2-oksokłopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatekcyjne działanie czynnego metabolitu kłopidogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi różnią się w zależności od genotypu CYP2C19.

Allel CYP2C19\*1 odpowiada w pełni funkcjonującemu metabolizmowi, natomiast allele CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 są nieczynne. Allele CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 odpowiadają za większość przypadków słabego metabolizmu u osób rasy białej 85% i 99% osób rasy żółtej. Inne allele związane z całkowitym lub częściowo zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i obejmują CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, and \*8. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z wyżej wymienionych nieczynnych alleli. Opublikowane dane dotyczące częstości występowania osób ze słabym metabolizmem CYP2C19 wskazują na około 2% w rasie białej, 4% w rasie czarnej i 14% w rasie żółtej. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

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

Podobne do powyższych wyniki otrzymano w wyniku meta-analizy obejmującej 6 badań i 335 pacjentów leczonych kłopidogrelem w stanie równowagi, która wykazała, że ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 28% u pacjentów ze średnim metabolizmem i o 72% u pacjentów ze słabym metabolizmem, natomiast hamowanie agregacji płytek (5  $\mu$ M ADP) było zmniejszone z różnicą w IPA wynoszącą, odpowiednio, 5,9% i 21,4%, w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne wyniki leczenia kłopidogrelem nie był oceniany w prospektywnych randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Przeprowadzono jednak liczne analizy retrospektywne w celu oceny tego wpływu u pacjentów leczonych kłopidogrelem, dla których

znane były wyniki genotypowania: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), oraz ACTIVE-A (n=601), jak również liczne opublikowane badania kohortowe.

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

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

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Po 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.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Rasa*

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

Mannitol (E 421)  
Makrogol 6000  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Olej rycynowy uwodorniony  
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Otoczka:

Hypromeloza (E 464)  
Laktoza jednowodna  
Triacetyna (E 1518)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Środek nablyszczający:

Wosk Carnauba

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Blistry PVC/PVDC/Aluminium: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Blistry z aluminium: brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

#### Plavix 75 mg tabletki powlekane

Blistry PVC/PVDC/Aluminium lub blistry z aluminium w pudełku tekturowym zawierające 7, 14, 28, 30, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Perforowane jednostkowe blistry PVC/PVDC/Aluminium lub z aluminium w pudełku tekturowym zawierające 50 tabletek powlekanych.

#### Plavix 300 mg tabletki powlekane

Perforowane, jednostkowe blistry z aluminium w pudełkach tekturowych zawierające 4, 10, 30 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

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

Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Francja

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

### Plavix 75 mg tabletki powlekane

EU/1/98/069/001 – Pudełka po 28 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium  
EU/1/98/069/002 – Pudełka po 50x1 tabletki powlekane w blistrach PVC/PVDC/ Aluminium  
EU/1/98/069/003 – Pudełka po 84 tabletki powlekane w blistrach PVC/PVDC/ Aluminium  
EU/1/98/069/004 – Pudełka po 100 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/ Aluminium  
EU/1/98/069/005 – Pudełka po 30 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/ Aluminium  
EU/1/98/069/006 – Pudełka po 90 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/ Aluminium  
EU/1/98/069/007 – Pudełka po 14 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/ Aluminium  
EU/1/98/069/011 – Pudełka po 7 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/ Aluminium

EU/1/98/069/013 – Pudełka po 28 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/014 – Pudełka po 50x1 tabletki powlekane w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/015 – Pudełka po 84 tabletki powlekane w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/016 – Pudełka po 100 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/017 – Pudełka po 30 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/018 – Pudełka po 90 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/019 – Pudełka po 14 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/020 – Pudełka po 7 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

### Plavix 300 mg tabletki powlekane

EU/1/98/069/008 – Pudełka po 4 tabletek powlekanych w perforowanych, jednostkowych blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/009 – Pudełka po 30 tabletek powlekanych w perforowanych, jednostkowych blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/010 – Pudełka po 100 tabletek powlekanych w perforowanych, jednostkowych blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/012 – Pudełka po 10 tabletek powlekanych w perforowanych, jednostkowych blistrach z aluminium

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lipca 1998  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2008

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne 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 wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

- Plavix 75 mg tabletki powlekane

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

Delpharm Dijon  
6, Boulevard de l'Europe  
F-21800 Quétigny  
Francja

Sanofi Synthelabo Limited  
Edgefield Avenue  
Fawdon  
Newcastle upon Tyne NE3 3TT - UK  
Wielka Brytania

Sanofi S.p.A.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ) – Włochy

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Francja

- Plavix 300 mg tabletki powlekane

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

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR)**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych o których mowa w art.

107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI LUB 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**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

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

Plavix 75 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu).

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

Zawiera także olej rycynowy uwodorniony i laktozę. Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
50 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
90 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych  
14 tabletek powlekanych  
7 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 temperaturze poniżej 30°C. (dla blistrów PVC/PVDC/Aluminium)  
lub Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku. (dla blistrów z aluminium)

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie F-75008 Paris  
Francja

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/069/001 28 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium  
EU/1/98/069/002 50x1 tabletki powlekane w blistrach PVC/PVDC/Aluminium  
EU/1/98/069/003 84 tabletki powlekane w blistrach PVC/PVDC/Al  
EU/1/98/069/004 100 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium  
EU/1/98/069/005 30 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium  
EU/1/98/069/006 90 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium  
EU/1/98/069/007 14 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium  
EU/1/98/069/011 7 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium  
EU/1/98/069/013 28 tabletek w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/014 50x1 tabletki powlekane w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/015 84 tabletki powlekane w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/016 100 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/017 30 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/018 90 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/019 14 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/020 7 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Plavix 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  
(BLISTER/7, 14, 28 lub 84 tabletki w pudełku)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Plavix 75 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Clir SNC

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

**Dni kalendarzowe**

pn.  
wt.  
śr.  
czw.  
pt.  
sob.  
ndz.

**Tydzień 1**

Tydzień 2 (tylko dla opakowań po 14, 28 i 84 tabletek)

Tydzień 3 (tylko dla opakowań po 28 i 84 tabletek)

Tydzień 4 (tylko dla opakowań po 28 i 84 tabletek)



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB STRIPSACH**

**BLISTER/ 30, 50, 90 lub 100 tabletek**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Plavix 75 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Clir SNC

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

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

Plavix 300 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 300 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu).

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

Zawiera także olej rycynowy uwodorniony i laktozę. Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

4 tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych  
10 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****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie F-75008 Paris  
Francja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/98/069/008 4x1 tabletki powlekane w perforowanych jednostkowych blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/009 30x1 tabletki powlekane w perforowanych jednostkowych blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/010 100x1 tabletki powlekane w perforowanych jednostkowych blistrach z aluminium  
EU/1/98/069/012 10x1 tabletki powlekane w perforowanych jednostkowych blistrach z aluminium

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEME BRAILLE'A**

Plavix 300 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 STRIPSACH**

**BLISTER/ 4, 10, 30 lub 100 tabletek**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Plavix 300 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Clir SNC

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Plavix 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 jakichkolwiek 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 Plavix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Plavix
3. Jak stosować lek Plavix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Plavix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Plavix zawiera klopidogrel i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwplatekcyjnymi. Płytki krwi są bardzo małymi ciałkami we krwi, które zlepiają się ze sobą podczas krzepnięcia krwi. Zapobiegając temu zlepianiu, leki przeciwplatekcyjne zmniejszają możliwość tworzenia się zakrzepów krwi (procesu, który nazywa się zakrzepicą).

Plavix stosuje się u dorosłych pacjentów, 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).

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

- u pacjenta występuje miażdżycowe stwardnienie tętnic (zwane także miażdżycą tętnic) i
- u pacjenta poprzednio wystąpił zawał serca, udar mózgu lub występuje stan znany jako choroba tętnic obwodowych lub
- u pacjenta wystąpił silny ból w klatce piersiowej znany jako „niestabilna dławica piersiowa” lub „zawał mięśnia sercowego” (zawał serca). W celu leczenia tego schorzenia lekarz może umieścić stent w zablokowanej lub zwężonej tętnicy, celem przywrócenia skutecznego przepływu krwi. Lekarz prowadzący 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 Plavix. W przypadku braku możliwości stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych i braku zagrożenia silnym krwawieniem lekarz powinien przepisać lek Plavix z kwasem acetylosalicylowym.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Plavix

### Kiedy nie przyjmować leku Plavix

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

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

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli którakolwiek z sytuacji wymienionych poniżej dotyczy pacjenta, to przed przyjęciem leku Plavix 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 z zabiegiem stomatologicznym)
  - planowany w następnych siedmiu dniach zabieg chirurgiczny (włącznie z zabiegiem stomatologicznym)
- jeśli u pacjenta stwierdzono zakrzep w tętnicy mózgu (udar niedokrwienny), który wystąpił w ciągu ostatnich siedmiu dni
- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek lub wątroby
- jeśli pacjent miał w przeszłości alergię lub uczulenie na którykolwiek z leków stosowanych w leczeniu tej choroby.

Podczas stosowania leku Plavix:

- 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 nie dającego się wyjaśnić uczucia skrajnego zmęczenia, stanem dezorientacji, zażółceniem skóry lub oczu (żółtaczka) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- W przypadku skaleczenia lub zranienia, czas jaki upłynie zanim krwawienie ustanie, może być nieco dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega powstawaniu zakrzepów krwi. Nie sprawia to zwykle kłopotów przy niewielkich skaleczeniach i zranieniach np. skaleczenia w czasie golenia. Tym niemniej, w przypadku wystąpienia krwawienia, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- Lekarz prowadzący może zlecić przeprowadzenie badań krwi.

### Dzieci i młodzież

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

### Lek Plavix a inne leki

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

Niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Plavix i odwrotnie.

W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki mogące zwiększać ryzyko krwawienia, takie jak:
  - o doustne leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w celu hamowania procesu krzepnięcia krwi,
  - o niesteroidowe leki przeciwzapalne, zwykle stosowane do leczenia stanów bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów,
  - o heparynę lub inne leki podawane we wstrzyknięciach stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi,
  - o tyklopidynę i inne leki przeciwplatekcyjne,
  - o selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (w tym, lecz nie tylko, fluoksetyna lub fluwoksamina), 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 Plavix 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.

#### **Lek Plavix z jedzeniem i pić**

Plavix można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie zaleca się stosowania tego leku w okresie ciąży.

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

Nie należy stosować tego leku w okresie karmienia piersią.

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

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Plavix nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

#### **Plavix zawiera laktozę**

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

#### **Plavix zawiera olej rycynowy uwodorniony**

Może to powodować niestrawność lub biegunkę.



### 3. Jak stosować lek Plavix

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

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

Jeśli u pacjenta wystąpiły silne bóle w klatce piersiowej (niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca), lekarz prowadzący może przepisać od razu na rozpoczęcie leczenia 300 mg leku Plavix (1 tabletkę po 300 mg lub 4 tabletki po 75 mg). Potem zalecana dawka leku Plavix to jedna tabletkę 75 mg na dobę (jak powyżej).

Plavix należy stosować tak długo, jak zalecił lekarz prowadzący.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Plavix**

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

#### **Pominięcie przyjęcia leku Plavix**

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

Jeśli pacjent zapomni o tym na dłużej niż 12 godzin, powinien po prostu zażyć następną pojedynczą dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Stosując lek w opakowaniach po 7, 14, 28 lub 84 tabletki pacjent może sprawdzić dzień, w którym ostatnio zażył tabletkę leku Plavix na kalendarzu wydrukowanym na blistrze.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Plavix**

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

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

### 4. Możliwe działania niepożądane

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

#### **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli u pacjenta wystąpią:**

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

**Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania leku Plavix 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 Plavix**

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 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

### **Inne działania niepożądane to:**

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów):

Biegunka, bóle brzucha, niestrawność lub zgaga.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów):

Ból głowy, owrzodzenie żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, nadmiar gazów w żołądku lub jelitach, wysypki, świąd, zawroty głowy, uczucie ścierpnięcia lub zdrętwienia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów):

Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, powiększenie piersi u mężczyzn.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 000 pacjentów):

Żółtaczka, silne bóle brzucha z lub bez bólu pleców, gorączka, trudności w oddychaniu, czasami skojarzone z kaszlem, uogólnione reakcje alergiczne (na przykład, ogólne uczucie gorąca z nagłym ogólnym złym samopoczuciem aż do omdlenia), obrzęk ust, pęcherze skórne, alergia skórna, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej), obniżenie ciśnienia krwi, stan dezorientacji, omamy, bóle stawów, bóle mięśniowe, zaburzenia smaku lub utrata smaku.

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

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

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

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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

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

## **5. Jak przechowywać lek Plavix**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Patrz warunki przechowywania na pudełku tekturowym.

Jeśli Plavix jest pakowany w blistry PVC/PVDC/Aluminium, przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Jeśli Plavix jest pakowany w blistry z aluminium, brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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

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

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Plavix**

Substancją czynną leku jest klopidoogrel. Każda tabletką zawiera 75 mg klopidoogrelu (w postaci wodorosiarczynu).

Pozostałe składniki to (patrz punkt 2 „Plavix zawiera laktozę” i „Plavix zawiera olej rycynowy uwodorniony”):

- Rdzeń tabletki: mannitol (E 421), olej rycynowy uwodorniony, celuloza mikrokrystaliczna, makrogol 6000 i hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona,
- Otoczką: laktoza jednowodna (cukier mleczny), hypromeloza (E 464), triacetyna (E 1518), żelaza tlenek czerwony (E 172), tytanu dwutlenek (E 171)
- Substancja nabłyszczająca: wosk Carnauba.

### **Jak wygląda lek Plavix i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane leku Plavix 75 mg są okrągłe, obustronnie wypukłe, różowe, z wytłoczoną liczbą ‘75’ na jednej stronie i liczbą ‘1171’ na drugiej stronie. Lek Plavix jest pakowany w pudełka tekturowe zawierające:

- 7, 14, 28, 30, 84, 90 i 100 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium lub w blistrach z aluminium
- 50 x 1 tabletką w perforowanych jednostkowych blistrach z PVC/PVDC/Aluminium lub z aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

#### **Podmiot odpowiedzialny**

Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie F-75008 Paris  
Francja

#### **Wytwórca**

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

lub

Sanofi-Synthelabo Limited,  
Edgefield Avenue, Fawdon  
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT – UK,  
Wielka Brytania

lub

Delpharm Dijon  
6, Boulevard de l’Europe,  
F-21800 Quétigny,  
Francja

lub  
Sanofi S.p.A.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ) – Włochy  
lub  
Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Francja

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark 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**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 3488

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Lietuva**

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**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.p.A.  
Tel: 800.536 389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

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

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Plavix 300 mg tabletki powlekane klopidogrel

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek 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 Plavix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Plavix
3. Jak stosować lek Plavix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Plavix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Plavix zawiera klopidogrel i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwplatekarnymi. Płytki krwi są bardzo małymi ciałkami we krwi, które zlepiają się ze sobą podczas krzepnięcia krwi. Zapobiegając temu zlepianiu, leki przeciwplatekarnie zmniejszają możliwość tworzenia się zakrzepów krwi (procesu, który nazywa się zakrzepicą).

Plavix stosuje się u dorosłych pacjentów, 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).

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

- u pacjenta występuje miażdżycowe stwardnienie tętnic (zwane także miażdżycą tętnic) i
- u pacjenta poprzednio wystąpił zawał serca, udar mózgu lub występuje stan znany jako choroba tętnic obwodowych lub
- u pacjenta wystąpił silny ból w klatce piersiowej znany jako „niestabilna dławica piersiowa” lub „zawał mięśnia sercowego” (zawał serca). W celu leczenia tego schorzenia lekarz może umieścić stent w zablokowanej lub zwężonej tętnicy, celem przywrócenia skutecznego przepływu krwi. Lekarz prowadzący 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 Plavix. W przypadku braku możliwości stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych i braku zagrożenia silnym krwawieniem lekarz powinien przepisać lek Plavix z kwasem acetylosalicylowym.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Plavix

### Kiedy nie przyjmować leku Plavix

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

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

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli którakolwiek z sytuacji wymienionych poniżej dotyczy pacjenta, to przed przyjęciem leku Plavix 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 z zabiegiem stomatologicznym)
  - planowany w następnych siedmiu dniach zabieg chirurgiczny (włącznie z zabiegiem stomatologicznym)
- jeśli u pacjenta stwierdzono zakrzep w tętnicy mózgu (udar niedokrwienny), który wystąpił w ciągu ostatnich siedmiu dni
- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek lub wątroby
- jeśli pacjent miał w przeszłości alergię lub uczulenie na którykolwiek z leków stosowanych w leczeniu tej choroby.

Podczas stosowania leku Plavix:

- 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 nie dającego się wyjaśnić uczucia skrajnego zmęczenia, stanem dezorientacji, zażółceniem skóry lub oczu (żółtaczką) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- W przypadku skaleczenia lub zranienia, czas jaki upłynie zanim krwawienie ustanie, może być nieco dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega 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, ponieważ nie wykazuje on działania leczniczego w tej grupie pacjentów.

### Lek Plavix a inne leki

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

Niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Plavix i odwrotnie.

W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent stosuje:

- leki mogące zwiększać ryzyko krwawienia, takie jak:
  - o doustne leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w celu hamowania procesu krzepnięcia krwi,
  - o niesteroidowe leki przeciwzapalne, zwykle stosowane do leczenia stanów bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów,
  - o heparynę lub inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi,
  - o tyklopidynę i inne leki przeciwplatekcyjne,
  - o selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (w tym, lecz nie tylko, fluoksetynę lub fluoksaminę), 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 Plavix 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.

#### **Lek Plavix z jedzeniem i pićm**

Plavix można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie zaleca się stosowania tego leku w okresie ciąży.

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

Nie należy stosować tego leku w okresie karmienia piersią.

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

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Plavix nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

#### **Plavix zawiera laktozę**

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

#### **Plavix zawiera olej rycynowy uwodorniony**

Może to powodować niestrawność lub biegunkę.



### 3. Jak stosować lek Plavix

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

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

Jeśli u pacjenta wystąpiły silne bóle w klatce piersiowej (niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca), lekarz prowadzący może przepisać od razu na rozpoczęcie leczenia 300 mg leku Plavix (1 tabletkę po 300 mg lub 4 tabletki po 75 mg). Potem zalecana dawka leku Plavix to jedna tabletkę 75 mg na dobę (jak powyżej).

Plavix należy stosować tak długo, jak zalecił lekarz prowadzący.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Plavix**

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

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

### 4. Możliwe działania niepożądane

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

#### **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli u pacjenta wystąpią:**

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

**Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania leku Plavix 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 Plavix**

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 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

#### **Inne działania niepożądane to:**

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów):  
Biegunka, bóle brzucha, niestrawność lub zgaga.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów):

Ból głowy, owrzodzenie żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, nadmiar gazów w żołądku lub jelitach, wysypki, świąd, zawroty głowy, uczucie ścierpięcia lub zdrętwienia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów):

Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, powiększenie piersi u mężczyzn.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 000 pacjentów):

Żółtaczka, silne bóle brzucha z lub bez bólu pleców, gorączka, trudności w oddychaniu, czasami skojarzone z kaszlem, uogólnione reakcje alergiczne (na przykład, ogólne uczucie gorąca z nagłym ogólnym złym samopoczuciem aż do omdlenia), obrzęk ust, pęcherze skórne, alergica skórna, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej), obniżenie ciśnienia krwi, stan dezorientacji, omamy, bóle stawów, bóle mięśniowe, zaburzenia smaku lub utrata smaku.

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

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

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

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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

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

## **5. Jak przechowywać lek Plavix**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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

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

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Plavix**

Substancją czynną leku jest klopidogrel. Każda tabletką zawiera 300 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu).

Pozostałe składniki to (patrz punkt 2 „Plavix zawiera laktozę” i „Plavix zawiera olej rycynowy uwodorniony”):

- Rdzeń tabletki: mannitol (E 421), olej rycynowy uwodorniony, celuloza mikrokrystaliczna, makrogol 6000 i hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona,
- Otoczką: laktoza jednowodna (cukier mleczny), hypromeloza (E 464), triacetyna (E 1518), żelaza tlenek czerwony (E 172), tytanu dwutlenek (E 171),

- Substancja nablyszczająca: wosk Carnauba.

### **Jak wygląda lek Plavix i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane leku Plavix 300 mg są podłużne, różowe, z wytłoczoną liczbą '300' na jednej stronie i liczbą '1332' na drugiej stronie. Lek Plavix jest pakowany w pudełka tekturowe zawierające 4x1, 10x1, 30x1 i 100x1 tabletki w perforowanych, jednostkowych blistrach z aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie F-75008 Paris  
Francja

### **Wytwórca**

Sanofi Winthrop Industrie  
1, Rue de La Vierge, Ambarès & Lagrave,  
F-33565 Carbon Blanc cedex, Francja

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 (0)2 970 53 00

### **Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

### **Danmark**

sanofi-aventis Denmark 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**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 3488

### **Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

### **España**

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

### **Lietuva**

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»  
Tel: +370 5 2755224

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

### **Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**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.p.A.  
Tel: 800.536 389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

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