

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel ratiopharm 75 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 59,05 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane koloru jasnorożowego do różowego, w kształcie kapsułki, z wytłoczoną liczbą „93” po jednej stronie oraz „7314” po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

*Profilaktyka wtórna powikłań zakrzepowych w miażdżycy*

Klopidogrel jest wskazany do stosowania u:

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

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

Klopidogrel w skojarzeniu z ASA wskazany jest u:

- Dorosłych pacjentów z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD<sup>2</sup>  $\geq 4$ ) lub niewielkiego IS (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) w ciągu 24 godzin od wystąpienia TIA lub IS.

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

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

---

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

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

w tym udaru.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku  
Klopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę.  
U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:
    - Bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): leczenie klopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki obciążającej 300 mg lub 600 mg. U pacjentów w wieku <75 lat, u których planowana jest przeszkörna interwencja wieńcowa można rozważyć podanie dawki nasycającej wynoszącej 600 mg (patrz punkt 4.4). Leczenie klopidogrelem można kontynuować dawką 75 mg raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym (ASA) 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA, były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się żeby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny wynik leczenia obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1).
    - Z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST:
      - w przypadku pacjentów leczonych farmakologicznie, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego/fibrynolitycznego, leczenie klopidogrelem należy rozpocząć od dawki nasycającej 300 mg, a następnie podawać dawkę 75 mg raz na dobę w skojarzeniu z ASA i lekami trombolitycznymi lub bez leków trombolitycznych. U pacjentów leczonych zachowawczo w wieku powyżej 75 lat leczenie klopidogrelem należy rozpocząć bez podawania dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania klopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tym modelu leczenia (patrz punkt 5.1).
      - kiedy przewidziana jest przeszkörna interwencja wieńcowa (PCI, ang. *percutaneous coronary intervention*):
        - Podawanie klopidogrelu należy rozpocząć od dawki nasycającej 600 mg u pacjentów poddanych leczeniu pierwotnemu PCI oraz u pacjentów poddanych zabiegowi PCI dłużej niż 24 godziny od otrzymania leczenia fibrynolitycznego. U pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat dawkę nasycającą 600 mg należy podawać ostrożnie (patrz punkt 4.4).
        - Pacjentom poddanym zabiegowi PCI należy podawać dawkę nasycającą klopidogrelu 300 mg w ciągu 24 godzin od otrzymania leczenia fibrynolitycznego.
- Leczenie klopidogrelem należy kontynuować w dawce 75 mg raz na dobę w skojarzeniu z ASA w dawce 75 mg – 100 mg na dobę. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po pojawieniu się objawów i kontynuować do 12 miesięcy (patrz punkt 5.1).

Dorośli pacjenci z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA lub niewielkim IS:  
Dorośli pacjenci z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD2  $\geq 4$ ) lub niewielkim IS (NHSS  $\leq 3$ ) powinni otrzymać dawkę nasycającą klopidogrelu 300 mg, a następnie 75 mg klopidogrelu raz na dobę oraz ASA (75-100 mg raz na dobę). Leczenie klopidogrelem i ASA należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zdarzenia i kontynuować przez 21 dni, a następnie zastosować pojedynczą terapię przeciwplatekową.

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

#### Pominięcie dawki:

- Jeżeli nie minęło 12 godzin od czasu planowanego przyjęcia leku: pacjent powinien zażyć lek niezwłocznie a następnie przyjąć kolejną dawkę o stałej porze.
- Jeżeli minęło 12 godzin od czasu planowanego przyjęcia leku: pacjent powinien zażyć kolejną dawkę leku o stałej porze. Nie należy zażywać dawki podwójnej.

#### Szczególne grupy pacjentów:

- *Osoby w podeszłym wieku*

*Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q):*

- U pacjentów w wieku <75 lat, gdy planowana jest przezskórna interwencja wieńcowa, można rozważyć podanie dawki nasycającej 600 mg (patrz punkt 4.4).

*Ostry zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST:*

- Dla pacjentów leczonych zachowawczo kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego/fibrynolitycznego: u pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć bez dawki nasycającej.

*U pacjentów poddanych pierwotnie PCI oraz u pacjentów poddanych PCI po ponad 24 godzinach od otrzymania terapii fibrynolitycznej:*

- U pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat dawkę nasycającą 600 mg należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

- *Dzieci i młodzież*

Kłopidogrelu nie należy stosować u dzieci, ze względu na wątpliwości dotyczące jego skuteczności (patrz punkt 5.1).

- *Zaburzenia czynności nerek*

Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

- *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt może być podany z jedzeniem lub bez jedzenia.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

##### *Krwawienia i zaburzenia hematologiczne*

Z powodu ryzyka krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, kiedy tylko objawy kliniczne, sugerujące wystąpienie krwawienia, pojawią się podczas przebiegu leczenia (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych, i u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne

(NLPZ), w tym inhibitory Cox-2, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), silne induktory cytochromu CYP2C19 lub inne produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia, takie jak: pentoksyfilina (patrz punkt 4.5). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku, nie zaleca się stosowania potrójnej terapii przeciwplatekowej (klopidogrel + kwas acetylosalicylowy + dipirydamol) w profilaktyce wtórnej udaru mózgu u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym nie spowodowanym zatorowością sercowopochodną lub TIA (patrz punkt 4.5 oraz 4.8). Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie klopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Świeży udar niedokrwenny*

- *Rozpoczęcie leczenia*
  - U pacjentów z ostrym, niewielkim IS lub z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA należy rozpocząć podwójne leczenie przeciwplatekowe (klopidogrel i ASA) nie później niż 24 godziny po wystąpieniu objawów.
  - Nie ma danych dotyczących stosunku korzyści do ryzyka krótkotrwałego podwójnego leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z ostrym niewielkim IS lub z umiarkowanym do

wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA, u których w wywiadzie stwierdzono (nie wywołujący urazów) krwotok wewnątrzczaszkowy.

- U pacjentów ze znacznym IS monoterapię klopidogrelem należy rozpocząć dopiero po pierwszych 7 dniach od wystąpienia objawów.
- *Pacjenci ze znacznym IS (NIHSS >4)*  
Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego (patrz punkt 4.1).
- *Pacjenci ze świeżym, niewielkim IS lub z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA, u których wskazany lub planowany jest zabieg*  
Nie ma danych przemawiających za stosowaniem podwójnego leczenia przeciwplatekowego u pacjentów, u których wskazana jest endarterektomia tętnic szyjnych lub trombektomia wewnątrznaczyniowa, a także u pacjentów, u których planowane jest leczenie trombolityczne lub przeciwzakrzepowe. Podwójne leczenie przeciwplatekowe nie jest zalecane w takich sytuacjach.

#### *Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)*

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

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

Stosowanie produktów leczniczych, które indukują aktywność CYP2C19 może spowodować zwiększenie stężenia czynnego metabolitu klopidogrelu, co może nasilić ryzyko krwawień. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP2C19 (patrz punkt 4.5).

#### *Substraty CYP2C8*

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

#### *Alergiczne reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn*

Należy zebrać wywiad w kierunku występowania nadwrażliwości na inne tienopirydyny (takie jak klopidogrel, 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.

#### *Zaburzenie czynności nerek*

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

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

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

#### Substancje pomocnicze

### *Laktoza*

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy–galaktozy.

### *Sód*

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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

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

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

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

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

*Heparyna:* w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób, stosowanie 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. Farmakodynamiczna interakcja między kłopidogrelem i heparyną jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

*Leki trombolityczne:* bezpieczeństwo jednoczesnego podawania 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).

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

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

*Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:*

#### Induktory CYP2C19

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

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

#### Inhibitory CYP2C19

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

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

#### *Inhibitory Pompy Protonowej (ang. PPI – Proton Pump Inhibitors):*

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

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

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

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

Brak jest danych wskazujących na to, aby inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego takie, jak leki blokujące receptory H<sub>2</sub> lub leki zobojętniające sok żołądkowy, wpływały na przeciwplatekcyjne działanie klopidogrelu.

#### *Wzmocniona terapia przeciwretrowirusowa (ART):*

Pacjenci z HIV leczeni wzmocnionymi terapiami przeciwretrowirusowymi (ART- ang. antiretroviral therapy) są w grupie wysokiego ryzyka zdarzeń naczyniowych.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV, leczonych rytonawirem lub kobicystatem - wzmocnione terapie przeciwretrowirusowe (ART), obserwowano znaczne zmniejszenie hamowania aktywności płytek krwi. Chociaż znaczenie kliniczne tych wyników jest niepewne, zgłaszano spontaniczne przypadki pacjentów zakażonych wirusem HIV, leczonych terapią przeciwretrowirusową (ART) wzmocnioną rytonawirem, którzy doświadczyli zdarzeń ponownego zamknięcia naczyń



krwionośnego po jego udrożnieniu lub doznali zdarzeń zakrzepowych w ramach schematu leczenia dawką nasycającą kłopidogrelu. Średnie hamowanie aktywności płytek krwi może być zmniejszone przy jednoczesnym stosowaniu kłopidogrelu i rytonawiru. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania kłopidogrelu u pacjentów z HIV leczonych wzmocnionymi terapiami przeciwretrowirusowymi (ART).

#### *Inne produkty lecznicze:*

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

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

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

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

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

Podobnie jak w przypadku innych doustnych inhibitorów P2Y<sub>12</sub>, jednoczesne podawanie agonistów opioidów może potencjalnie opóźniać i zmniejszać wchłanianie kłopidogrelu, prawdopodobnie z powodu spowolnionego opróżniania żołądka. Znaczenie kliniczne tych badań nie jest znane. Należy rozważyć użycie pozajelitowego leku przeciwpłytkowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, wymagających jednoczesnego podawania morfiny lub innych agonistów opioidowych.

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

## **4.6 Wpływ na płodność ciężę i laktację**

### Ciąża

Ponieważ kliniczne dane na temat ekspozycji ciężarnych nie są dostępne, z powodu ostrożności lepiej 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).

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy klopidogrel przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały, że klopidogrel przenika do mleka. Z powodu ostrożności nie należy kontynuować karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego Clopidogrel ratiopharm.

#### Płodność

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

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania*

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

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

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

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

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

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

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

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

*Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Niepożądane reakcje, które wystąpiły albo podczas badań klinicznych albo były spontanicznie zgłaszane są przedstawione w tabeli poniżej. Ich częstość jest zdefiniowana stosując następujące konwencje: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy układów i narządów reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko, częstość nieznana*</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia serca				Zespół Kounisa (alergiczna dławica piersiowa związana ze skurczem naczyń wieńcowych/ alergiczny zawał mięśnia sercowego) związany z reakcją alergiczną na kłopidogrel*

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

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

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

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

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność klopidogrelu były oceniane w 7 badaniach przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 100 000 pacjentów: badanie CAPRIE, porównujące klopidogrel z ASA, i badania CURE, CLARITY i COMMIT, CHANCE, POINT i ACTIVE-A porównujące klopidogrel z placebo, oba produkty lecznicze podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

*Świeży zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI), świeży udar niedokrwienny lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych*

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

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

W analizie podgrup wydzielonych na podstawie stanów kwalifikujących do włączenia do badania (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i PAD) korzyść wydaje się być największa (osiągając znamienność statystyczną przy p=0,003) u pacjentów włączonych z powodu PAD (szczególnie tych, którzy również mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR=23,7%; CI: 8,9 do 36,2) i mniejsza (nie różna znamiennie od ASA) u pacjentów z udarem (RRR=7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [p=0,258]). U pacjentów, którzy zostali włączeni do badania jedynie na podstawie świeżego zawału

mięśnia sercowego, klopidoogrel był liczbowo gorszy, ale nie statystycznie różny od ASA (RRR=-4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [p=0,639]) Ponadto, analiza podgrup na podstawie wieku sugerowała, że korzyść ze stosowania klopidoogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza niż to obserwowano u pacjentów  $\leq 75$  lat.

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

### *Ostry zespół wieńcowy*

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

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

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

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

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



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

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

### Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby, CLARITY, prospektywnej analizy podgrupy CLARITY (CLARITY PCI) i COMMIT.

Badanie CLARITY obejmowało 3491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, n=1752) lub placebo (n=1739), w skojarzeniu z ASA (150 do 325 mg jako dawka nasycająca, a następnie 75 do 162 mg na dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwotny punkt końcowy badania stanowiło łączne wystąpienie: zamknięcie tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala lub zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego przed angiografią naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwotnym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów  $\geq 65$  roku życia. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% leki beta-adrenolityczne, 54,7% inhibitory ACE a 63% statyny.

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

Analiza podgrupy **CLARITY PCI** obejmowała 1863 pacjentów ze STEMI poddanych zabiegowi PCI. U pacjentów otrzymujących 300 mg dawki nasycającej (LD) kłopidogrelu (n=933) wystąpiło istotne zmniejszenie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, po zawałe mięśnia sercowego lub udarze po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (n=930) (3,6% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 6,2% w przypadku placebo, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85;  $p=0,008$ ). U pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg wystąpiło istotne zmniejszenie częstości zgonów sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru przez 30 dni po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (7,5% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 12,0% w przypadku placebo, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81;  $p=0,001$ ).

Ten złożony punkt końcowy oceniany w całej populacji badania CLARITY nie był istotny statystycznie jako drugorzędowy punkt końcowy. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania większych bądź mniejszych krwawień między obydwojema rodzajami leczenia (2,0% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 1,9% w przypadku placebo,  $p > 0,99$ ). Wyniki tej analizy potwierdzają wcześniejsze zastosowanie dawki nasycającej kłopidogrelu w STEMI oraz strategię rutynowego wcześniejszego leczenia kłopidogrelem u pacjentów poddanych zabiegowi PCI.

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

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

#### Dawka nasycająca kłopidogrelu 600 mg u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych zabiegowi PCI

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

Randomizowane badanie czynnikowe obejmowało 25 086 osób z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. *Acute Coronary Syndrome*), u których planowana była pierwotna przezskórna interwencja wieńcowa (PCI). Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej podwójną dawkę (600 mg w 1. dniu, następnie 150 mg w dniach 2-7, następnie 75 mg na dobę) lub do grupy otrzymującej standardową dawkę (300 mg w 1. dniu, następnie 75 mg na dobę) kłopidogrelu oraz do grupy otrzymującej wysoką dawkę (300-325 mg na dobę) lub niską dawkę (75-100 mg) ASA. U 24 835 pacjentów z ACS włączonych do badania wykonano angiografię wieńcową oraz 17 263 zostało poddanych zabiegowi PCI. Wśród 17 263 pacjentów poddanych zabiegowi PCI, w porównaniu z dawką standardową, kłopidogrel w dawce podwójnej zmniejszał częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (3,9% w porównaniu do 4,5%, skorygowane HR=0,86, 95% CI 0,74-0,99,  $p=0,039$ ) oraz znacząco zmniejszał częstość występowania zakrzepicy w stencie (1,6% w porównaniu do 2,3%, HR: 0,68; 95% CI: 0,55-0,85;  $p=0,001$ ). Poważne krwawienia występowały częściej przy stosowaniu podwójnej dawki niż przy stosowaniu dawki standardowej kłopidogrelu (1,6% w porównaniu do 1,1%, HR=1,41, 95% CI 1,09-1,83,  $p=0,009$ ). W tym badaniu kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg wykazał stałą skuteczność u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat oraz u pacjentów w wieku  $< 75$  lat.

##### **ARMYDA-6 MI** (ang. *The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

W tym randomizowanym, prospektywnym, międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu oceniano wstępne leczenie kłopidogrelem w dawce nasycającej 600 mg, w porównaniu z dawką nasycającą 300 mg, w warunkach pilnej PCI z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Pacjenci otrzymywali kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg (n=103) lub kłopidogrel w dawce nasycającej 300 mg (n=98) przed zabiegiem PCI, następnie przepisywano im dawkę 75 mg/dobę od pierwszego dnia po PCI do 1 roku. Pacjenci otrzymujący kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg mieli istotnie mniej rozległy zawał w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dawkę nasycającą 300 mg. Rzadziej występowała tromboliza w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego stopnia  $< 3$  po zabiegu PCI przy stosowaniu dawki nasycającej 600 mg (5,8% w porównaniu do 16,3%,  $p=0,031$ ), poprawiła się frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) przy wypisie ( $52,1 \pm 9,5\%$  w porównaniu do  $48,8 \pm 11,3\%$ ,  $p=0,026$ ), a 30-dniowe poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe były rzadsze (5,8% w porównaniu do 15%,  $p=0,049$ ). Nie obserwowano wzrostu krwawienia lub powikłań w miejscu wkłucia (drugorzędowe punkty końcowe w dniu 30).

##### **HORIZONS-AMI** (ang. *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Została przeprowadzona analiza post-hoc w celu oceny, czy klopidogrel w dawce nasycającej 600 mg zapewni szybsze i silniejsze hamowanie aktywacji płytek krwi. Analiza miała na celu zbadanie wpływu dawki nasycającej 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg w 30-dniowych wynikach klinicznych u 3311 pacjentów podczas głównego badania (n=1153; grupa z dawką nasycającą 300 mg; n=2158; grupa z dawką nasycającą 600 mg) przed cewnikowaniem serca, a następnie w dawce 75 mg/dobę przez  $\geq 6$  miesięcy po wypisie ze szpitala. Wyniki wykazały istotnie niższe 30-dniowe nieskorygowane współczynniki śmiertelności (1,9% w porównaniu do 3,1%,  $p=0,03$ ), ponowny zawał (1,3% w porównaniu do 2,3%,  $p=0,02$ ) oraz pewna lub prawdopodobna zakrzepica w stencie (1,7% w porównaniu do 2,8%,  $p=0,04$ ) przy dawce nasycającej 600 mg bez większych krwawień. W analizie wielu zmiennych, dawka nasycająca 600 mg była niezależnym czynnikiem predykcyjnym niższych częstości występowania 30-dniowych poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (HR: 0,72 [95% CI: 0,53-0,98],  $p=0,04$ ). Częstość występowania poważnych krwawień (niezwiązanych z CABG) wynosiła 6,1% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 600 mg oraz 9,4% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 300 mg ( $p=0,0005$ ). Niewielka częstość krwawienia wynosiła 11,3% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 600 mg oraz 13,8% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 300 mg ( $p=0,03$ ).

#### Długotrwałe (12-miesięczne) leczenie klopidogrelem u pacjentów ze STEMI po zabiegu PCI

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

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie w celu oceny korzyści z długotrwałego (12-miesięcznego) leczenia klopidogrelem po zabiegu PCI. 2216 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dawkę nasycającą klopidogrelu 300 mg (n=1,053) lub grupy placebo (n=1,063) od 3 do 24 godzin przed zabiegiem PCI. Wszyscy pacjenci otrzymali również 325 mg aspiryny. Wszyscy pacjenci otrzymywali klopidogrel w dawce 75 mg/dobę do 28. dnia w obu grupach. Od 29. dnia do 12 miesięcy pacjenci należący do grupy otrzymującej klopidogrel, otrzymywali klopidogrel w dawce 75 mg/dobę, a w grupie kontrolnej otrzymywali placebo. Obie grupy otrzymywały ASA przez całe badanie (81 do 325 mg/dobę). Rok po stosowaniu klopidogrelu zaobserwowano znaczące zmniejszenie łącznego ryzyka zgonu, zawału mięśnia sercowego lub udaru (względne zmniejszenie o 26,9%; 95% CI: 3,9%-44,4%;  $p=0,02$ ; bezwzględne zmniejszenie o 3%) w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano istotnego wzrostu częstości występowania poważnych krwawień (8,8% w przypadku stosowania klopidogrelu w porównaniu do 6,7% w przypadku placebo,  $p=0,07$ ) lub niewielkich krwawień (5,3% w przypadku stosowania klopidogrelu w porównaniu do 5,6% w przypadku placebo,  $p=0,84$ ) po roku. Głównym wnioskiem tego badania jest to, że kontynuacja leczenia klopidogrelem oraz ASA przez co najmniej rok prowadzi do statystycznie i klinicznie istotnego zmniejszenia częstości występowania poważnych zdarzeń zakrzepowych.

##### **EXCELLENT** (ang. *Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Prospektywne, otwarte, randomizowane badanie zostało przeprowadzone w Korei w celu oceny, czy 6-miesięczna podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT) nie byłaby gorsza niż 12-miesięczna terapia DAPT po wszczepieniu stentów uwalniających lek. Badanie przeprowadzono na grupie 1443 pacjentów poddanych implantacji, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 6 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z klopidogrelem w dawce 75 mg/dobę przez 6 miesięcy, a następnie sam ASA przez 12 miesięcy) lub przez 12 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z klopidogrelem w dawce 75 mg/dobę przez 12 miesięcy). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania niewydolności naczyń docelowych (łącznie ze zgonem, zawałem mięśnia sercowego lub rewaskularyzacją naczyń docelowych), która była pierwszorzędnym punktem końcowym między grupą 6-miesięczną a 12-miesięczną DAPT (HR: 1,14; 95% CI: 0,70-1,86;  $p=0,60$ ). Badanie wykazało również brak istotnych różnic w punkcie końcowym bezpieczeństwa (zgon, zawał mięśnia sercowego, udar, zakrzepica w stencie lub poważne krwawienie TIMI) między grupą 6-miesięczną a 12-miesięczną DAPT (HR: 1,15; 95% CI: 0,64-2,06;  $p=0,64$ ). Głównym wnioskiem tego badania było to, że 6-miesięczna terapia DAPT nie była gorsza niż 12-miesięczna terapia DAPT pod względem ryzyka uszkodzenia naczyń docelowych.

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

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

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

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

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

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

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

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

Randomizowane badanie otwarte obejmowało 2 610 pacjentów z obecnymi biomarkerami ostrych zespołów wieńcowych po przeprowadzonej skutecznej PCI. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 14 dni prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę (n=1306) lub do grupy otrzymującej prasugrel przez 7 dni w dawce 5 lub 10 mg na dobę, a następnie zastosowano deeskalację leczenia, podając od 8 do 14 dnia kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę (n=1304) w skojarzeniu z ASA (<100 mg na dobę). W 14 dniu przeprowadzono badanie czynności płytek krwi (PFT). Pacjenci przyjmujący tylko prasugrel kontynuowali jego przyjmowanie przez 11,5 miesiąca.

Pacjenci, u których zastosowano deeskalację terapii, zostali poddani badaniu oceniającemu wysoką reaktywność płytek (high platelet reactivity testing; HPR). Jeśli HPR wynosiło  $\geq 46$  jednostek,

pacjentom podawano ponownie prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę przez 11,5 miesiąca; jeśli HPR wynosiło <46 jednostek, pacjenci kontynuowali przyjmowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę przez 11,5 miesiąca. W związku z tym, w grupie z przeprowadzoną deeskalacją leczenia znajdowali się pacjenci przyjmujący albo prasugrel (40%), albo kłopidogrel (60%). Wszyscy pacjenci kontynuowali przyjmowanie aspiryny i byli obserwowani przez okres jednego roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (łączna częstość występowania zgonu z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru i wystąpienia krwawienia stopnia  $\geq 2$  według kryteriów BARC w ciągu 12 miesięcy) został osiągnięty, potwierdzając równoważność leczenia. U 95 pacjentów (7%) w grupie, w której przeprowadzono deeskalację terapii, i u 118 pacjentów (9%) w grupie kontrolnej (p równoważności = 0,0004) wystąpił punkt końcowy. Przeprowadzona deeskalacja leczenia nie skutkowała zwiększonym całkowitym ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwienych (2,5% w grupie z deeskalacją leczenia w porównaniu z 3,2% w grupie kontrolnej; p równoważności = 0,0115) ani kluczowym drugorzędowym punktem końcowym obejmującym krwawienie stopnia  $\geq 2$  według kryteriów BARC (5% w grupie z deeskalacją leczenia w porównaniu z 6% w grupie kontrolnej; p=0,23). Skumulowana częstość występowania wszystkich przypadków krwawienia (stopnia od 1 do 5 według kryteriów BARC) wynosiła 9% (114 przypadków) w grupie z deeskalacją leczenia w porównaniu z 11% (137 przypadków) w grupie kontrolnej (p=0,14).

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

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

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

To randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne objęło 5170 chińskich pacjentów z ostrym TIA (wynik ABCD2  $\geq 4$ ) lub ostrym, niewielkim udarem mózgu (NIHSS  $\leq 3$ ). Pacjenci w obu grupach otrzymali ASA w fazie otwartej badania w 1. dniu (w dawce od 75 do 300 mg, według zaleceń lekarza prowadzącego). Pacjenci losowo przydzieleni do grupy kłopidogrel-ASA otrzymali dawkę nasycającą 300 mg kłopidogrelu w 1. dniu, a następnie dawkę 75 mg kłopidogrelu na dobę w dniach od 2. do 90. oraz ASA w dawce 75 mg na dobę w dniach od 2. do 21. Pacjenci losowo przypisani do grupy ASA otrzymywali kłopidogrel w wersji placebo w dniach 1 do 90 i ASA w dawce 75 mg na dobę w dniach 2 do 90.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był każdy nowy incydent udaru (niedokrwieny i krwotoczny) w ciągu pierwszych 90 dni po ostrym, niewielkim IS lub TIA wysokiego ryzyka. Wystąpiło to u 212 chorych (8,2%) w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 303 pacjentami (11,7%) w grupie ASA (wskaźnik zagrożenia [ang. HR - hazard ratio], 0,68; 95% przedział ufności [ang. CI - confidence interval], 0,57 do 0,81; P<0,001). IS wystąpił u 204 pacjentów (7,9%) w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 295 (11,4%) w grupie ASA (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 do 0,81; P<0,001). Udar krwotoczny wystąpił u 8 pacjentów w każdej z dwóch badanych grup (0,3% każdej z nich). Umiarkowany lub silny krwotok wystąpił u siedmiu pacjentów (0,3%) w grupie kłopidogrelu-ASA i u ośmiu (0,3%) w grupie ASA (P = 0,73). Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzenia krwawiącego wynosiła 2,3% w grupie kłopidogrelu-ASA w porównaniu z 1,6% w grupie ASA (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 do 2,10; P = 0,09).

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

To randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne obejmowało 4881 międzynarodowych pacjentów z ostrym TIA (wynik ABCD2  $\geq 4$ ) lub z niewielkim udarem (NIHSS  $\leq 3$ ). Wszyscy pacjenci w obu grupach w otwartej fazie badania otrzymali ASA w dniach od 1 do 90 (50-325 mg według zaleceń lekarza prowadzącego). Pacjenci losowo przypisani do grupy kłopidogrelu otrzymali dawkę nasycającą 600 mg kłopidogrelu w 1. dniu, a następnie 75 mg kłopidogrelu dziennie w dniach od 2. do 90. Pacjenci losowo przypisani do grupy placebo

otrzymywali kłopidogrel placebo w dniach od 1. do 90.

Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności stanowił połączenie poważnych incydentów niedokrwiennych (IS, MI lub zgon z powodu niedokrwiennego zdarzenia naczyniowego) w 90. dniu. Wystąpiło to u 121 pacjentów (5,0%) otrzymujących kłopidogrel i ASA w porównaniu do 160 pacjentów (6,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 do 0,95; P = 0,02). Wtórny wynik IS wystąpił u 112 pacjentów (4,6%) otrzymujących kłopidogrel i ASA w porównaniu do 155 pacjentów (6,3%) otrzymujących tylko ASA (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 do 0,92; P = 0,01). Pierwszorzędowy wynik bezpieczeństwa w przypadku poważnego krwotoku wystąpił u 23 z 2432 pacjentów (0,9%) otrzymujących kłopidogrel i ASA oraz u 10 z 2449 pacjentów (0,4%) otrzymujących tylko ASA (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 do 4,87; P = 0,02). Niewielki krwotok wystąpił u 40 pacjentów (1,6%) otrzymujących kłopidogrel i ASA oraz u 13 (0,5%) otrzymujących tylko ASA (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 do 5,83; P < 0,001).

#### CHANCE i POINT Analiza przebiegu w czasie

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

**Tabela 1 - Rozkład w czasie poważnych incydentów niedokrwiennych i poważnych krwotoków według przepisanej terapii w badaniach CHANCE i POINT**

Wyniki w badaniach CHANCE i POINT		Liczba przypadków			
		Łącznie	1. tydzień	2. tydzień	3. tydzień
Poważne incydenty niedokrwienne	Stosowane leczenie				
	ASA (n=5035)	458	330	36	21
	CLP+ASA (n=5016)	328	217	30	14
	Różnica	130	113	6	7
Poważne krwotoki	ASA (n=5035)	18	4	2	1
	CLP+ASA (n=5016)	30	10	4	2
	Różnica	-12	-6	-2	-1

#### Migotanie przedsionków

ACTIVE-W i ACTIVE-A, będące odrębnymi badaniami w ramach programu klinicznego ACTIVE, obejmowały pacjentów z migotaniem przedsionków z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych. W oparciu o kryteria włączające, do badania ACTIVE-W lekarze rekrutowali pacjentów będących kandydatami do stosowania antagonistów witaminy (np. warfaryna). W badaniu ACTIVE-A uczestniczyli pacjenci, u których stosowanie antagonistów witaminy K nie było możliwe, albo którzy nie wyrazili zgody na ich podawanie.

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

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

W ramach programu ACTIVE do grup badawczych losowo przydzielano pacjentów, u których stwierdzono udokumentowane migotanie przedsionków w postaci ciągłego migotania, albo przynajmniej 2 epizodów napadowego migotania na przestrzeni ostatnich 6 miesięcy, oraz co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: wiek  $\geq 75$  lat lub wiek 55-74 lat u osoby z cukrzycą leczoną farmakologicznie, udokumentowanym przebyłym zawałem mięśnia sercowego, bądź chorobą wieńcową; farmakoterapia nadciśnienia tętniczego; przebyty udar, napad przemijającego

niedokrwienia mózgu (TIA), lub zator naczyń innych niż w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; niedoczynność lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory <45%; oraz udokumentowana miażdżycza naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika CHADS<sub>2</sub> wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

Do podstawowych kryteriów wykluczających należała udokumentowana choroba wrzodowa na przestrzeni ostatnich 6 miesięcy; przebyty epizod krwotoku wewnątrzmoźgowego; znacząca małopłytkowość (liczba płytek krwi < 50 x 10<sup>9</sup>/l); konieczność stosowania klopidogrelu albo doustnych leków przeciwkrzepliwych; lub nietolerancja którejś substancji czynnej.

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

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

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

#### Dzieci i młodzież

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

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

Przeprowadzono badania CLARINET i PICOLO z użyciem sporządzanego przed podaniem roztworu

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

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

### Eliminacja

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

### Farmakogenetyka

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

Allel CYP2C19\*1 odpowiada prawidłowemu metabolizmowi, natomiast allele CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 są dysfunkcyjne. Allele CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 stanowią większość alleli o zmniejszonej aktywności izoenzymu u osób słabo metabolizujących rasy białej (85%) i rasy żółtej (99%). Inne allele związane z brakiem lub zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i zawierają CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 i \*8. Pacjent ze słabą aktywnością metaboliczną enzymu będzie posiadał 2 allele dysfunkcyjne zdefiniowane powyżej. Opublikowane częstości występowania genotypów słabej aktywności metabolicznej CYP2C19 to w przybliżeniu 2% dla rasy białej, 4% dla rasy czarnej i 14% dla rasy żółtej. Dostępne są testy umożliwiające identyfikację genotypu CYP2C19 pacjenta.

Podczas badania krzyżowego przeprowadzonego u 40 zdrowych osób, podzielonych na 4 dziesięcioosobowe grupy o różnej aktywności metabolicznej CYP2C19 (bardzo szybka, szybka,



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

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

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

W badaniu TRITON-TIMI 38 oraz 3 badaniach kohortowych (Collet, Sibbing, Giusti), połączona grupa pacjentów ze średnią oraz słabą aktywnością metaboliczną izoenzymu charakteryzowała się większym wskaźnikiem występowania incydentów sercowo-naczyniowych (zgon, zawał serca, udar) lub zakrzepicy w stencie, w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie.

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

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

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

### Populacje szczególne

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

Po powtarzanych dawkach 75 mg kłopidogrelu na dobę u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min), hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było mniejsze

(25%) niż obserwowane u zdrowych osób, jakkolwiek przedłużenie czasu krwawienia było podobne do tego, które obserwowano u zdrowych osób otrzymujących 75 mg klopidogrelu na dobę. Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Rasa*

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana, najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one po dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę i były konsekwencją oddziaływania na wątrobowe enzymy metabolizujące. Nie obserwowano wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące u ludzi otrzymujących klopidogrel w dawce terapeutycznej. Po bardzo dużych dawkach odnotowano również u szczura i pawiana złą żołądkową tolerancję klopidogrelu (zapalenie żołądka, nadżerki śluzówki żołądka i (lub) wymioty).

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza (E 463)  
Krospowidon (typ A)  
Olej roślinny uwodorniony  
Sodu laurylosiarczan

#### Otoczka powlekana:

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza (E 464)  
Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Indygotyna (Indigo carmine aluminium lake) (E 132)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium-Aluminium z odrywalną folią, perforowane z możliwością podziału na dawki pojedyncze; blistry Aluminium-Aluminium, perforowane z możliwością podziału na dawki pojedyncze oraz butelki HDPE z polipropylenowym zamknięciem lub polipropylenowym zamknięciem uniemożliwiającym dostęp dzieci i osuszający żel krzemionkowy.  
Blistry perforowane i blistry z odrywalną folią zawierają 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 i 100x1 tabletek powlekanych.

Blistry perforowane zawierają 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 i 100x1 tabletek powlekanych. Opakowanie kalendarzowe, blistry Aluminium-Aluminium, perforowane zawierają 28x1 tabletek powlekanych.

Butelki zawierają 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA HaarlemHolandia

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

EU/1/14/975/001	Pudełka zawierające 14x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium z odrywalną folią, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze.
EU/1/14/975/002	Pudełka zawierające 28x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium z odrywalną folią, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze.
EU/1/14/975/003	Pudełka zawierające 30x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium z odrywalną folią, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze.

EU/1/14/975/004	Pudełka zawierające 50x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium z odrywalną folią, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze.
EU/1/14/975/005	Pudełka zawierające 84x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium z odrywalną folią, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze.
EU/1/14/975/006	Pudełka zawierające 90x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium z odrywalną folią, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze.
EU/1/14/975/007	Pudełka zawierające 100x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium z odrywalną folią, perforowanych z możliwością podziału na dawki pojedyncze.
EU/1/14/975/008	Butelki z HDPE zawierające 30 tabletek powlekanych.
EU/1/14/975/009	Butelki z HDPE zawierające 100 tabletek powlekanych
EU/1/14/975/010	Pudełka zawierające 14x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium, perforowanych.
EU/1/14/975/011	Pudełka zawierające 28x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium, perforowanych.
EU/1/14/975/012	Pudełka zawierające 30x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium, perforowanych.
EU/1/14/975/013	Pudełka zawierające 50x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium, perforowanych.
EU/1/14/975/014	Pudełka zawierające 84x1 tabletki powlekanych w blistrach aluminium-aluminium, perforowanych.
EU/1/14/975/015	Pudełka zawierające 90x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium, perforowanych.
EU/1/14/975/016	Pudełka zawierające 100x1 tabletek powlekanych w blistrach aluminium-aluminium, perforowanych.
EU/1/14/975/017	Pudełka zawierające 28x1 tabletek powlekanych w opakowaniu kalendarzowym w blistrach aluminium-aluminium, perforowanych.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lutego 2015 roku

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 listopada 2019 roku

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

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

## **A WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Niemcy

Balkanpharma Dupnitsa AD  
3 Samokovsko Shosse Str.,  
Dupnitsa 2600,  
Bułgaria

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

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

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

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

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych 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.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE – BLISTRY Z ODRYWALNĄ FOLIĄ, PERFOROWANE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel ratiopharm 75 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

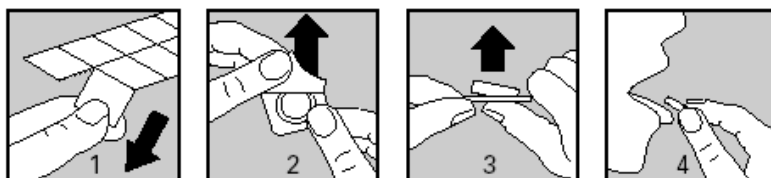
Zawiera laktozę.  
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy przeczytać załączoną ulotkę.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14x1 tabletek powlekanych  
28x1 tabletek powlekanych  
30x1 tabletek powlekanych  
50x1 tabletek powlekanych  
84x1 tabletki powlekane  
90x1 tabletek powlekanych  
100x1 tabletek powlekanych

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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



1. Oddzielić pojedynczą część blistra od reszty, delikatnie oddzierając wzdłuż otaczającej ją perforacji.
2. Delikatnie odkleić naklejkę.
3. Wypchnąć tabletkę.
4. Włożyć tabletkę do ust i połknąć popijając wodą lub innym płynem.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA HaarlemHolandia

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

EU/1/14/975/001	14x1 tabletek powlekanych
EU/1/14/975/002	28x1 tabletek powlekanych
EU/1/14/975/003	30x1 tabletek powlekanych
EU/1/14/975/004	50x1 tabletek powlekanych
EU/1/14/975/005	84x1 tabletki powlekane
EU/1/14/975/006	90x1 tabletek powlekanych
EU/1/14/975/007	100x1 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

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

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE – INNE PERFOROWANE BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy przeczytać załączoną ulotkę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14x1 tabletek powlekanych  
28x1 tabletek powlekanych  
30x1 tabletek powlekanych  
50x1 tabletek powlekanych  
84x1 tabletki powlekane  
90x1 tabletek powlekanych  
100x1 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA HaarlemHolandia

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

EU/1/14/975/010	14x1 tabletek powlekanych
EU/1/14/975/011	28x1 tabletek powlekanych
EU/1/14/975/012	30x1 tabletek powlekanych
EU/1/14/975/013	50x1 tabletek powlekanych
EU/1/14/975/014	84x1 tabletki powlekane
EU/1/14/975/015	90x1 tabletek powlekanych
EU/1/14/975/016	100x1 tabletek powlekanych
EU/1/14/975/017	28x1 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

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

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 lub 100x1 tabletek powlekanych)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

**BLISTER KALENDARZOWY(28 x 1 tabletki powlekane)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**Dni tygodnia:**

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



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE- BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę.  
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy przeczytać załączoną ulotkę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA HaarlemHolandia

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

EU/1/14/975/008 30 tabletek powlekanych  
EU/1/14/975/009 100 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

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

PC  
SN  
NN

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

**ETYKIETA NA BUTELCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg tabletki powlekane  
klopidogrel

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

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

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK**

30 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Clopidogrel ratiopharm 75 mg tabletki powlekane klopidogrel

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem 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 ratiopharm i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Clopidogrel ratiopharm
3. Jak przyjmować lek Clopidogrel ratiopharm
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Clopidogrel ratiopharm
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

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

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

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

- u pacjenta występuje miażdżycowe stwardnienie tętnic (zwane także miażdżycą tętnic) i
- u pacjenta poprzednio wystąpił zawał serca, udar mózgu lub występuje stan znany jako choroba tętnic obwodowych lub
- u pacjenta wystąpił silny ból w klatce piersiowej znany jako „niestabilna dławica piersiowa” lub „zawał mięśnia sercowego” (zawał serca). W celu leczenia tego schorzenia lekarz może umieścić stent w zablokowanej lub zwężonej tętnicy, celem przywrócenia skutecznego przepływu krwi. Lekarz prowadzący może także przepisać kwas acetylosalicylowy (substancja obecna w wielu lekach, stosowana zarówno w celu łagodzenia bólu i obniżenia gorączki, jak i w zapobieganiu krzepnięciu krwi).
- u pacjenta wystąpiły objawy udaru ustępujące w krótkim czasie (tzw. przemijający napad niedokrwienności) lub udar niedokrwienności o łagodnym nasileniu. Lekarz prowadzący może także przepisać kwas acetylosalicylowy w ciągu pierwszych 24 godzin.
- u pacjenta występuje nieregularne bicie serca, czyli tzw. „migotanie przedsionków” i pacjent nie może przyjmować leków nazywanych „doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi” (antagoniści witaminy K), które zapobiegają powstawaniu nowych i powiększaniu się istniejących zakrzepów krwi. Lekarz prowadzący powinien poinformować pacjenta, że doustne leki przeciwzakrzepowe są w takich przypadkach bardziej skuteczne niż kwas acetylosalicylowy albo jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z lekiem Clopidogrel ratiopharm. W przypadku braku możliwości stosowania doustnych leków

przeciwwkrzepowych i braku zagrożenia silnym krwawieniem lekarz powinien przepisać lek Clopidogrel ratiopharm z kwasem acetylosalicylowym.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Clopidogrel ratiopharm

### Kiedy nie przyjmować leku Clopidogrel ratiopharm

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

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

**Ostrzeżenia i środki ostrożności** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Clopidogrel ratiopharm należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- 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 przeżyty zabieg chirurgiczny (włącznie ze stomatologicznym)
  - planowany w następnych siedmiu dniach zabieg chirurgiczny (włącznie ze stomatologicznym)
- u pacjenta wystąpił zkrzep w tętnicy mózgu (udar niedokrwienny), w ciągu 7 ostatnich dni.
- u pacjenta występuje choroba nerek lub wątroby.
- jeśli pacjent miał w przeszłości alergię lub uczulenie na którykolwiek z leków stosowanych w leczeniu tej choroby.
- jeśli u pacjenta w przeszłości wystąpił nieurazowy krwotok mózgowy.

Podczas stosowania leku Clopidogrel ratiopharm:

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

### Dzieci i młodzież

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

### Lek Clopidogrel ratiopharm a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

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

W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki mogące zwiększać ryzyko krwawienia, takie jak:
  - o doustne leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w celu hamowania procesu krzepnięcia krwi,
  - o niesteroidowe leki przeciwzapalne, zwykle stosowane do leczenia stanów bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów,
  - o heparyna, lub inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi,
  - o tyklopidyna lub inne leki przeciw płytkowe,
  - o selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (w tym, lecz nie tylko, fluoksetyna lub fluwoksamina), leki stosowane zwykle w leczeniu depresji,
  - o ryfampicyna (stosowana w leczeniu ciężkich zakażeń)
- omeprazol lub ezomeprazol, leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych,
- flukonazol lub worykonazol, leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- efawirenz lub inne leki przeciwretrowirusowe (stosowane w leczeniu zakażenia HIV),
- karbamazepinę, lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów padaczki,
- moklobemid, lek stosowany w leczeniu depresji,
- repaglinid, lek stosowany w leczeniu cukrzycy,
- paklitaksel, lek stosowany w leczeniu raka.
- opioidy: podczas leczenia klopidogrelem pacjent powinien poinformować lekarza przed przepisaniem jakiegokolwiek opioidu (leki stosowane w leczeniu silnego bólu),
- rozuwastatyna (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu).

○

Pacjenci, u których wystąpiły silne bóle w klatce piersiowej (niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca), przemijający napad niedokrwienności lub udar niedokrwienności o łagodnym nasileniu, mogą mieć przepisywany Clopidogrel ratiopharm w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, substancją obecną w wielu lekach, stosowaną w celu łagodzenia bólu i obniżenia gorączki. Sporadyczne zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (nie więcej niż 1 000 mg w ciągu 24 godzin) nie powinno zazwyczaj powodować problemu, ale długotrwałe stosowanie w innych okolicznościach powinno być omówione z lekarzem prowadzącym.

### **Stosowanie leku Clopidogrel ratiopharm z jedzeniem i piciem**

Clopidogrel ratiopharm można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Jeśli pacjentka zaszła w ciążę podczas stosowania leku Clopidogrel ratiopharm, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i zgodnie z zaleceniami, nie stosować klopidogrelu podczas ciąży.

Nie należy stosować tego leku podczas karmienia piersią.

Należy zapytać lekarza prowadzącego, czy w czasie stosowania tego leku można karmić dziecko piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

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

Lek Clopidogrel ratiopharm prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Clopidogrel ratiopharm zawiera laktozę**

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

### **Clopidogrel ratiopharm zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### 3. Jak przyjmować lek Clopidogrel ratiopharm

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

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

Jeśli u pacjenta wystąpiły silne bóle w klatce piersiowej (niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca), lekarz prowadzący może przepisać od razu na rozpoczęcie leczenia 300 mg lub 600 mg leku Clopidogrel ratiopharm (1 lub 2 tabletki po 300 mg lub 4 lub 8 tabletek po 75 mg). Potem zalecana dawka leku Clopidogrel ratiopharm to jedna tabletka 75 mg na dobę (jak powyżej).

Jeśli u pacjenta wystąpiły objawy udaru, które ustępują w krótkim czasie (nazywane również przemijającym napadem niedokrwiennym) lub udar niedokrwienny o łagodnym nasileniu, lekarz może przepisać pojedynczą dawkę 300 mg leku Clopidogrel ratiopharm (4 tabletki po 75 mg) na początku leczenia. Następnie zalecana dawka to jedna tabletka leku Clopidogrel ratiopharm 75 mg na dobę, jak opisano powyżej, z kwasem acetylosalicylowym przez 3 tygodnie. Następnie lekarz może przepisać oddzielnie lek Clopidogrel ratiopharm lub kwas acetylosalicylowy.

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

Należy zwrócić uwagę, iż instrukcja postępowania w celu wyjęcia tabletki z blistra jest umieszczona na pudełku tekturowym w którym znajdują się blistry z odrywalną folią.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Clopidogrel ratiopharm**

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

#### **Pominięcie przyjęcia leku Clopidogrel ratiopharm**

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

Jeżeli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku Clopidogrel ratiopharm i nie przypomni sobie o niej w ciągu 12 godzin od pory przyjmowania leku, powinien przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Stosując lek w opakowaniu 28x1 tabletek pacjent może sprawdzić dzień, w którym ostatnio zażył tabletkę leku Clopidogrel ratiopharm na kalendarzu wydrukowanym na blistrze.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Clopidogrel ratiopharm**

**Nie należy przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem.** Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed przerwaniem 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 prowadzącym, jeśli wystąpi:**

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

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

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

**Jeśli wystąpi przedłużone krwawienie podczas stosowania leku Clopidogrel ratiopharm**

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

Inne działania niepożądane obejmują:

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

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

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

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

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

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

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

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej 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 ratiopharm

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym, butelce lub blistrze po: „Termin ważności (EXP)“. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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

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

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Clopidogrel ratiopharm

- Substancją czynną leku jest klopidogrel. Jedna tabletkowa powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu).
- Pozostałe składniki to (patrz punkt 2 „Clopidogrel ratiopharm zawiera laktozę” i Clopidogrel ratiopharm zawiera sól):
  - Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna, hydroksypropyloceluloza (E 463), krospowidon (typ A), hydrogenizowany olej roślinny i sodu laurylosiarczan.
  - Otoczka tabletki: laktoza jednowodna, hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 4000, żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172) i indygotyna (Indigo carmine aluminium lake) (E132).

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

- Tabletki powlekane są jasnoróżowe do różowych w kształcie kapsułki. Po jednej stronie tabletki jest wytłoczona liczba „93”, a po drugiej „7314”.
- Clopidogrel ratiopharm dostępny jest w blistrach aluminium/aluminium perforowanych lub butelkach HDPE z polipropylenowym zamknięciem lub polipropylenowym zamknięciem uniemożliwiającym dostęp dzieci i osuszającym żel krzemionkowym.  
Wielkości opakowań:
  - Blistry aluminium/aluminium perforowane z odrywalną folią lub bez odrywalnej folii zawierające 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 lub 100x1 tabletek
  - Opakowaniu kalendarzowym, blistry perforowane bez odrywalnej folii zawierają 28x1 tabletki.
  - Butelki zawierające 30 lub 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

#### Podmiot odpowiedzialny

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

#### Wytwórca

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen

Węgry

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Niemcy

Balkanpharma Dupnitsa AD  
3 Samokovsko Shosse Str.,  
Dupnitsa 2600,  
Bułgaria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 73140202

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

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