

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidoogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 75 mg kwasu acetylosalicylowego (ang. ASA).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 102,6 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Tabletki powlekane koloru żółtego, w kształcie kapsułki. Tabletki mają długość 14,0 mm i szerokość 6,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva wskazany jest w profilaktyce powikłań zakrzepowych w przebiegu miażdżycy u osób dorosłych, którzy przyjmują zarówno klopidoogrel, jak i kwas acetylosalicylowy (ASA).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jest złożonym produktem leczniczym, zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych, przeznaczonym do kontynuacji dotychczasowego leczenia:

- Ostrego zespołu wieńcowego 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
- Ostrego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów leczonych zachowawczo, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva stosuje się po rozpoczęciu leczenia przy użyciu podawanego oddzielnie klopidoogrelu i ASA.

- *U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): Nie określono jednoznacznie optymalnego czasu trwania leczenia. Dane pochodzące z badań klinicznych potwierdzają zasadność stosowania przez okres do 12 miesięcy, a najkorzystniejsze działanie obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1). W przypadku zaprzestania stosowania złożonego produktu*

klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego podawanie jednego z produktów leczniczych o działaniu przeciwplatek może być korzystne dla pacjentów.

- *U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST:* Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania klopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.1). W przypadku zaprzestania stosowania złożonego produktu klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego, podawanie jednego z produktów leczniczych o działaniu przeciwplatek może być korzystne dla pacjentów.

W przypadku pominięcia dawki leku:

- Jeżeli czas od planowanego podania stałej dawki jest krótszy niż 12 godzin: należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę, a kolejną dawkę o wyznaczonej porze zgodnie z dotychczasowym dawkowaniem.
- Jeżeli jest dłuższy niż 12 godzin: należy przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze zgodnie z dotychczasowym dawkowaniem i nie należy stosować dawki podwójnej.
- **Dzieci i młodzież**
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Połączenie klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego nie jest zalecane do stosowania w tej populacji.
- **Zaburzenia czynności nerek**
Połączenia klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3). Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy zachować ostrożność stosując połączenie klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego w tej populacji pacjentów.
- **Zaburzenie czynności wątroby**
Połączenia klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień jest ograniczone (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy zachować ostrożność stosując połączenie klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego w tej populacji pacjentów.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Można przyjmować z posiłkiem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym dwóch substancji czynnych, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na substancje czynne, 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 wewnętrzny.

Z uwagi na zawartość ASA, połączenie klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego przeciwwskazane jest również następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz współwystępowanie astmy oskrzelowej, zapalenia błony śluzowej nosa i polipów nosa. U pacjentów z występującą wcześniej mastocytozą, u których stosowanie kwasu acetylosalicylowego może wywoływać ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs krążeniowy z uderzeniami gorąca, niedociśnieniem, tachykardią i wymiotami).

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie i schorzenia hematologiczne

Ze względu na ryzyko krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych, należy bezzwłocznie rozważyć wykonanie badania morfologii krwi i (lub) innych właściwych badań w razie pojawienia się podczas stosowania produktu leczniczego objawów klinicznych wskazujących na możliwość takiego działania (patrz punkt 4.8). Ponieważ połączenie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego zawiera dwie substancje czynne o działaniu przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko krwawienia w wyniku urazu, zabiegu chirurgicznego, lub innych stanów patologicznych, a także u pacjentów leczonych przy użyciu innych NLPZ, w tym inhibitory COX-2, heparyny, inhibitorów glikoprotein IIb/IIIa, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz leków trombolitycznych. Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy stomatologów o przyjmowaniu połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego produktu leczniczego. Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, należy rozważyć potrzebę stosowania dwóch substancji czynnych o działaniu przeciwplatek i ocenić możliwość użycia produktu leczniczego zawierającego tylko jedną substancję czynną. W przypadku konieczności czasowego przerwania leczenia przeciwplatekowego, należy zaprzestać stosowania połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

Połączenie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza żołądkowo-jelitowych i wewnątrzgałkowych).

Pacjentów należy poinformować, że hamowanie krwawienia może trwać dłużej, niż zazwyczaj, jeśli przyjmują połączenie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego, i że należy informować lekarza o każdym nietypowym krwawieniu (miejsce lub czas trwania krwawienia).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP - Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)

Bardzo rzadko po podaniu kłopidogrelu opisywano przypadki zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP), niekiedy po krótkim okresie stosowania. Choroba charakteryzuje się występowaniem małopłytkowości i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, której towarzyszyć mogą zmiany neurologiczne, zaburzenia czynności nerek, lub też gorączka. TTP jest schorzeniem, mogącym potencjalnie prowadzić do zgonu i wymaga pilnego leczenia, w tym plazmaferezy.

Hemofilia nabyta (ang. AH - acquired haemophilia)

Po podaniu kłopidogrelu opisywano przypadki nabytej hemofilii. 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 produktem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid należy przerwać.

Przebyty niedawno epizod przemijającego niedokrwienia mózgu lub udar

Jednoczesne stosowanie ASA i kłopidogrelu zwiększało częstość występowania dużych krwawień u pacjentów, którzy przebyli niedawno epizod przemijającego niedokrwienia mózgu lub udar i byli

obarczeni wysokim ryzykiem nawrotu epizodu niedokrwienia. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując razem obie substancje czynne poza sytuacjami, w których potwierdzono korzyści kliniczne płynące z ich skojarzenia.

Cytochrom P450 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 metabolizowany jest do czynnego metabolitu przy współdziale 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 stosowania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkt 4.5 wykaz inhibitorów CYP2C19, patrz również punkt 5.2).

Alergiczne reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

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

Środki ostrożności wymagane w związku z ASA

- Pacjenci, u których rozpoznano astmę lub schorzenia alergiczne obarczeni są zwiększonym ryzykiem reakcji nadwrażliwości.
- Pacjenci z dną, ponieważ małe dawki ASA zwiększają stężenia kwasu moczowego.
- U dzieci poniżej lat 18 istnieje prawdopodobny związek między ASA i zespołem Reye'a. Zespół Reye'a jest bardzo rzadką chorobą, która może prowadzić do zgonu.

Przewód pokarmowy (ang. GI – Gastrointestinal)

Należy zachować ostrożność stosując połączenie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzano owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienie do żołądka lub dwunastnicy, bądź objawy dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego o niewielkim nasileniu, ponieważ mogą być one związane z owrzodzeniem żołądka, potencjalnie zagrażającym krwawieniem. Występować mogą działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, jak ból żołądka, zgaga, nudności, wymioty, oraz krwawienie w obrębie przewodu pokarmowego. Objawy dotyczące przewodu pokarmowego o niewielkim nasileniu, takie jak niestrawność, występują często i mogą pojawić się w dowolnym okresie leczenia. Lekarze powinni być wyczuleni na pojawienie się objawów owrzodzeń i krwawień w obrębie przewodu pokarmowego, nawet, jeżeli wcześniej nie występowały objawy dotyczące przewodu pokarmowego. Należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego oraz postępowaniu, jakie należy wdrożyć w razie ich wystąpienia (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) oraz zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

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

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa

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

Heparyna

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników, stosowanie kłopidogrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez kłopidogrel. Możliwe jest istnienie interakcji farmakodynamicznej między połączeniem kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego oraz heparyną, prowadzącej do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne ich stosowanie wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne

Bezpieczeństwo jednoczesnego podawania kłopidogrelu, leków trombolitycznych swoistych lub nieswoistych dla fibryny oraz heparyn oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna do obserwowanej podczas jednoczesnego podawania leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8). Ponieważ nie określono jednoznacznie bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego z innymi lekami trombolitycznymi, należy zachować ostrożność w takich przypadkach (patrz punkt 4.4).

NLPZ

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie kłopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i NLPZ, włączając inhibitory COX-2 (patrz punkt 4.4).

Dane doświadczalne sugerują możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. Z uwagi jednak na ograniczone dane ze wspomnianych badań oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.1).

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI)

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

Inne sposoby leczenia stosowane jednocześnie z kłopidogrelem

Ponieważ kłopidogrel metabolizowany jest do czynnego metabolitu przy współdziale CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność wspomnianego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Do produktów leczniczych hamujących aktywność CYP2C19 należy omeprazol i esomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, ciprofloksacyna, cymetydyna, karbamazepina, okskarbazepina i chloramfenikol.

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

Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg o tej samej porze z kłopidogrelem, albo w odstępie 12 godzin prowadził do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit kłopidogrelu o 45% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem o 39% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca) działania hamującego agregację płytek krwi. Podobnych interakcji należy oczekiwać w przypadku esomeprazolu.

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

Pantoprazol i lanzoprazol w mniejszym stopniu zmniejszały ekspozycję na metabolit kłopidogrelu.

Stężenie czynnego metabolitu w osoczu podczas równoczesnego stosowania pantoprazolu w dawce 80 mg raz na dobę w przypadku dawki nasycającej i dawki podtrzymującej kłopidogrelu było mniejsze odpowiednio o 20% i 14%. Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem średniego zahamowania agregacji płytek krwi odpowiednio o 15% i 11%. Opisane wyniki wskazują na możliwość stosowania kłopidogrelu i pantoprazolu.

Brak jest danych wskazujących na to aby inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak leki blokujące receptory H₂, (poza cymetydyną, która jest inhibitorem CYP2C19) lub leki zobojętniające sok żołądkowy, wpływały na przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

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

Farmakokinetyka digoksyny oraz teofiliny nie zmieniała się podczas jednoczesnego podawania kłopidogrelu. Leki zobojętniające sok żołądkowy nie zmieniały stopnia wchłaniania kłopidogrelu.

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

Inne sposoby leczenia stosowane jednocześnie z ASA

Opisywano występowanie interakcji ASA z następującymi produktami leczniczymi:

Leki zwiększające wydalanie z moczem kwasu moczowego (benzbromaron, probenecyd, sulfinpirazon)
Należy zachować ostrożność, ponieważ ASA może hamować działanie leków zwiększających wydalanie z moczem kwasu moczowego przez konkurencyjny wpływ na eliminację kwasu moczowego.

Metotreksat

Należy zachować ostrożność stosując metotreksat w dawkach przekraczających 20 mg/tydzień, ponieważ ASA obecny w połączeniu kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego może hamować klirens nerkowy metotreksatu, prowadząc do działania toksycznego na szpik kostny.

Inne interakcje z ASA

Opisywano również następujące interakcje produktów leczniczych z większymi dawkami ASA (o działaniu przeciwzapalnym): inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. ACE), acetazolamid, leki przeciwdrgawkowe (fenytoina i kwas walproinowy), leki beta-adrenolityczne, diuretyki, oraz doustne leki hipoglikemizujące.

Inne interakcje kłopidogrelu i ASA

W badaniach klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i ASA w dawkach podtrzymujących mniejszych lub równych 325 mg uczestniczyło ponad 30 000 pacjentów, którym podawano jednocześnie wiele innych produktów leczniczych, nie stwierdzając znaczących klinicznie niepożądanych interakcji, włączając leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory ACE, antagonistów wapnia, leki obniżające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (włącznie z insuliną), leki przeciwpadaczkowe i antagonistów GPIIb/IIIa.

Poza informacjami dotyczącymi opisanych powyżej interakcji z określonymi produktami leczniczymi, nie prowadzono badań interakcji połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego z innymi produktami leczniczymi często stosowanymi u pacjentów z powikłaniami zakrzepowymi miażdżycy naczyń krwionośnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego w czasie ciąży. Nie należy stosować połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego podczas pierwszych 2 trymestrów ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia kłopidogrelem/ASA.

Ze względu na zawartość ASA, połączenie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży.

Kłopidogrel:

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

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

ASA:

Małe dawki (do 100 mg/dobę):

Badania kliniczne wskazują na bezpieczeństwo dawek do 100 mg/dobę, o ile stosowane są 8 w wybranych sytuacjach u kobiet w ciąży i wymagają specjalistycznego nadzoru.

Dawki 100-500 mg/dobę:

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania dawek przekraczających 100 mg/dobę, do 500 mg/dobę. Z tego względu w przypadku wymienionego zakresu dawkowania należy stosować poniższe zalecenia odnoszące się do dawek 500 mg/dobę i większych.

Dawki 500 mg/dobę i większe:

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może wywierać niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka (płodu). Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększenie ryzyka poronienia oraz wrodzonych wad serca i wytrzewienia wrodzonego po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wrodzonych wad układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z poniżej 1%, do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko wzrasta wraz z wielkością dawki i czasem trwania leczenia. U zwierząt wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyn wywiera toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Kwasu acetylosalicylowego nie należy stosować do 24. tygodnia od ostatniej miesiączki (5. miesiąc ciąży), jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku stosowania kwasu acetylosalicylowego u kobiet planujących ciążę, lub w okresie do 24. tygodnia od ostatniej miesiączki (5. miesiąc ciąży), należy zastosować minimalną dawkę przez możliwie najkrótszy czas.

Od początku 6. miesiąca ciąży, wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn powodować mogą następujące działania:

- płód:
 - toksyczny wpływ na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
 - zaburzenie czynności nerek, które może prowadzić do niewydolności nerek i małowodzia;
- matka i noworodek, pod koniec ciąży:
 - możliwość wydłużenia czasu krwawienia, działanie przeciwapagregacyjne, nawet po bardzo niewielkich dawkach;
 - hamowanie aktywności skurczowej macicy, prowadzące do opóźnienia lub wydłużenia porodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy klopidoogrel przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że klopidoogrel przenika do mleka. Niewielkie ilości ASA przenikają do mleka kobiecego karmiących piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania połączenia klopidoogrelu/kwasu acetylosalicylowego.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu połączenia klopidoogrelu/kwasu acetylosalicylowego na płodność. Klopidoogrel nie wpływał na płodność zwierząt w badaniach doświadczalnych. Nie wiadomo, czy ASA wpływa na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Połączenie klopidoogrelu/kwasu acetylosalicylowego nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo klopidoogrelu oceniano w populacji ponad 42 000 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, włączając ponad 30 000 pacjentów otrzymujących klopidoogrel w skojarzeniu z ASA, oraz ponad 9 000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. Działania niepożądane istotne z klinicznego punktu widzenia w czterech głównych badaniach, tj. CAPRIE (porównanie klopidoogrelu i ASA) oraz CURE, CLARITY i COMMIT (porównanie klopidoogrelu w skojarzeniu z ASA i ASA samodzielnie), omówiono poniżej. Ogólna tolerancja klopidoogrelu 75 mg/dobę w badaniu CAPRIE była podobna do ASA 325 mg/dobę niezależnie od wieku, płci i rasy. W uzupełnieniu doświadczeń z badań klinicznych, niepożądane reakcje były zgłaszane spontanicznie

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

W badaniu CAPRIE u pacjentów leczonych albo klopidoogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3 %. Częstość występowania przypadków ciężkiego krwawienia była porównywalna dla klopidoogrelu i ASA.

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia liczby poważnych krwawień w ciągu 7 dni od pomostowania aortalno-wieńcowego u pacjentów, którzy przerwali stosowanie klopidoogrelu plus ASA ponad 5 dni przed zabiegiem. Częstość występowania krwawień u pacjentów, którzy stosowali leczenie w ciągu 5 dni od pomostowania aortalno-wieńcowego wynosiła 9,6% skojarzenia grupie klopidoogrelu plus ASA i 6,3% dla samego ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej kłopidogrelem plus ASA w porównaniu do grupy otrzymującej jedynie ASA. Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obu grupach. Podobne wyniki uzyskano porównując częstość występowania w podgrupach pacjentów w zależności od charakterystyki wyjściowej oraz rodzaju stosowanych leków fibrynolitycznych lub heparyny.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w czasie stosowania tylko kłopidogrelu, tylko ASA* lub kłopidogrelu w połączeniu z ASA, podczas badań klinicznych, lub zgłaszane spontanicznie przedstawiono w tabeli poniżej. Częstość ich występowania zdefiniowano według następujących kryteriów: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane dla poszczególnych układów i narządów wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP – <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, granulocytopenia, niedokrwistość, hemofilia nabyta A
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny*, choroba posurowicza, reakcje anafilaktoidalne, nasilenie objawów alergicznych alergii pokarmowej*, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)**
Zaburzenia				Hipoglikemia*,

metabolizmu i odżywiania				dna* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (opisywano przypadki śmiertelne), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospójkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Utrata słuchu* lub szumy uszne*
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z rany operacyjnej, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, niekardiogeny obrzęk płuc w przypadku przewlekłego stosowania oraz w związku z reakcją nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy*, eozynofilowe zapalenie płuc,
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Owzrodlenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcia, wzdęcie z oddawaniem gazów	Krwawienie pozaotrzewnowe	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy prowadzący do zgonu, zapalenie trzustki, wrzód i (lub) perforacje żołądka i (lub) dwunastnicy)*, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące lub

				limfocytowe zapalenie jelita grubego), objawy dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego* takie jak ból żołądka (patrz punkt 4.4), zapalenie jamy ustnej. Zaburzenia dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego (zapalenie przełyku, owrzodzenie przełyku, perforacja, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej dwunastnicy; wrzód i (lub) perforacje żołądka i (lub) dwunastnicy)*; zaburzenia dolnego odcinka przewodu pokarmowego (wrzody jelita cienkiego [czczego i krętego] oraz grubego [okrężnicy i odbytnicy], zapalenie jelita grubego oraz perforacje jelit)*; objawy dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego* takie jak takie jak ból żołądka (patrz punkt 4.4), te działania dotyczące przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem ASA mogą lub nie, wiązać się z występowaniem krwotoku oraz mogą występować u
--	--	--	--	---

				pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w dowolnej dawce oraz u pacjentów z objawami lub bez objawów ostrzegawczych lub występującymi wcześniej ciężkimi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego*. Zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące lub limfocytowe zapalenie jelita grubego)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, uszkodzenie wątroby, głównie komórek wątrobowych*, zapalenie wątroby, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych*, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Powstawanie podbiegnięć krwawych	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczyńioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami (DiHS), wysypka pękowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), pokrzywka rumieniowa lub

				złuszcząca się, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski
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		Ostre zaburzenia czynności nerek (szczególnie u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, dekompensacją serca, zespołem nerczycowym, lub po równoczesnym stosowaniu diuretyków)*, kłębuszkowe zapalenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi		

* Informacje opisywane w doniesieniach dotyczących ASA (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

Brak danych dotyczących przedawkowania połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego.

Klopidogrel: Przedawkowanie w następstwie podawania klopidogrelu 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 klopidogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działanie klopidogrelu.

ASA: Umiarkowane zatrucie prowadzi do pojawienia się następujących objawów: zawroty głowy, bóle głowy, szumy uszne, dezorientacja, oraz objawy dotyczące przewodu pokarmowego (nudności, wymioty i ból żołądka).

Ciężkie zatrucie prowadzi do powstania poważnych zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Hiperwentylacja w początkowym okresie prowadzi do zasadowicy oddechowej. Następnie rozwija się kwasica oddechowa w wyniku zahamowania aktywności ośrodkowego oddechowego. Obecność salicylanów prowadzi również do kwasicy metabolicznej. Ponieważ dzieci i niemowlęta często zgłaszają się dopiero w późnej fazie zatrucia, zwykle stwierdza się u nich rozwiniętą kwasicę.

Mogą pojawić się również następujące objawy: hipertermia i pocenie się, prowadzące do odwodnienia, niepokój psychoruchowy, drgawki, omamy i hipoglikemia. Depresyjny wpływ na układ nerwowy prowadzić może do śpiączki, zapaści sercowo-naczyniowej i zatrzymania oddychania. Śmiertelna dawka kwasu acetylosalicylowego wynosi 25-30 g. Stężenia salicylanu w osoczu przekraczające 300 mg/l (1,67 mmol/l) sugerują zatrucie.

Niekardiogeny obrzęk płuc może wystąpić w związku z ostrym lub przewlekłym przedawkowaniem kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.8).

W przypadku przyjęcia toksycznej dawki konieczna jest hospitalizacja. W razie zatrucia o umiarkowanym nasileniu można podjąć próbę wywołania wymiotów, a w razie jej niepowodzenia wskazane jest płukanie żołądka. Podaje się wówczas węgiel aktywowany (substancja adsorbująca) i siarczan sodu (środek przeczyszczający). Wskazana jest alkalizacja moczu (250 mmol wodorowęglanu sodu przez 3 godziny), monitorując równocześnie pH moczu. Preferowanym sposobem leczenia ciężkiego zatrucia jest hemodializa. Pozostałe objawy działania toksycznego należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC30.

Mechanizm działania

Klopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego metabolitów jest inhibitorem agregacji płytek. W celu powstania czynnego metabolitu, hamującego agregację płytek krwi, klopidogrel musi ulec przemianom metabolicznym przy udziale enzymów CYP450. Powstały czynny metabolit wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenosyny (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂, dzięki czemu zahamowana jest dalsza aktywacja kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa za pośrednictwem ADP, co hamuje agregację płytek krwi. Opisane działanie jest nieodwracalne w konsekwencji, płytki poddane działaniu czynnego metabolitu klopidogrelu pozostają unieczynnione przez resztę swojego życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Klopidogrel hamuje również agregację płytek indukowaną przez agonistów innych niż ADP, blokując wzmożenie aktywacji płytek przez uwolniony ADP.

Ponieważ czynny metabolit powstaje przy udziale enzymów CYP450, wykazujących polimorfizm, lub ulegających zahamowaniu przez inne leki, nie u wszystkich pacjentów udaje się osiągnąć odpowiednie zahamowanie aktywności płytek krwi.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Kwas acetylosalicylowy hamuje agregację płytek krwi przez nieodwracalne zahamowanie cyklooksygenazy prostaglandyn, a w wyniku tego hamowanie powstawania tromboksanu A₂, indukującego agregację płytek i skurcz naczyń krwionośnych. Działanie to utrzymuje się przez cały okres życia płytki krwi.

Dane doświadczalne wskazują na możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek ASA na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. W jednym z badań po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu 400 mg w ciągu 8 godzin przed, lub w ciągu 30 minut po podaniu ASA w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), odnotowano osłabienie wpływu ASA na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Z uwagi jednak na ograniczenia wspomnianych badań oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność jednoczesnego podawania klopidogrelu i ASA oceniano w trzech badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem ponad 61 900 pacjentów, tj. badania CURE, CLARITY i COMMIT, porównujące klopidogrel w skojarzeniu z ASA i ASA samodzielnie. Oba rodzaje terapii podawano w skojarzeniu z innymi standardowymi rodzajami leczenia.

W badaniu CURE uczestniczyło 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), którzy zgłosili się w ciągu 24 godzin od początku ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących niedokrwienie mięśnia sercowego. Wymaganym kryterium była obecność zmian w EKG odpowiadających świeżemu niedokrwieniu, albo podwyższenie aktywności enzymów wskaźnikowych serca, lub stężenia troponiny I bądź T, przewyższające co najmniej dwa razy górną granicę normy. Pacjentów losowo przydzielano do grup otrzymujących klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę, N=6 259) w skojarzeniu z ASA (75-325 mg raz na dobę), lub jedynie ASA (75-325 mg raz na dobę, N=6 303), w obu przypadkach w połączeniu z innymi standardowymi sposobami leczenia. Czas trwania leczenia wynosił do jednego roku. W badaniu CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało równocześnie antagonistów receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano u ponad 90% pacjentów, a jednoczesne stosowanie heparyn nie wpływało znacząco na względną częstość występowania krwawień między grupami otrzymującymi klopidogrel z ASA i jedynie ASA.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV – *Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego (ang. MI – *Myocardial Infarction*), lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie otrzymującej klopidogrel z ASA i 719 (11,4%) w grupie leczonej jedynie ASA, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka (ang. RRR – *Relative Risk Reduction*) dla grupy leczonej klopidogrelem i ASA o 20% (95% CI: 10%-28%, p=0,00009). Względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 17% w przypadku pacjentów leczonych zachowawczo, 29%

w przypadku pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych (ang. PTCA – *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) z zastosowaniem stentu lub bez, oraz 10% u pacjentów poddanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. CABG- Coronary Artery Bypass Graft). Leczenie zapobiegało występowaniu nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy), a względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 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. Z tego względu po 3 miesiącach leczenia nie obserwowano dalszego zwiększania się korzyści wynikających ze stosowania skojarzenia kłopidogrelu z ASA, przy utrzymującym się ryzyku krwawienia (patrz punkt 4.4).

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

Liczba pacjentów, u których doszło do pojawienia się równorzędnego pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar, lub niedokrwienie oporne na leczenie) wynosiła 1035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i ASA oraz 1187 (18,8%) w grupie ASA, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka dla grupy leczenia skojarzonego o 14% (95% CI: 6%-21%, $p=0,0005$). Opisane działanie korzystne spowodowane było głównie statystycznie znaczącym zmniejszeniem częstości występowania MI [287 (4,6%) w grupie kłopidogrelu z ASA i 363 (5,8%) w grupie ASA]. 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* obejmującej 2172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na istotne RRR o 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar) a także stwierdzono istotne RRR o 23,9% w odniesieniu do równorzędnego pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar, lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto, profil bezpieczeństwa kłopidogrelu w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

U pacjentów z ostrym MI z uniesieniem odcinka ST, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu oceniano w 2 badaniach randomizowanych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupami kontrolnymi placebo, tj. CLARITY i COMMIT.

W badaniu CLARITY uczestniczyło 3 491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił MI z uniesieniem odcinka ST i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Uczestnicy badania otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę, $n=1\ 752$) z ASA lub tylko ASA ($n=1\ 739$), (dawka nasycająca 150 do 325 mg, a następnie 75 do 162 mg/dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędnym punktem końcowym było wystąpienie łącznego zdarzenia w postaci zamknięcia światła tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala, zgonu lub powtórnego MI przed wykonaniem angiografii naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów ≥ 65 lat. 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.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania osiągnęło piętnaście procent (15,0%) pacjentów w grupie otrzymującej kłopidogrel z ASA i 21,7% w grupie ASA, co odpowiadało bezwzględemu

zmniejszeniu ryzyka o 6,7% i zmniejszeniu o 36% ilorazu szans wystąpienia punktu końcowego na korzyść kłopidogrelu (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), wywołane głównie 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.

W badaniu COMMIT o modelu czynnikowym 2x2 grupy uczestniczyło 45 852 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 24 godzin wystąpiły objawy sugerujące MI z potwierdzającymi je zmianami w EKG (tzn. uniesienie odcinka ST, obniżenie odcinka ST, lub blok lewej odnogi pęczka Hisa). Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (75 mg/dobę, $n=22\ 961$) w skojarzeniu z ASA (162 mg/ dobę), lub jedynie ASA (162 mg/ dobę, $n=22\ 891$), przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Równorzędnym punktem końcowym był zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz pierwsze wystąpienie ponownego zawału, udaru mózgu lub zgon. Badana populacja obejmowała 27,8% kobiet, 58,4% pacjentów ≥ 60 lat (26% ≥ 70 lat) i 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Kłopidogrel w skojarzeniu z ASA znamienne zmniejszał ryzyko względne 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 odpowiadało bezwzględnemu zmniejszeniu odsetka odpowiednio o 0,5% i 0,9%. Korzyści te obserwowano już w ciągu 24 godzin i występowały one bez względu na wiek, płeć oraz stosowanie, lub nie, leków fibrynolitycznych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań skojarzenia kłopidogrel/ kwas acetylosalicylowy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku leczenia miażdżycy tętnic wieńcowych (patrz punkt 4.2 informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kłopidogrel:

Wchłanianie

Kłopidogrel jest szybko wchłaniany po doustnym podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek 75 mg na dobę. Maksymalne stężenie niezmienionego kłopidogrelu w osoczu, (wynoszące średnio około 2,2-2,5 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki doustnej 75 mg) osiągnięto około 45 minut po podaniu . Na podstawie wydalania z moczem metabolitów kłopidogrelu stwierdzono, że co najmniej 50% dawki ulega wchłonięciu.

Dystrybucja

Kłopidogrel oraz jego główny krążący, (nieczynny) metabolit wiążą się odwracalnie w warunkach *in vitro* z białkami osocza ludzkiego (odpowiednio 98% i 94%). Proces wiązania *in vitro* nie ulega wysyceniu w szerokim zakresie stężeń.

Metabolizm

Kłopidogrel ulega nasilonym przemianom metabolicznym w wątrobie. W warunkach *in vitro* i *in vivo* obejmują dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizując kłopidogrel do nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego (85% metabolitów krążących we krwi), a w drugim szlaku przemian uczestniczą liczne cytochromy P450. W pierwszym etapie kłopidogrel ulega konwersji do metabolitu przejściowego, tj. 2-okso-kłopidogrel. Dalsze przemiany metaboliczne polegają na przekształceniu 2-okso-kłopidogrelu do czynnego metabolitu, będącego pochodną tiolową kłopidogrelu. Opisany szlak metaboliczny zachodzi *in vitro* przy współudziale CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 i CYP2B6. Czynny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując w ten sposób agregację płytek.

C_{maks} 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 po przyjęciu dawki.

Eliminacja

Przez okres 120 godzin po doustnym podaniu ludziom kłopidogrelu znakowanego izotopem węgla ^{14}C , u ludzi około 50% wydalone zostało z moczem, a około 46% z kałem. Okres półtrwania kłopidogrelu po doustnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji dla głównego krążącego, nieczynnego metabolitu wynosił 8 godzin po podaniu pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych.

Farmakogenetyka

CYP2C19 uczestniczy w postawianiu zarówno czynnego metabolitu, jak i metabolitu pośredniego, tj. 2-okso-kłopidogrel. Farmakokinetyka i działanie przeciwplatekcyjne czynnego metabolitu kłopidogrelu, oceniane na podstawie badań agregacji płytek *ex vivo*, wykazują zmienność uwarunkowaną genotypem 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, i *8. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z wyżej wymienionych 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 średniej inhibicji agregacji płytek (IPA) pomiędzy osobami z bardzo szybkim, intensywnym i pośrednim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 63-71% w porównaniu z osobami z intensywnym metabolizmem. Przy stosowaniu schematu 300 mg/75 mg działanie przeciwplatekcyjne było osłabione u osób ze słabym metabolizmem ze średnią IPA (5 μM ADP) wynoszącą 24% (24 godziny) i 37% (Dzień 5) w porównaniu do IPA 39% (24 godziny) i 58% (Dzień 5) u osób z intensywnym metabolizmem, oraz 37% (24 godziny) i 60% (Day 5) u osób z pośrednim metabolizmem. Przy podawaniu osobom ze słabym metabolizmem schematu 600 mg/150 mg ekspozycja na czynny metabolit była większa, niż przy schemacie 300 mg/75 mg. Dodatkowo IPA wynosiła 32% (24 godziny) i 61% (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 efektu leczenia nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

Podobne do powyższych wyniki otrzymano w wyniku metaanalizy obejmująca 6 badań i 335 pacjentów leczonych kłopidogrelem w stanie równowagi, która wykazała, że ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 28% u pacjentów z pośrednim metabolizmem i o 72% u pacjentów ze słabym metabolizmem, natomiast hamowanie agregacji płytek (5 μM ADP) była zmniejszona 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 pacjentów ze słabym metabolizmem.

Szczególne populacje

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

Zaburzenia czynności nerek

Stopień zahamowania agregacji płytek indukowanej ADP po wielokrotnym podaniu kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę był niższy (25%) u pacjentów z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny 5-15 ml/min) niż u zdrowych ochotników, jakkolwiek wydłużenie czasu krwawienia było jednak podobne do obserwowanego u zdrowych ochotników, którym podawano kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę. Wszyscy pacjenci wykazywali ponadto dobrą tolerancję kliniczną

Zaburzenia czynności wątroby

Stopień zahamowania agregacji płytek indukowanej ADP po 10 dniach doustnego stosowania kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby był podobny do wyników obserwowanych u osób zdrowych. Także stopień wydłużenia czasu krwawienia był również podobny w obu grupach.

Rasa

Częstość występowania alleli CYP2C19 wpływających na średni lub słaby metabolizm za pośrednictwem CYP2C19 wykazuje zmienność uwarunkowaną rasą/grupami etnicznymi (patrz Farmakogenetyka). Z uwagi na ograniczoną ilość danych dostępnych w piśmiennictwie niemożliwe jest określenie wpływu genotypów CYP na wyniki kliniczne leczenia kłopidogrelem w populacji azjatyckiej.

Kwas acetylosalicylowy (ASA):

Wchłanianie

ASA obecny w złożonym produkcie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego ulega po wchłonięciu hydrolizie do kwasu salicylowego. Stężenie w osoczu kwasu salicylowego osiąga wartości maksymalne w ciągu 1 godziny od podania, a po 1,5-3 godzinach stężenia w osoczu są praktycznie nieoznaczalne.

Dystrybucja

ASA w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza, a pozorna objętość dystrybucji przyjmuje niskie wartości (10 l). Kwas salicylowy, będący metabolitem ASA, wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, ale wiązanie zależne jest od stężenia metabolitu (nieliniowe). W małych stężeniach (<100 µg/ml), około 90% kwasu salicylowego związane jest z albuminami. Kwas salicylowy ulega dystrybucji do wszystkich tkanek i płynów ustrojowych, włączając ośrodkowy układ nerwowy, mleko kobiet karmiących piersią i tkanki płodu.

Metabolizm i eliminacja

ASA obecny w produkcie złożonym kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego ulega szybkiej hydrolizie w osoczu do kwasu salicylowego, a okres półtrwania dla ASA w dawkach od 75 do 100 mg wynosi 0,3-0,4 godziny. Kwas salicylowy ulega głównie sprzęganiu w wątrobie z wytworzeniem kwasu salicylurowego, fenolowej i acylowej pochodnej kwasu glukuronowego, oraz wielu innych metabolitów o mniejszym znaczeniu. Okres półtrwania kwasu salicylowego, obecnego w kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego wynosi około 2 godzin. Metabolizm kwasu salicylowego ma charakter wysycalny, a całkowity klirens zmniejsza się w dużych stężeniach w surowicy w wyniku ograniczonej zdolności wątroby do wytwarzania kwasu salicylurowego i fenylosalicylanu glukuronidu. Okres półtrwania w osoczu może zwiększyć się do 20 godzin po przyjęciu dawek toksycznych 20 g). Po podaniu dużych dawek ASA, proces eliminacji kwasu salicylowego przyjmuje kinetykę reakcji zerowego rzędu (tzn. szybkość eliminacji przyjmuje wartości stałe w odniesieniu do stężeń w osoczu), a wartość pozornego okresu półtrwania wynosi 6 godzin lub więcej. Wydalanie niezmiennionej substancji czynnej przez nerki zależy od pH moczu. W przypadku wzrostu pH powyżej 6,5, klirens nerkowy wolnego kwasu salicylowego zwiększa się z <5% do >80%. Po podaniu dawek terapeutycznych, około 10% dawki wydalone jest z moczem w postaci kwasu salicylowego, 75% jako kwas salicylurowy, a odpowiednio 10% fenoglukuronid i 5% acyloglukuronid kwasu salicylowego.

Uwzględniając właściwości farmakokinetyczne i metabolizm obu substancji czynnych, istnienie interakcji farmakokinetycznych istotnych z klinicznego punktu widzenia jest mało prawdopodobne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie stwierdzono działania rakotwórczego kłopidogrelu podawanego przez 78 tygodni myszom i przez 104 tygodni szczurom w dawkach do 77 mg/kg na dobę, (co odpowiadało ekspozycji przekraczającej co najmniej 25-krotnie stopień ekspozycji u ludzi otrzymujących dawkę 75 mg/dobę).

Kłopidogrel poddany licznym badaniom genotoksyczności w warunkach *in vitro* i *in vivo*, nie wykazywał działania genotoksycznego.

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

Kwas acetylosalicylowy: Badania toksyczności po podaniu pojedynczej dawki wykazały małą toksyczność ASA stosowanego doustnie. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym stwierdzono dobrą tolerancję dawek dobowych do 200 mg/kg u szczurów. Psy wykazują większą podatność na działanie toksyczne ASA, prawdopodobnie ze względu na dużą podatność psów na indukcję owrzodzeń pod wpływem NLPZ. Nie stwierdzono danych wskazujących na działanie genotoksyczne lub klastogenne ASA. Jakkolwiek nie przeprowadzono formalnych badań rakotwórczości ASA, wykazano jednak, że nie indukuje on rozwoju nowotworów.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały działanie teratogenne ASA u kilku gatunków zwierząt laboratoryjnych.

W badaniach na zwierzętach, podanie inhibitora syntezy prostaglandyn prowadziło do zwiększenia odsetka śmiertelności przed- i poimplantacyjnej oraz śmiertelności zarodków (płodów). U zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy opisywano także wzrost częstości występowania różnych wad rozwojowych, włączając układ sercowo-naczyniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Hydroksypropyloceluloza 100 cP
Krospowidon (typ A)
Kwas stearynowy
Sodowa kroskarmeloza
Uwodorniony olej roślinny
Sodu laurylosiarczan

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 15 cP
Polidekstroza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żółcień chinolinowa (E 104)
Talk
Maltodekstryna
Triglicerydy o średniej długości łańcuchach
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu butelki: 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium + środek pochłaniający wilgoć – Aluminium. Opakowania zawierające 14, 28 lub 30 tabletek powlekanych.

Butelki z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zielonym polipropylenowym (PP) zamknięciem zabezpieczonym przed dziećmi, ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych.

Butelki z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) wielowarstwowe z zielonym polipropylenowym (PP) zamknięciem zabezpieczonym przed dziećmi, ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/942/001-005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg klopidoogrelu (w postaci wodorosiarczuanu) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego (ang. ASA).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 117,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Tabletki powlekane koloru jasnoróżowego do różowego, w kształcie kapsułki. Tabletki mają długość 14,0 mm i szerokość 6,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva wskazany jest w profilaktyce powikłań zakrzepowych w przebiegu miażdżycy u osób dorosłych, którzy przyjmują zarówno klopidoogrel, jak i kwas acetylosalicylowy (ASA).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jest złożonym produktem leczniczym, zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych, przeznaczonym do kontynuacji dotychczasowego leczenia:

- Ostrego zespołu wieńcowego 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
- Ostrego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów leczonych zachowawczo, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva stosuje się po rozpoczęciu leczenia przy użyciu podawanego oddzielnie klopidoogrelu i ASA.

- *U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): Nie określono jednoznacznie optymalnego czasu trwania leczenia. Dane pochodzące z badań klinicznych potwierdzają zasadność stosowania przez okres do 12 miesięcy, a najkorzystniejsze działanie obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1). W przypadku zaprzestania stosowania złożonego produktu*

klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego podawanie jednego z produktów leczniczych o działaniu przeciwplatekcyjnym może być korzystne dla pacjentów.

- *U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST:* Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania klopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.1). W przypadku zaprzestania stosowania złożonego produktu klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego, podawanie jednego z produktów leczniczych o działaniu przeciwplatekcyjnym może być korzystne dla pacjentów.

W przypadku pominięcia dawki leku:

- Jeżeli czas od planowanego podania stałej dawki jest krótszy niż 12 godzin: należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę, a kolejną dawkę o wyznaczonej porze zgodnie z dotychczasowym dawkowaniem.
- Jeżeli jest dłuższy niż 12 godzin: należy przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze zgodnie z dotychczasowym dawkowaniem i nie należy stosować dawki podwójnej.
- **Dzieci i młodzież**
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Połączenie klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego nie jest zalecane do stosowania w tej populacji.
- **Zaburzenia czynności nerek**
Połączenia klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3). Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy zachować ostrożność stosując połączenie klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego w tej populacji pacjentów.
- **Zaburzenie czynności wątroby**
Połączenia klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień jest ograniczone (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy zachować ostrożność stosując połączenie klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego w tej populacji pacjentów.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Można przyjmować z posiłkiem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym dwóch substancji czynnych, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na substancje czynne, 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 wewnętrzny.

Z uwagi na zawartość ASA, połączenie klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego przeciwwskazane jest również w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz współwystępowanie astmy oskrzelowej, zapalenia błony śluzowej nosa i polipów nosa. U pacjentów z występującą wcześniej mastocytozą, u których stosowanie kwasu acetylosalicylowego może wywoływać ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs krążeniowy z uderzeniami gorąca, niedociśnieniem, tachykardią i wymiotami).

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie i schorzenia hematologiczne

Ze względu na ryzyko krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych, należy bezzwłocznie rozważyć wykonanie badania morfologii krwi i (lub) innych właściwych badań w razie pojawienia się podczas stosowania produktu leczniczego objawów klinicznych wskazujących na możliwość takiego działania (patrz punkt 4.8). Ponieważ połączenie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego zawiera dwie substancje czynne o działaniu przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko krwawienia w wyniku urazu, zabiegu chirurgicznego, lub innych stanów patologicznych, a także u pacjentów leczonych przy użyciu innych NLPZ, w tym inhibitory COX-2, heparyny, inhibitorów glikoprotein IIb/IIIa, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz leków trombolitycznych. Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy stomatologów o przyjmowaniu połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego produktu leczniczego. Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, należy rozważyć potrzebę stosowania dwóch substancji czynnych o działaniu przeciwplatek i ocenić możliwość użycia produktu leczniczego zawierającego tylko jedną substancję czynną. W przypadku konieczności czasowego przerwania leczenia przeciwplatekowego, należy zaprzestać stosowania połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

Połączenie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza żołądkowo-jelitowych i wewnątrzgałkowych).

Pacjentów należy poinformować, że hamowanie krwawienia może trwać dłużej, niż zazwyczaj, jeśli przyjmują połączenie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego, i że należy informować lekarza o każdym nietypowym krwawieniu (miejsce lub czas trwania krwawienia).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP - Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)

Bardzo rzadko po podaniu kłopidogrelu opisywano przypadki zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP), niekiedy po krótkim okresie stosowania. Choroba charakteryzuje się występowaniem małopłytkowości i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, której towarzyszyć mogą zmiany neurologiczne, zaburzenia czynności nerek, lub też gorączka. TTP jest schorzeniem, mogącym potencjalnie prowadzić do zgonu i wymaga pilnego leczenia, w tym plazmaferezy.

Hemofilia nabyta (ang. AH - acquired haemophilia)

Po podaniu kłopidogrelu opisywano przypadki nabytej hemofilii. 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 produktem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid należy przerwać.

Przebyty niedawno epizod przemijającego niedokrwienia mózgu lub udar

Jednoczesne stosowanie ASA i kłopidogrelu zwiększało częstość występowania dużych krwawień u pacjentów, którzy przebyli niedawno epizod przemijającego niedokrwienia mózgu lub udar i byli

obarczeni wysokim ryzykiem nawrotu epizodu niedokrwienia. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując razem obie substancje czynne poza sytuacjami, w których potwierdzono korzyści kliniczne płynące z ich skojarzenia.

Cytochrom P450 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 metabolizowany jest do czynnego metabolitu przy współdziale 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 stosowania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkt 4.5 wykaz inhibitorów CYP2C19, patrz również punkt 5.2).

Alergiczne reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

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

Środki ostrożności wymagane w związku z ASA

- Pacjenci, u których rozpoznano astmę lub schorzenia alergiczne obarczeni są zwiększonym ryzykiem reakcji nadwrażliwości.
- Pacjenci z dną, ponieważ małe dawki ASA zwiększają stężenia kwasu moczowego.
- U dzieci poniżej lat 18 istnieje prawdopodobny związek między ASA i zespołem Reye'a. Zespół Reye'a jest bardzo rzadką chorobą, która może prowadzić do zgonu.

Przewód pokarmowy (ang. GI – Gastrointestinal)

Należy zachować ostrożność stosując połączenie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzano owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienie do żołądka lub dwunastnicy, bądź objawy dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego o niewielkim nasileniu, ponieważ mogą być one związane z owrzodzeniem żołądka, potencjalnie zagrażającym krwawieniem. Występować mogą działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, jak ból żołądka, zgaga, nudności, wymioty, oraz krwawienie w obrębie przewodu pokarmowego. Objawy dotyczące przewodu pokarmowego o niewielkim nasileniu, takie jak niestrawność, występują często i mogą pojawić się w dowolnym okresie leczenia. Lekarze powinni być wyczuleni na pojawienie się objawów owrzodzeń i krwawień w obrębie przewodu pokarmowego, nawet, jeżeli wcześniej nie występowały objawy dotyczące przewodu pokarmowego. Należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego oraz postępowaniu, jakie należy wdrożyć w razie ich wystąpienia (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) oraz zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

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

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa

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

Heparyna

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników, stosowanie kłopidogrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez kłopidogrel. Możliwe jest istnienie interakcji farmakodynamicznej między połączeniem kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego oraz heparyną, prowadzącej do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne ich stosowanie wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne

Bezpieczeństwo jednoczesnego podawania kłopidogrelu, leków trombolitycznych swoistych lub nieswoistych dla fibryny oraz heparyn oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna do obserwowanej podczas jednoczesnego podawania leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8). Ponieważ nie określono jednoznacznie bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego z innymi lekami trombolitycznymi, należy zachować ostrożność w takich przypadkach (patrz punkt 4.4).

NLPZ

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie kłopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i NLPZ, włączając inhibitory COX-2 (patrz punkt 4.4).

Dane doświadczalne sugerują możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. Z uwagi jednak na ograniczone dane ze wspomnianych badań oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.1).

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI)

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

Inne sposoby leczenia stosowane jednocześnie z kłopidogrelem

Ponieważ kłopidogrel metabolizowany jest do czynnego metabolitu przy współdziale CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność wspomnianego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Do produktów leczniczych hamujących aktywność CYP2C19 należy omeprazol i esomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, ciprofloksacyna, cymetydyna, karbamazepina, okskarbazepina i chloramfenikol.

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

Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg o tej samej porze z kłopidogrelem, albo w odstępie 12 godzin prowadził do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit kłopidogrelu o 45% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem o 39% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca) działania hamującego agregację płytek krwi. Podobnych interakcji należy oczekiwać w przypadku esomeprazolu.

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

Pantoprazol i lanzoprazol w mniejszym stopniu zmniejszały ekspozycję na metabolit kłopidogrelu.

Stężenie czynnego metabolitu w osoczu podczas równoczesnego stosowania pantoprazolu w dawce 80 mg raz na dobę w przypadku dawki nasycającej i dawki podtrzymującej kłopidogrelu było mniejsze odpowiednio o 20% i 14%. Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem średniego zahamowania agregacji płytek krwi odpowiednio o 15% i 11%. Opisane wyniki wskazują na możliwość stosowania kłopidogrelu i pantoprazolu.

Brak jest danych wskazujących na to aby inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak leki blokujące receptory H₂, (poza cymetydyną, która jest inhibitorem CYP2C19) lub leki zobojętniające sok żołądkowy, wpływały na przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

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

Farmakokinetyka digoksyny oraz teofiliny nie zmieniała się podczas jednoczesnego podawania kłopidogrelu. Leki zobojętniające sok żołądkowy nie zmieniały stopnia wchłaniania kłopidogrelu.

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

Inne sposoby leczenia stosowane jednocześnie z ASA

Opisywano występowanie interakcji ASA z następującymi produktami leczniczymi:

Leki zwiększające wydalanie z moczem kwasu moczowego (benzbromaron, probenecyd, sulfipirazon)
Należy zachować ostrożność, ponieważ ASA może hamować działanie leków zwiększających wydalanie z moczem kwasu moczowego przez konkurencyjny wpływ na eliminację kwasu moczowego.

Metotreksat

Należy zachować ostrożność stosując metotreksat w dawkach przekraczających 20 mg/tydzień, ponieważ ASA obecny w połączeniu kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego może hamować klirens nerkowy metotreksatu, prowadząc do działania toksycznego na szpik kostny.

Inne interakcje z ASA

Opisywano również następujące interakcje produktów leczniczych z większymi dawkami ASA (o działaniu przeciwzapalnym): inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. ACE), acetazolamid, leki przeciwdrgawkowe (fenytoina i kwas walproinowy), leki beta-adrenolityczne, diuretyki, oraz doustne leki hipoglikemizujące.

Inne interakcje kłopidogrelu i ASA

W badaniach klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i ASA w dawkach podtrzymujących mniejszych lub równych 325 mg uczestniczyło ponad 30 000 pacjentów, którym podawano jednocześnie wiele innych produktów leczniczych, nie stwierdzając znaczących klinicznie niepożądanych interakcji, włączając leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory ACE, antagonistów wapnia, leki obniżające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (włącznie z insuliną), leki przeciwpadaczkowe i antagonistów GPIIb/IIIa.

Poza informacjami dotyczącymi opisanych powyżej interakcji z określonymi produktami leczniczymi, nie prowadzono badań interakcji połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego z innymi produktami leczniczymi często stosowanymi u pacjentów z powikłaniami zakrzepowymi miażdżycy naczyń krwionośnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego w czasie ciąży. Nie należy stosować połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego podczas pierwszych 2 trymestrów ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia kłopidogrelem/ASA.

Ze względu na zawartość ASA, połączenie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży.

Kłopidogrel:

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

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

ASA:

Małe dawki (do 100 mg/dobę):

Badania kliniczne wskazują na bezpieczeństwo dawek do 100 mg/dobę, o ile stosowane są 8 w wybranych sytuacjach u kobiet w ciąży i wymagają specjalistycznego nadzoru.

Dawki 100-500 mg/dobę:

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania dawek przekraczających 100 mg/dobę, do 500 mg/dobę. Z tego względu w przypadku wymienionego zakresu dawkowania należy stosować poniższe zalecenia odnoszące się do dawek 500 mg/dobę i większych.

Dawki 500 mg/dobę i większe:

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może wywierać niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka (płodu). Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększenie ryzyka poronienia oraz wrodzonych wad serca i wytrzewienia wrodzonego po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wrodzonych wad układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z poniżej 1%, do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko wzrasta wraz z wielkością dawki i czasem trwania leczenia. U zwierząt wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyn wywiera toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Kwasu acetylosalicylowego nie należy stosować do 24. tygodnia od ostatniej miesiączki (5. miesiąc ciąży), jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku stosowania kwasu acetylosalicylowego u kobiet planujących ciążę, lub w okresie do 24. tygodnia od ostatniej miesiączki (5. miesiąc ciąży), należy zastosować minimalną dawkę przez możliwie najkrótszy czas.

Od początku 6. miesiąca ciąży, wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn powodować mogą następujące działania:

- płód:
 - toksyczny wpływ na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
 - zaburzenie czynności nerek, które może prowadzić do niewydolności nerek i małowodzia;
- matka i noworodek, pod koniec ciąży:
 - możliwość wydłużenia czasu krwawienia, działanie przeciwapagregacyjne, nawet po bardzo niewielkich dawkach;
 - hamowanie aktywności skurczowej macicy, prowadzące do opóźnienia lub wydłużenia porodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kłopidogrel przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że kłopidogrel przenika do mleka. Niewielkie ilości ASA przenikają do mleka kobiecego karmiących piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego na płodność. Kłopidogrel nie wpływał na płodność zwierząt w badaniach doświadczalnych. Nie wiadomo, czy ASA wpływa na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Połączenie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo kłopidogrelu oceniano w populacji ponad 42 000 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, włączając ponad 30 000 pacjentów otrzymujących kłopidogrel w skojarzeniu z ASA, oraz ponad 9 000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. Działania niepożądane istotne z klinicznego punktu widzenia w czterech głównych badaniach, tj. CAPRIE (porównanie kłopidogrelu i ASA) oraz CURE, CLARITY i COMMIT (porównanie kłopidogrelu w skojarzeniu z ASA i ASA samodzielnie), omówiono poniżej. Ogólna tolerancja kłopidogrelu 75 mg/dobę w badaniu CAPRIE była podobna do ASA 325 mg/dobę niezależnie od wieku, płci i rasy. W uzupełnieniu doświadczeń z badań klinicznych, niepożądane reakcje były zgłaszane spontanicznie

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

W badaniu CAPRIE u pacjentów leczonych albo kłopidogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3 %. Częstość występowania przypadków ciężkiego krwawienia była porównywalna dla kłopidogrelu i ASA.

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia liczby poważnych krwawień w ciągu 7 dni od pomostowania aortalno-wieńcowego u pacjentów, którzy przerwali stosowanie kłopidogrelu plus ASA ponad 5 dni przed zabiegiem. Częstość występowania krwawień u pacjentów, którzy stosowali leczenie w ciągu 5 dni od pomostowania aortalno-wieńcowego wynosiła 9,6% skojarzenia grupie kłopidogrelu plus ASA i 6,3% dla samego ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej kłopidogrelem plus ASA w porównaniu do grupy otrzymującej jedynie ASA. Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obu grupach. Podobne wyniki uzyskano porównując częstość występowania w podgrupach pacjentów w zależności od charakterystyki wyjściowej oraz rodzaju stosowanych leków fibrynolitycznych lub heparyny.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w czasie stosowania tylko kłopidogrelu, tylko ASA* lub kłopidogrelu w połączeniu z ASA, podczas badań klinicznych, lub zgłaszane spontanicznie przedstawiono w tabeli poniżej. Częstość ich występowania zdefiniowano według następujących kryteriów: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane dla poszczególnych układów i narządów wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa płamica małopłytkowa (ang. TTP – <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, granulocytopenia, niedokrwistość, hemofilia nabyta A
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny*, choroba posurowicza, reakcje anafilaktoidalne, nasilenie objawów alergicznych alergii pokarmowej*, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)**
Zaburzenia				Hipoglikemia*,

metabolizmu i odżywiania				dna* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (opisywano przypadki śmiertelne), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospójówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Utrata słuchu* lub szumy uszne*
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z rany operacyjnej, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, niekardiogeny obrzęk płuc w przypadku przewlekłego stosowania oraz w związku z reakcją nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy*, eozynofilowe zapalenie płuc,
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcia, wzdęcie z oddawaniem gazów	Krwawienie pozaotrzewnowe	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy prowadzący do zgonu, zapalenie trzustki, wrzód i (lub) perforacje żołądka i (lub) dwunastnicy)*, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące lub

				limfocytowe zapalenie jelita grubego), objawy dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego* takie jak ból żołądka (patrz punkt 4.4), zapalenie jamy ustnej. Zaburzenia dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego (zapalenie przełyku, owrzodzenie przełyku, perforacja, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej dwunastnicy; wrzód i (lub) perforacje żołądka i (lub) dwunastnicy)*; zaburzenia dolnego odcinka przewodu pokarmowego (wrzody jelita cienkiego [czczego i krętego] oraz grubego [okrężnicy i odbytnicy], zapalenie jelita grubego oraz perforacje jelit)*; objawy dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego* takie jak takie jak ból żołądka (patrz punkt 4.4), te działania dotyczące przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem ASA mogą lub nie, wiązać się z występowaniem krwotoku oraz mogą występować u
--	--	--	--	---

				pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w dowolnej dawce oraz u pacjentów z objawami lub bez objawów ostrzegawczych lub występującymi wcześniej ciężkimi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego*. Zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące lub limfocytowe zapalenie jelita grubego)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, uszkodzenie wątroby, głównie komórek wątrobowych*, zapalenie wątroby, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych*, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Powstawanie podbiegnięć krwawych	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczyńioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami (DiHS), wysypka pękowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), pokrzywka rumieniowa lub

				złuszcząca się, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski
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		Ostre zaburzenia czynności nerek (szczególnie u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, dekompensacją serca, zespołem nerczycowym, lub po równoczesnym stosowaniu diuretyków)*, kłębuszkowe zapalenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi		

* Informacje opisywane w doniesieniach dotyczących ASA (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

Brak danych dotyczących przedawkowania połączenia kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego.

Klopidogrel: Przedawkowanie w następstwie podawania klopidogrelu 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 klopidogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działanie klopidogrelu.

ASA: Umiarkowane zatrucie prowadzi do pojawienia się następujących objawów: zawroty głowy, bóle głowy, szumy uszne, dezorientacja, oraz objawy dotyczące przewodu pokarmowego (nudności, wymioty i ból żołądka).

Ciężkie zatrucie prowadzi do powstania poważnych zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Hiperwentylacja w początkowym okresie prowadzi do zasadowicy oddechowej. Następnie rozwija się kwasica oddechowa w wyniku zahamowania aktywności ośrodkowego oddechowego. Obecność salicylanów prowadzi również do kwasicy metabolicznej. Ponieważ dzieci i niemowlęta często zgłaszają się dopiero w późnej fazie zatrucia, zwykle stwierdza się u nich rozwiniętą kwasicę.

Mogą pojawić się również następujące objawy: hipertermia i pocenie się, prowadzące do odwodnienia, niepokój psychoruchowy, drgawki, omamy i hipoglikemia. Depresyjny wpływ na układ nerwowy prowadzić może do śpiączki, zapaści sercowo-naczyniowej i zatrzymania oddychania. Śmiertelna dawka kwasu acetylosalicylowego wynosi 25-30 g. Stężenia salicylanu w osoczu przekraczające 300 mg/l (1,67 mmol/l) sugerują zatrucie.

Niekardiogeny obrzęk płuc może wystąpić w związku z ostrym lub przewlekłym przedawkowaniem kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.8).

W przypadku przyjęcia toksycznej dawki konieczna jest hospitalizacja. W razie zatrucia o umiarkowanym nasileniu można podjąć próbę wywołania wymiotów, a w razie jej niepowodzenia wskazane jest płukanie żołądka. Podaje się wówczas węgiel aktywowany (substancja adsorbująca) i siarczan sodu (środek przeczyszczający). Wskazana jest alkalizacja moczu (250 mmol wodorowęglanu sodu przez 3 godziny), monitorując równocześnie pH moczu. Preferowanym sposobem leczenia ciężkiego zatrucia jest hemodializa. Pozostałe objawy działania toksycznego należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC30.

Mechanizm działania

Klopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego metabolitów jest inhibitorem agregacji płytek. W celu powstania czynnego metabolitu, hamującego agregację płytek krwi, klopidogrel musi ulec przemianom metabolicznym przy udziale enzymów CYP450. Powstały czynny metabolit wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenosyny (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂, dzięki czemu zahamowana jest dalsza aktywacja kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa za pośrednictwem ADP, co hamuje agregację płytek krwi. Opisane działanie jest nieodwracalne w konsekwencji, płytki poddane działaniu czynnego metabolitu klopidogrelu pozostają unieczynnione przez resztę swojego życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Klopidogrel hamuje również agregację płytek indukowaną przez agonistów innych niż ADP, blokując wzmożenie aktywacji płytek przez uwolniony ADP.

Ponieważ czynny metabolit powstaje przy udziale enzymów CYP450, wykazujących polimorfizm, lub ulegających zahamowaniu przez inne leki, nie u wszystkich pacjentów udaje się osiągnąć odpowiednie zahamowanie aktywności płytek krwi.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Kwas acetylosalicylowy hamuje agregację płytek krwi przez nieodwracalne zahamowanie cyklooksygenazy prostaglandyn, a w wyniku tego hamowanie powstawania tromboksanu A₂, indukującego agregację płytek i skurcz naczyń krwionośnych. Działanie to utrzymuje się przez cały okres życia płytki krwi.

Dane doświadczalne wskazują na możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek ASA na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. W jednym z badań po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu 400 mg w ciągu 8 godzin przed, lub w ciągu 30 minut po podaniu ASA w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), odnotowano osłabienie wpływu ASA na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Z uwagi jednak na ograniczenia wspomnianych badań oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność jednoczesnego podawania klopidogrelu i ASA oceniano w trzech badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem ponad 61 900 pacjentów, tj. badania CURE, CLARITY i COMMIT, porównujące klopidogrel w skojarzeniu z ASA i ASA samodzielnie. Oba rodzaje terapii podawano w skojarzeniu z innymi standardowymi rodzajami leczenia.

W badaniu CURE uczestniczyło 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), którzy zgłosili się w ciągu 24 godzin od początku ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących niedokrwienie mięśnia sercowego. Wymaganym kryterium była obecność zmian w EKG odpowiadających świeżemu niedokrwieniu, albo podwyższenie aktywności enzymów wskaźnikowych serca, lub stężenia troponiny I bądź T, przewyższające co najmniej dwa razy górną granicę normy. Pacjentów losowo przydzielano do grup otrzymujących klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę, N=6 259) w skojarzeniu z ASA (75-325 mg raz na dobę), lub jedynie ASA (75-325 mg raz na dobę, N=6 303), w obu przypadkach w połączeniu z innymi standardowymi sposobami leczenia. Czas trwania leczenia wynosił do jednego roku. W badaniu CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało równocześnie antagonistów receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano u ponad 90% pacjentów, a jednoczesne stosowanie heparyn nie wpływało znacząco na względną częstość występowania krwawień między grupami otrzymującymi klopidogrel z ASA i jedynie ASA.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV – *Cardiovascular*), zawał mięśnia sercowego (ang. MI – *Myocardial Infarction*), lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie otrzymującej klopidogrel z ASA i 719 (11,4%) w grupie leczonej jedynie ASA, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka (ang. RRR – *Relative Risk Reduction*) dla grupy leczonej klopidogrelem i ASA o 20% (95% CI: 10%-28%, p=0,00009). Względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 17% w przypadku pacjentów leczonych zachowawczo, 29 %

w przypadku pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych (ang. PTCA – *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) z zastosowaniem stentu lub bez, oraz 10% u pacjentów poddanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. CABG- Coronary Artery Bypass Graft). Leczenie zapobiegało występowaniu nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy), a względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 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. Z tego względu po 3 miesiącach leczenia nie obserwowano dalszego zwiększania się korzyści wynikających ze stosowania skojarzenia kłopidogrelu z ASA, przy utrzymującym się ryzyku krwawienia (patrz punkt 4.4).

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

Liczba pacjentów, u których doszło do pojawienia się równorzędnego pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar, lub niedokrwienie oporne na leczenie) wynosiła 1035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i ASA oraz 1187 (18,8%) w grupie ASA, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka dla grupy leczenia skojarzonego o 14% (95% CI: 6%-21%, $p=0,0005$). Opisane działanie korzystne spowodowane było głównie statystycznie znaczącym zmniejszeniem częstości występowania MI [287 (4,6%) w grupie kłopidogrelu z ASA i 363 (5,8%) w grupie ASA]. 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* obejmującej 2172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na istotne RRR o 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar) a także stwierdzono istotne RRR o 23,9% w odniesieniu do równorzędnego pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar, lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto, profil bezpieczeństwa kłopidogrelu w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

U pacjentów z ostrym MI z uniesieniem odcinka ST, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu oceniano w 2 badaniach randomizowanych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupami kontrolnymi placebo, tj. CLARITY i COMMIT.

W badaniu CLARITY uczestniczyło 3 491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił MI z uniesieniem odcinka ST i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Uczestnicy badania otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę, $n=1\ 752$) z ASA lub tylko ASA ($n=1\ 739$), (dawka nasycająca 150 do 325 mg, a następnie 75 do 162 mg/dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędnym punktem końcowym było wystąpienie łącznego zdarzenia w postaci zamknięcia światła tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala, zgonu lub powtórnego MI przed wykonaniem angiografii naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów ≥ 65 lat. 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.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania osiągnęło piętnaście procent (15,0%) pacjentów w grupie otrzymującej kłopidogrel z ASA i 21,7% w grupie ASA, co odpowiadało bezwzględemu

zmniejszeniu ryzyka o 6,7% i zmniejszeniu o 36% ilorazu szans wystąpienia punktu końcowego na korzyść kłopidogrelu (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), wywołane głównie 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.

W badaniu COMMIT o modelu czynnikowym 2x2 grupy uczestniczyło 45 852 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 24 godzin wystąpiły objawy sugerujące MI z potwierdzającymi je zmianami w EKG (tzn. uniesienie odcinka ST, obniżenie odcinka ST, lub blok lewej odnogi pęczka Hisa). Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (75 mg/dobę, $n=22\ 961$) w skojarzeniu z ASA (162 mg/ dobę), lub jedynie ASA (162 mg/ dobę, $n=22\ 891$), przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Równorzędnym punktem końcowym był zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz pierwsze wystąpienie ponownego zawału, udaru mózgu lub zgon. Badana populacja obejmowała 27,8% kobiet, 58,4% pacjentów ≥ 60 lat (26% ≥ 70 lat) i 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Kłopidogrel w skojarzeniu z ASA znamienne zmniejszał ryzyko względne 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 odpowiadało bezwzględnemu zmniejszeniu odsetka odpowiednio o 0,5% i 0,9%. Korzyści te obserwowano już w ciągu 24 godzin i występowały one bez względu na wiek, płeć oraz stosowanie, lub nie, leków fibrynolitycznych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań skojarzenia kłopidogrel/ kwas acetylosalicylowy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku leczenia miażdżycy tętnic wieńcowych (patrz punkt 4.2 informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kłopidogrel:

Wchłanianie

Kłopidogrel jest szybko wchłaniany po doustnym podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek 75 mg na dobę. Maksymalne stężenie niezmienionego kłopidogrelu w osoczu, (wynoszące średnio około 2,2-2,5 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki doustnej 75 mg) osiągnięto około 45 minut po podaniu . Na podstawie wydalania z moczem metabolitów kłopidogrelu stwierdzono, że co najmniej 50% dawki ulega wchłonięciu.

Dystrybucja

Kłopidogrel oraz jego główny krążący, (nieczynny) metabolit wiążą się odwracalnie w warunkach *in vitro* z białkami osocza ludzkiego (odpowiednio 98% i 94%). Proces wiązania *in vitro* nie ulega wysyceniu w szerokim zakresie stężeń.

Metabolizm

Kłopidogrel ulega nasilonym przemianom metabolicznym w wątrobie. W warunkach *in vitro* i *in vivo* obejmują dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizując kłopidogrel do nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego (85% metabolitów krążących we krwi), a w drugim szlaku przemian uczestniczą liczne cytochromy P450. W pierwszym etapie kłopidogrel ulega konwersji do metabolitu przejściowego, tj. 2-okso-kłopidogrel. Dalsze przemiany metaboliczne polegają na przekształceniu 2-okso-kłopidogrelu do czynnego metabolitu, będącego pochodną tiolową kłopidogrelu. Opisany szlak metaboliczny zachodzi *in vitro* przy współudziale CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 i CYP2B6. Czynny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując w ten sposób agregację płytek.

C_{maks} 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 po przyjęciu dawki.

Eliminacja

Przez okres 120 godzin po doustnym podaniu ludziom kłopidogrelu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C, u ludzi około 50% wydalone zostało z moczem, a około 46% z kałem. Okres półtrwania kłopidogrelu po doustnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji dla głównego krążącego, nieczynnego metabolitu wynosił 8 godzin po podaniu pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych.

Farmakogenetyka

CYP2C19 uczestniczy w postawianiu zarówno czynnego metabolitu, jak i metabolitu pośredniego, tj. 2-okso-kłopidogrel. Farmakokinetyka i działanie przeciwplatekcyjne czynnego metabolitu kłopidogrelu, oceniane na podstawie badań agregacji płytek *ex vivo*, wykazują zmienność uwarunkowaną genotypem 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, i *8. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z wyżej wymienionych 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 średniej inhibicji agregacji płytek (IPA) pomiędzy osobami z bardzo szybkim, intensywnym i pośrednim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 63-71% w porównaniu z osobami z intensywnym metabolizmem. Przy stosowaniu schematu 300 mg/75 mg działanie przeciwplatekcyjne było osłabione u osób ze słabym metabolizmem ze średnią IPA (5 μM ADP) wynoszącą 24% (24 godziny) i 37% (Dzień 5) w porównaniu do IPA 39% (24 godziny) i 58% (Dzień 5) u osób z intensywnym metabolizmem, oraz 37% (24 godziny) i 60% (Day 5) u osób z pośrednim metabolizmem. Przy podawaniu osobom ze słabym metabolizmem schematu 600 mg/150 mg ekspozycja na czynny metabolit była większa, niż przy schemacie 300 mg/75 mg. Dodatkowo IPA wynosiła 32% (24 godziny) i 61% (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 efektu leczenia nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

Podobne do powyższych wyniki otrzymano w wyniku metaanalizy obejmująca 6 badań i 335 pacjentów leczonych kłopidogrelem w stanie równowagi, która wykazała, że ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 28% u pacjentów z pośrednim metabolizmem i o 72% u pacjentów ze słabym metabolizmem, natomiast hamowanie agregacji płytek (5 μM ADP) była zmniejszona 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 pacjentów ze słabym metabolizmem.

Szczególne populacje

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

Zaburzenia czynności nerek

Stopień zahamowania agregacji płytek indukowanej ADP po wielokrotnym podaniu kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę był niższy (25%) u pacjentów z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny 5-15 ml/min) niż u zdrowych ochotników, jakkolwiek wydłużenie czasu krwawienia było jednak podobne do obserwowanego u zdrowych ochotników, którym podawano kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę. Wszyscy pacjenci wykazywali ponadto dobrą tolerancję kliniczną

Zaburzenia czynności wątroby

Stopień zahamowania agregacji płytek indukowanej ADP po 10 dniach doustnego stosowania kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby był podobny do wyników obserwowanych u osób zdrowych. Także stopień wydłużenia czasu krwawienia był również podobny w obu grupach.

Rasa

Częstość występowania alleli CYP2C19 wpływających na średni lub słaby metabolizm za pośrednictwem CYP2C19 wykazuje zmienność uwarunkowaną rasą/grupami etnicznymi (patrz Farmakogenetyka). Z uwagi na ograniczoną ilość danych dostępnych w piśmiennictwie niemożliwe jest określenie wpływu genotypów CYP na wyniki kliniczne leczenia kłopidogrelem w populacji azjatyckiej.

Kwas acetylosalicylowy (ASA):

Wchłanianie

ASA obecny w złożonym produkcie kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego ulega po wchłonięciu hydrolizie do kwasu salicylowego. Stężenie w osoczu kwasu salicylowego osiąga wartości maksymalne w ciągu 1 godziny od podania, a po 1,5-3 godzinach stężenia w osoczu są praktycznie nieoznaczalne.

Dystrybucja

ASA w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza, a pozorna objętość dystrybucji przyjmuje niskie wartości (10 l). Kwas salicylowy, będący metabolitem ASA, wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, ale wiązanie zależne jest od stężenia metabolitu (nieliniowe). W małych stężeniach (<100 µg/ml), około 90% kwasu salicylowego związane jest z albuminami. Kwas salicylowy ulega dystrybucji do wszystkich tkanek i płynów ustrojowych, włączając ośrodkowy układ nerwowy, mleko kobiet karmiących piersią i tkanki płodu.

Metabolizm i eliminacja

ASA obecny w produkcie złożonym kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego ulega szybkiej hydrolizie w osoczu do kwasu salicylowego, a okres półtrwania dla ASA w dawkach od 75 do 100 mg wynosi 0,3-0,4 godziny. Kwas salicylowy ulega głównie sprzęganiu w wątrobie z wytworzeniem kwasu salicylurowego, fenolowej i acylowej pochodnej kwasu glukuronowego, oraz wielu innych metabolitów o mniejszym znaczeniu. Okres półtrwania kwasu salicylowego, obecnego w kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego wynosi około 2 godzin. Metabolizm kwasu salicylowego ma charakter wysycalny, a całkowity klirens zmniejsza się w dużych stężeniach w surowicy w wyniku ograniczonej zdolności wątroby do wytwarzania kwasu salicylurowego i fenylosalicylanu glukuronidu. Okres półtrwania w osoczu może zwiększyć się do 20 godzin po przyjęciu dawek toksycznych 20 g). Po podaniu dużych dawek ASA, proces eliminacji kwasu salicylowego przyjmuje kinetykę reakcji zerowego rzędu (tzn. szybkość eliminacji przyjmuje wartości stałe w odniesieniu do stężeń w osoczu), a wartość pozornego okresu półtrwania wynosi 6 godzin lub więcej. Wydalanie niezmiennionej substancji czynnej przez nerki zależy od pH moczu. W przypadku wzrostu pH powyżej 6,5, klirens nerkowy wolnego kwasu salicylowego zwiększa się z <5% do >80%. Po podaniu dawek terapeutycznych, około 10% dawki wydalone jest z moczem w postaci kwasu salicylowego, 75% jako kwas salicylurowy, a odpowiednio 10% fenoglukuronid i 5% acyloglukuronid kwasu salicylowego.

Uwzględniając właściwości farmakokinetyczne i metabolizm obu substancji czynnych, istnienie interakcji farmakokinetycznych istotnych z klinicznego punktu widzenia jest mało prawdopodobne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie stwierdzono działania rakotwórczego kłopidogrelu podawanego przez 78 tygodni myszom i przez 104 tygodni szczurom w dawkach do 77 mg/kg na dobę, (co odpowiadało ekspozycji przekraczającej co najmniej 25-krotnie stopień ekspozycji u ludzi otrzymujących dawkę 75 mg/dobę).

Kłopidogrel poddany licznym badaniom genotoksyczności w warunkach *in vitro* i *in vivo*, nie wykazywał działania genotoksycznego.

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

Kwas acetylosalicylowy: Badania toksyczności po podaniu pojedynczej dawki wykazały małą toksyczność ASA stosowanego doustnie. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym stwierdzono dobrą tolerancję dawek dobowych do 200 mg/kg u szczurów. Psy wykazują większą podatność na działanie toksyczne ASA, prawdopodobnie ze względu na dużą podatność psów na indukcję owrzodzeń pod wpływem NLPZ. Nie stwierdzono danych wskazujących na działanie genotoksyczne lub klastogenne ASA. Jakkolwiek nie przeprowadzono formalnych badań rakotwórczości ASA, wykazano jednak, że nie indukuje on rozwoju nowotworów.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały działanie teratogenne ASA u kilku gatunków zwierząt laboratoryjnych.

W badaniach na zwierzętach, podanie inhibitora syntezy prostaglandyn prowadziło do zwiększenia odsetka śmiertelności przed- i poimplantacyjnej oraz śmiertelności zarodków (płodów). U zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy opisywano także wzrost częstości występowania różnych wad rozwojowych, włączając układ sercowo-naczyniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Hydroksypropyloceluloza 100 cP
Krospowidon (typ A)
Kwas stearynowy
Sodowa kroskarmeloza
Uwodorniony olej roślinny
Sodu laurylosiarczan

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 15 cP
Polidekstroza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Maltodekstryna
Triglicerydy o średniej długości łańcuchach
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Karmin (E 120)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu butelki: 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium + środek pochłaniający wilgoć – Aluminium. Opakowania zawierające 10, 14, 28, 30, 50, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

Butelki z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zielonym polipropylenowym (PP) zamknięciem zabezpieczonym przed dziećmi, ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Opakowania zawierające 30 tabletek powlekanych.

Butelki z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) wielowarstwowe z zielonym polipropylenowym (PP) zamknięciem zabezpieczonym przed dziećmi, ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Opakowania zawierające 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/942/006-014

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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>.

ANNEX II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Niemcy

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Chorwacja

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -
747 70,
Republika Czeska

TEVA UK Limited
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE,
EAST SUSSEX, BN22 9AG,
Wielka Brytania

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polska

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Holandia

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Węgry

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

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

dotyczącej leków.

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

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

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE na blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg tabletki powlekane
Klopidogrel/ Kwas acetylosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera: 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 75 mg kwasu acetylosalicylowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

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

Resztki niewykorzystanego leku lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/942/001-003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg tabletki
Klopidogrel/Kwas acetylosalicylowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE na butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg tabletki powlekane
Klopidogrel/Kwas acetylosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera: 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 75 mg kwasu acetylosalicylowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Zużyć w ciągu 30 dni od pierwszego otwarcia butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

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

Resztki niewykorzystanego leku lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/942/004-005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg tabletki powlekane
Klopidogrel//Kwas acetylosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera: 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 75 mg kwasu acetylosalicylowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Zużyć w ciągu 30 dni od pierwszego otwarcia butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/14/942/004-005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE na blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg tabletki powlekane
Klopidogrel/ Kwas acetylosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera: 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

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

Resztki niewykorzystanego leku lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/942/006-012

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg tabletki
Klopidogrel/Kwas acetylosalicylowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE na butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg tabletki powlekane
Klopidogrel/Kwas acetylosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera: 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Zużyć w ciągu 30 dni od pierwszego otwarcia butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

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

Resztki niewykorzystanego leku lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/942/013-014

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg tabletki powlekane
Klopidogrel//Kwas acetylosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera: 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Zużyć w ciągu 30 dni od pierwszego otwarcia butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/942/013-014

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg tabletki powlekane klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
3. Jak stosować lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva i w jakim celu się go stosuje

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva zawiera klopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwplatek. Płytki krwi są bardzo małymi komórkami krwi, które zlepiają się ze sobą podczas krzepnięcia krwi. Zapobiegając zlepianiu płytek krwi w niektórych rodzajach naczyń krwionośnych (nazywanych tętnicami), leki przeciwplatekowe zmniejszają możliwość tworzenia się zakrzepów krwi (procesu, który nazywa się powikłaniami zakrzepowymi miażdżycy tętnic).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva stosowany jest u dorosłych, aby zapobiec tworzeniu się w zmienionych miażdżycowo tętnicach zakrzepów, które mogą prowadzić do wystąpienia powikłań zakrzepowych miażdżycy (takich jak udar mózgu, zawał serca, lub zgon).

Ze względu na przebyty rodzaj ciężkiego bólu w klatce piersiowej nazywany „niestabilną dławicą piersiową” lub zawał serca (zawał mięśnia sercowego), lekarz przepisał Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva zamiast dwóch oddzielnych leków, tj. klopidogrelu i ASA, które pomagają zapobiegać powstawaniu zakrzepów krwi. Leczenie opisanych dolegliwości mogło wymagać wprowadzenia przez lekarza stentu do zatkanej lub zwężonej tętnicy, aby przywrócić skuteczny przepływ krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Kiedy nie stosować leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- jeśli pacjent ma uczulenie na klopidogrel, kwas acetylosalicylowy (ASA), lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma uczulenie na inne produkty nazywane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, stosowanymi zwykle w leczeniu dolegliwości bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów.
- jeśli u pacjenta stwierdzono występowanie jednocześnie astmy oskrzelowej, wodnistej wydzieliny z nosa (katar) i polipów (rodzaj zmian chorobowych występujących w nosie).

- jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który powoduje obecnie krwawienie, taki jak wrzód żołądka lub krwawienie wewnątrz mózgu.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek.
- u kobiet w ostatnim trymestrze ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli którakolwiek z sytuacji wymienionych poniżej dotyczy pacjenta, to przed zastosowaniem leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva powinien on poinformować o tym lekarza:

- jeśli występuje ryzyko krwawienia, takie jak:
 - stan chorobowy, który powoduje ryzyko wewnętrznego krwawienia (np. wrzód żołądka)
 - zaburzenie krwi usposabiające do wewnętrznego krwawienia (krwawienie wewnątrz tkanek, narządów lub stawów ciała),
 - ostatnio doznany ciężki uraz,
 - ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny (włącznie ze stomatologicznym),
 - planowany w następnych siedmiu dniach zabieg operacyjny (włącznie ze stomatologicznym),
- jeśli u pacjenta stwierdzono zakrzep w tętnicy mózgowej (udar niedokrwieny), który wystąpił w ciągu ostatnich siedmiu dni,
- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek lub wątroby,
- jeśli u pacjenta występowała wcześniej astma oskrzelowa lub reakcje uczuleniowe w tym alergię na którykolwiek z leków stosowanych w leczeniu tej choroby,
- jeśli u pacjenta występuje dna moczanowa.

Podczas stosowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Należy poinformować lekarza
 - jeśli u pacjenta planowany jest zabieg chirurgiczny (w tym stomatologiczny),
 - jeśli u pacjenta występują dolegliwości bólowe żołądka lub brzucha, albo krwawienie z żołądka lub jelit (czerwone lub czarne zabarwienie kału).
- Należy również **niezwłocznie poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta wystąpi stan chorobowy (noszący nazwę zakrzepowej plamicy małopłytkowej lub TTP), który obejmuje gorączkę i powstawanie siniaków pod skórą, pojawiających się w postaci czerwonych, punktowych plamek, którym mogą towarzyszyć objawy takie jak niedające się wyjaśnić uczucie skrajnego zmęczenia, stan dezorientacji, oraz zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- W przypadku skaleczenia lub zranienia, czas jaki upłynie zanim krwawienie ustanie, może być dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega on powstawaniu skrzepów krwi. Nie sprawia to zwykle kłopotów w przypadku niewielkich skaleczeń i zranień np. skaleczenia w czasie golenia. W przypadku pojawienia się niepokojącego krwawienia, należy **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem** (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- Lekarz może zlecić przeprowadzenie badań krwi.

Dzieci i młodzież

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. U dzieci i młodzieży istnieje prawdopodobny związek między kwasem acetylosalicylowym (ASA) i zespołem Reye’a w przypadku podania leków zawierających ASA z powodu infekcji wirusowej. Zespół Reye’a jest bardzo rzadką chorobą, która może prowadzić do zgonu.

Inne leki i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu szczególnie poniższych leków

- doustne leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w celu zmniejszenia krzepnięcia krwi.
- ASA lub inny niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany zwykle w leczeniu dolegliwości bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów,
- heparyna lub inne leki podawane w postaci zastrzyków w celu hamowania procesu krzepnięcia krwi,
- omeprazol, esomeprazol lub cymetydyna leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych,
- metotreksat, lek stosowany w leczeniu ciężkich chorób stawów (reumatoidalne zapalenie stawów) lub choroby skóry (łuszczyca),
- probenecyd, benzbromaron, lub sulfipirazon, leki stosowane w dnacie moczanowej,
- flukonazol, worykonazol, ciprofloksacyna, i chloramfenikol, leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych i grzybiczych,
- fluoksetyna, fluwoksamina, i moklobemid, leki stosowane w depresji,
- karbamazepina, i okskarbazepina, leki stosowane w niektórych rodzajach padaczki,
- tyklopidyna, inny lek przeciwplatekrowy.

Należy przerwać stosowanie innych leków zawierających kłopidogrel podczas używania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva.

Doraźne stosowanie ASA (nie więcej niż 1000 mg w ciągu 24 godzin) nie powinno generalnie stwarzać problemów, ale długotrwałe stosowanie ASA w innych warunkach należy omówić z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża i karmienie piersią

NIE przyjmować leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva podczas trzeciego trymestru ciąży. Nie zaleca się stosowania leku podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że jest w ciąży, to zanim zastosuje Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva powinna poinformować o tym lekarza lub farmaceutę. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, **należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem**, ponieważ stosowanie leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva podczas ciąży nie jest zalecane.

Nie należy stosować leku podczas karmienia piersią.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, to zanim zastosuje ten lek powinna zasięgnąć opinii lekarza.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva zawiera laktozę

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

3. Jak stosować lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Zaleca się stosować doustnie jedną tabletkę leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva na dobę, popijając ją szklanką wody, z posiłkiem lub bez posiłku.

Lek należy przyjmować codziennie o tej samej porze.

W zależności od rodzaju choroby lekarz określi niezbędny czas trwania leczenia lekiem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Jeżeli pacjent przebył zawał serca, lek powinien być stosowany przez co najmniej cztery tygodnie. Lek należy stosować tak długo, jak zaleca go lekarz.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

Pominięcie zastosowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Jeśli 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.

Przerwanie stosowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Nie należy przerywać leczenia bez zalecenia lekarza. Przed zaprzestaniem stosowania leku należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jeżeli lekarz zalecił czasowe przerwanie leczenia, należy skonsultować się z lekarzem odnośnie daty ponownego rozpoczęcia leczenia.

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, jeśli wystąpi:

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

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas stosowania leku

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jest krwawienie. Krwawienie może występować w postaci krwawienia w obrębie żołądka lub jelit, siniaków, krwiaków (nietypowe krwawienie lub zasinienie pod skórą), krwawienia z nosa, krwi w moczu. Opisywano także o małej liczbie przypadków krwawienia w obrębie oka, do wnętrza głowy, płuc lub stawów.

Jeśli wystąpi przedłużone krwawienie podczas stosowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Inne działania niepożądane obejmują:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- biegunka
- bóle brzucha
- niestrawność lub zgaga.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- ból głowy
- wrzód żołądka
- wymioty
- nudności
- zaparcie
- nadmiar gazów w żołądku lub jelitach
- wysypki
- świąd
- zawroty głowy
- uczucie ścierpięcia lub zdrętwienia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób):

- żółtaczka
- uczucie pieczenia w żołądku i (lub) przełyku
- silne bóle brzucha z lub bez bólu pleców
- gorączka
- trudności w oddychaniu, czasami połączone z kaszlem
- uogólnione reakcje alergiczne (na przykład, ogólne uczucie gorąca z nagłym ogólnym złym samopoczuciem aż do omdlenia)
- obrzęk ust
- pęcherze skórne
- alergia skórna
- owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej)
- obniżenie ciśnienia krwi
- stan dezorientacji
- omamy
- bóle stawów
- bóle mięśniowe
- zaburzenia smaku
- zapalenie niewielkich naczyń krwionośnych.

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

- perforacja wrzodu
- uczucie dzwonienia w uszach
- utrata słuchu
- nagłe, zagrażające życiu reakcje alergiczne
- choroby nerek
- obniżenie ilości cukru we krwi
- dna moczanowa (choroba związana z bolesnym obrzękiem stawów, wywołana kryształami kwasu moczowego)
- nasilenie alergii pokarmowych.

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Zużyć w ciągu 30 dni od pierwszego otwarcia butelki.

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- Substancjami czynnymi leku są kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy. Każda tabletki zawiera 75 mg kłopidogrelu (w postaci wodorosiarczany) i 75 mg kwasu acetylosalicylowego.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza 100 cP, krospowidon (typ A), kwas stearynowy, sodowa kroscarmeloza, uwodorniony olej roślinny oraz sodu laurylosiarczan.
 - Otoczka tabletki: hypromeloza, polidekstroza, tytanu dwutlenek (E 171), żółcień chinolinowa (E 104), talk, maltodekstryna, triglicerydy o średniej długości łańcuchach oraz żelaza tlenek żółty (E 172).

Jak wygląda lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva i co zawiera opakowanie

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg tabletki powlekane koloru żółtego, w kształcie kapsułki. Tabletki mają długość 14,0 mm i szerokość 6,8 mm.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jest dostępny w blistrach w opakowaniach 14, 28 i 30 tabletek powlekanych lub w butelkach w opakowaniu 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Podmiot odpowiedzialny:
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

Wytwórcy:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Węgry

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Wielka Brytania

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Republika Czeska

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polska

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Niemcy

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Chorwacja

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

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

Portugal

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg tabletki powlekane klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
3. Jak stosować lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva i w jakim celu się go stosuje

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva zawiera klopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwplatek. Płytki krwi są bardzo małymi komórkami krwi, które zlepiają się ze sobą podczas krzepnięcia krwi. Zapobiegając zlepianiu płytek krwi w niektórych rodzajach naczyń krwionośnych (nazywanych tętnicami), leki przeciwplatekowe zmniejszają możliwość tworzenia się zakrzepów krwi (procesu, który nazywa się powikłaniami zakrzepowymi miażdżycy tętnic).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva stosowany jest u dorosłych, aby zapobiec tworzeniu się w zmienionych miażdżycowo tętnicach zakrzepów, które mogą prowadzić do wystąpienia powikłań zakrzepowych miażdżycy (takich jak udar mózgu, zawał serca, lub zgon).

Ze względu na przebyty rodzaj ciężkiego bólu w klatce piersiowej nazywany „niestabilną dławicą piersiową” lub zawał serca (zawał mięśnia sercowego), lekarz przepisał Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva zamiast dwóch oddzielnych leków, tj. klopidogrelu i ASA, które pomagają zapobiegać powstawaniu zakrzepów krwi. Leczenie opisanych dolegliwości mogło wymagać wprowadzenia przez lekarza stentu do zatkanej lub zwężonej tętnicy, aby przywrócić skuteczny przepływ krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Kiedy nie stosować leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- jeśli pacjent ma uczulenie na klopidogrel, kwas acetylosalicylowy (ASA), lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma uczulenie na inne produkty nazywane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, stosowanymi zwykle w leczeniu dolegliwości bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów.
- jeśli u pacjenta stwierdzono występowanie jednocześnie astmy oskrzelowej, wodnistej wydzieliny z nosa (katar) i polipów (rodzaj zmian chorobowych występujących w nosie).

- jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który powoduje obecnie krwawienie, taki jak wrzód żołądka lub krwawienie wewnątrz mózgu.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek.
- u kobiet w ostatnim trymestrze ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli którakolwiek z sytuacji wymienionych poniżej dotyczy pacjenta, to przed zastosowaniem leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva powinien on poinformować o tym lekarza:

- jeśli występuje ryzyko krwawienia, takie jak:
 - stan chorobowy, który powoduje ryzyko wewnętrznego krwawienia (np. wrzód żołądka)
 - zaburzenie krwi usposabiające do wewnętrznego krwawienia (krwawienie wewnątrz tkanek, narządów lub stawów ciała),
 - ostatnio doznany ciężki uraz,
 - ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny (włącznie ze stomatologicznym),
 - planowany w następnych siedmiu dniach zabieg operacyjny (włącznie ze stomatologicznym),
- jeśli u pacjenta stwierdzono zakrzep w tętnicy mózgowej (udar niedokrwieny), który wystąpił w ciągu ostatnich siedmiu dni,
- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek lub wątroby,
- jeśli u pacjenta występowała wcześniej astma oskrzelowa lub reakcje uczuleniowe w tym alergię na którykolwiek z leków stosowanych w leczeniu tej choroby,
- jeśli u pacjenta występuje dna moczanowa.

Podczas stosowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Należy poinformować lekarza
 - jeśli u pacjenta planowany jest zabieg chirurgiczny (w tym stomatologiczny),
 - jeśli u pacjenta występują dolegliwości bólowe żołądka lub brzucha, albo krwawienie z żołądka lub jelit (czerwone lub czarne zabarwienie kału).
- Należy również **niezwłocznie poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta wystąpi stan chorobowy (noszący nazwę zakrzepowej plamicy małopłytkowej lub TTP), który obejmuje gorączkę i powstawanie siniaków pod skórą, pojawiających się w postaci czerwonych, punktowych plamek, którym mogą towarzyszyć objawy takie jak niedające się wyjaśnić uczucie skrajnego zmęczenia, stan dezorientacji, oraz zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- W przypadku skaleczenia lub zranienia, czas jaki upłynie zanim krwawienie ustanie, może być dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega on powstawaniu skrzepów krwi. Nie sprawia to zwykle kłopotów w przypadku niewielkich skaleczeń i zranień np. skaleczenia w czasie golenia. W przypadku pojawienia się niepokojącego krwawienia, należy **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem** (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- Lekarz może zlecić przeprowadzenie badań krwi.

Dzieci i młodzież

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. U dzieci i młodzieży istnieje prawdopodobny związek między kwasem acetylosalicylowym (ASA) i zespołem Reye’a w przypadku podania leków zawierających ASA z powodu infekcji wirusowej. Zespół Reye’a jest bardzo rzadką chorobą, która może prowadzić do zgonu.

Inne leki i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu szczególnie poniższych leków

- doustne leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w celu zmniejszenia krzepnięcia krwi.
- ASA lub inny niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany zwykle w leczeniu dolegliwości bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów,
- heparyna lub inne leki podawane w postaci zastrzyków w celu hamowania procesu krzepnięcia krwi,
- omeprazol, esomeprazol lub cymetydyna leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych,
- metotreksat, lek stosowany w leczeniu ciężkich chorób stawów (reumatoidalne zapalenie stawów) lub choroby skóry (łuszczyca),
- probenecyd, benzbromaron, lub sulfpirazon, leki stosowane w dnacie moczanowej,
- flukonazol, worykonazol, ciprofloksacyna, i chloramfenikol, leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych i grzybiczych,
- fluoksetyna, fluwoksamina, i moklobemid, leki stosowane w depresji,
- karbamazepina, i okskarbazepina, leki stosowane w niektórych rodzajach padaczki,
- tyklopidyna, inny lek przeciwplatekrowy.

Należy przerwać stosowanie innych leków zawierających kłopidogrel podczas używania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva.

Doraźne stosowanie ASA (nie więcej niż 1000 mg w ciągu 24 godzin) nie powinno generalnie stwarzać problemów, ale długotrwałe stosowanie ASA w innych warunkach należy omówić z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża i karmienie piersią

NIE przyjmować leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva podczas trzeciego trymestru ciąży. Nie zaleca się stosowania leku podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że jest w ciąży, to zanim zastosuje Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva powinna poinformować o tym lekarza lub farmaceutę. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, **należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem**, ponieważ stosowanie leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva podczas ciąży nie jest zalecane.

Nie należy stosować leku podczas karmienia piersią.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, to zanim zastosuje ten lek powinna zasięgnąć opinii lekarza.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva zawiera laktozę

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

3. Jak stosować lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Zaleca się stosować doustnie jedną tabletkę leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva na dobę, popijając ją szklanką wody, z posiłkiem lub bez posiłku.

Lek należy przyjmować codziennie o tej samej porze.

W zależności od rodzaju choroby lekarz określi niezbędny czas trwania leczenia lekiem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Jeżeli pacjent przebył zawał serca, lek powinien być stosowany przez co najmniej cztery tygodnie. Lek należy stosować tak długo, jak zaleca go lekarz.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

Pominięcie zastosowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Jeśli 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.

Przerwanie stosowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Nie należy przerywać leczenia bez zalecenia lekarza. Przed zaprzestaniem stosowania leku należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jeżeli lekarz zalecił czasowe przerwanie leczenia, należy skonsultować się z lekarzem odnośnie daty ponownego rozpoczęcia leczenia.

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, jeśli wystąpi:

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

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas stosowania leku

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jest krwawienie. Krwawienie może występować w postaci krwawienia w obrębie żołądka lub jelit, siniaków, krwiaków (nietypowe krwawienie lub zasinienie pod skórą), krwawienia z nosa, krwi w moczu. Opisywano także o małej liczbie przypadków krwawienia w obrębie oka, do wnętrza głowy, płuc lub stawów.

Jeśli wystąpi przedłużone krwawienie podczas stosowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Inne działania niepożądane obejmują:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- biegunka
- bóle brzucha
- niestrawność lub zgaga.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- ból głowy
- wrzód żołądka
- wymioty
- nudności
- zaparcie
- nadmiar gazów w żołądku lub jelitach
- wysypki
- świąd
- zawroty głowy
- uczucie ścierpięcia lub zdrętwienia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób):

- żółtaczka
- uczucie pieczenia w żołądku i (lub) przełyku
- silne bóle brzucha z lub bez bólu pleców
- gorączka
- trudności w oddychaniu, czasami połączone z kaszlem
- uogólnione reakcje alergiczne (na przykład, ogólne uczucie gorąca z nagłym ogólnym złym samopoczuciem aż do omdlenia)
- obrzęk ust
- pęcherze skórne
- alergia skórna
- owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej)
- obniżenie ciśnienia krwi
- stan dezorientacji
- omamy
- bóle stawów
- bóle mięśniowe
- zaburzenia smaku
- zapalenie niewielkich naczyń krwionośnych.

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

- perforacja wrzodu
- uczucie dzwonienia w uszach
- utrata słuchu
- nagłe, zagrażające życiu reakcje alergiczne
- choroby nerek
- obniżenie ilości cukru we krwi
- dna moczanowa (choroba związana z bolesnym obrzękiem stawów, wywołana kryształami kwasu moczowego)
- nasilenie alergii pokarmowych.

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Zużyć w ciągu 30 dni od pierwszego otwarcia butelki.

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- Substancjami czynnymi leku są klopidoogrel i kwas acetylosalicylowy. Każda tabletki zawiera 75 mg klopidoogrelu (w postaci wodorosiarczany) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza 100 cP, krospowidon (typ A), kwas stearynowy, sodowa kroskarmeloza, uwodorniony olej roślinny oraz sodu laurylosiarczan.
 - Otoczka tabletki: hypromeloza, polidekstroza, tytanu dwutlenek (E 171), talk, maltodekstryna, triglicerydy o średniej długości łańcuchach, żelaza tlenek żółty (E 172), karmin (E 120), żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva i co zawiera opakowanie

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg tabletki powlekane są koloru jasnoróżowego do różowego, w kształcie kapsułki. Tabletki mają długość 14,0 mm i szerokość 6,8 mm.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jest dostępny w blistrach w opakowaniach 10, 14, 28 30, 50, 90 i 100 tabletek powlekanych lub w butelkach w opakowaniu 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Podmiot odpowiedzialny:
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

Wytwórcy:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Węgry

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Wielka Brytania

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Republika Czeska

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polska

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Niemcy

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Chorwacja

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

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

Portugal

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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