

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Sandoz 75 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg kłopidogrelu (w postaci bezyłanu).

Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 3,80 mg oleju rycynowego uwodornionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe lub białawe, marmurkowe, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kłopidogrel wskazany jest u dorosłych w profilaktyce przeciwzakrzepowej w objawowej miażdżycy:

- U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwinnym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) oraz z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku
Kłopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę, z jedzeniem lub bez jedzenia.
- Farmakogenetyka
Osoby ze słabo metabolizującym izoenzymem CYP2C19 gorzej odpowiadają na leczenie kłopidogrelem. Dotąd nie ustalono optymalnego dawkowania kłopidogrelu u osób słabo metabolizujących (patrz punkt 5.2).
- Dzieci i młodzież
Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kłopidogrelu u dzieci i młodzieży.
- Zaburzenie czynności nerek
Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).
- Zaburzenie czynności wątroby
Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonność do krwawień jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienie, takie jak wrzód trawienny lub krwotok wewnętrzny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienia i zaburzenia hematologiczne

Z powodu ryzyka krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, kiedy tylko objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia pojawiają się podczas przebiegu leczenia (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując 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. 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 kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

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

Pacjenci powinni być poinformowani, że tamowanie krwawienia może trwać dłużej, niż zazwyczaj, jeśli przyjmują kłopidogrel, i że powinni informować lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu (miejsce oraz czas trwania).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-TTP*) po leczeniu kłopidogrelem, 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.

Świeży udar niedokrwienny

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

Cytochrom P 450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetyka: W oparciu o dane z piśmiennictwa można stwierdzić, że u pacjentów z genetycznie uwarunkowaną słabą aktywnością izoenzymu CYP2C19 występuje mniejsza ekspozycja na aktywny metabolit kłopidogrelu, słabsze zahamowanie agregacji płytek krwi oraz z reguły częstsze występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych po przebytym zawale mięśnia sercowego w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością izoenzymu CYP2C19 (patrz punkt 5.2).

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania leków hamujących działanie CYP2C19 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19 patrz punkt 4.4, patrz także punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Substancje pomocnicze

Clpidogrel Sandoz zawiera olej rycynowy uwodorniony, który może powodować niestrawność i biegunkę

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4).

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).

Heparyna: w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób, stosowanie kłopidogrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniano 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, jak obserwowana przy jednoczesnym podawaniu leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8).

NLPZ: w badaniu klinicznym, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie 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).

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia:

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać

stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania leków hamujących działanie CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Do leków hamujących działanie CYP2C19 zaliczane są: omeprazol i esomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, cyprofloksacyna, cymetydyna, karbamazepina, okskarbazepina i chloramfenikol.

Inhibitory pompy protonowej (ang. PPI – *Proton Pump Inhibitors*): W badaniu klinicznym przeprowadzonym metodą grup naprzemiennych, kłopidogrel (300 mg – dawka nasycająca, a następnie dawka 75 mg/obę) był stosowany przez okres 5 dni, w monoterapii lub z omeprazolem (dawka 80 mg podawana łącznie z kłopidogrelem). W przypadku jednoczesnego stosowania kłopidogrelu z omeprazolem stwierdzono zmniejszenie ekspozycji na działanie czynnej formy kłopidogrelu o 45% (Dzień 1) i 40% (Dzień 5). Równoczesne stosowanie obu leków powodowało zmniejszenie średniej wartości działania hamującego agregację płytek (ang. IPA – *Inhibition of Platelet Aggregation*) po zastosowaniu 5 μ M ADP o 39% (24 godziny) i 21% (Dzień 5). W innym badaniu wykazano, że stosowanie kłopidogrelu i omeprazolu w odstępach 12 godzinnych nie zapobiegało wystąpieniu ich interakcji, która prawdopodobnie jest powodowana przez hamujące działanie omeprazolu na CYP2C19. Podobna reakcja jest oczekiwana w przypadku jednoczesnego stosowania esomeprazolu i kłopidogrelu.

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 i kłopidogrelu (patrz rozdział 4.4). Brak jest rozstrzygających danych dotyczących farmakodynamicznych interakcji pomiędzy kłopidogrelem a innymi dostępnymi lekami z grupy PPI.

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

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

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

Dane z badań z mikrosomami wątroby ludzkiej wskazywały, że metabolit kłopidogrelu, będący kwasem karboksylowym, mógł hamować aktywność cytochromu P₄₅₀ 2C9. Mogło to potencjalnie prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu produktów leczniczych takich jak fenytoina, tolbutamid i NLPZ, które są metabolizowane przez cytochrom P₄₅₀ 2C9. Dane z badania CAPRIE wskazują, że fenytoina i tolbutamid mogą być bezpiecznie podawane jednocześnie z kłopidogrelem.

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 GPIIb/IIIa, bez klinicznie znaczących niepożądanych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Kłopidogrel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Kłopidogrel był oceniany pod kątem bezpieczeństwa przez 1 rok lub dłużej. Klinicznie istotne niepożądane reakcje obserwowane w badaniu CAPRIE omówiono poniżej. W sumie w badaniu CAPRIE kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę był porównywalny z ASA w dawce 325 mg/dobę, bez względu na wiek, płeć i rasę. 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 CAPRIE, u pacjentów leczonych albo kłopidogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3 %. Częstość występowania ciężkich przypadków wynosiła 1,4 % dla kłopidogrelu i 1,6 % dla ASA.

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 ($< 1/10\ 000$).. W obrębie każdej grupy układów i narządów objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospojówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem gazów	Krwotok pozaotrzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy zakończony zgonem, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniak	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne, martwiczeoddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski,
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		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 neutrofili, zmniejszenie liczby płytek		

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 korekta wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działania kłopidogrelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny,
Kod ATC: B01AC-04.

Kłopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego aktywnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit kłopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek kłopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Aktywny metabolit kłopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje

zahamowanie agregacji płytek krwi. Z uwagi na niedowracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego płytki poddane działaniu kłopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Kłopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.

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

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.

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

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

Kłopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem [analiza ITT (ang.)], zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej kłopidogrel i 1 020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR – *Relative Risk Reduction*) 8,7 %, [95 % CI: 0,2 do 16,4]; $p = 0,045$), co oznacza na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata, ochronę do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała jakichś znaczących różnic pomiędzy kłopidogrelem (5,8 %) a ASA (6,0 %).

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Farmakogenetyka

Polimorfizm niektórych izoenzymów P450 aktywuje kłopidogrel. CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jaki i metabolitu pośredniego - 2-oksokłopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatekcyjne działanie aktywnego metabolitu kłopidogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi, różnią się w zależności od genotypu CYP2C19. Allel CYP2C19*1 odpowiada prawidłowemu, natomiast allele: CYP2C19*2 i CYP2C19*3 zmniejszonemu metabolizmowi leku. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 stanowią 85% alleli o zmniejszonej aktywności u osób rasy białej i 99% u rasy żółtej. Wśród innych alleli związanych ze zmniejszonym metabolizmem znajdują się: CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8, jednak występują one rzadziej w całej populacji. Częstość występowania fenotypów i genotypów CYP2C19 w oparciu o opublikowane dane przedstawiono poniżej.

Częstość fenotypów i genotypów CYP2C19

	Częstość (%)		
	Rasa biała (n=1356)	Rasa czarna (n=966)	Rasa żółta (n=573)
Szybki metabolizm: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Średni metabolizm: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Słaby metabolizm: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3	2	4	14

Do chwili obecnej wpływ genotypu CYP2C19 na farmakokinetykę aktywnego metabolitu kłopidogrelu oceniono u 227 osób w 7 badaniach. Obniżony metabolizm CYP2C19 u osób słabo i średnio metabolizujących zmniejszał C_{max} oraz AUC dla aktywnego metabolitu o 30-50% po podaniu 300 lub 600 mg kłopidogrelu w dawkach początkowych i 75 mg w kontynuacji leczenia. Mniejsza ekspozycja na aktywny metabolit wiąże się z osłabieniem działania hamującego agregację płytek krwi lub z wyższą resztkową reaktywnością płytek. Do dziś zmniejszone działanie przeciwplatek kłopidogrelu stwierdzono u słabych i średnich metabolizerów w 21 badaniach z udziałem 4520 osób. Różnica względna działania przeciwplatekowego między różnymi genotypami jest różna dla poszczególnych badań i zależy od metody zastosowanej do oceny odpowiedzi na leczenie, ale zwykle wynosi powyżej 30%.

Związek między genotypem CYP2C19 a efektem leczenia kłopidogrelem oceniano w dwóch badaniach klinicznych w analizie *post hoc* (w części badania CLARITY [n=465] i badaniu TRYTON-TIMI 38 [n=1477]) i 5 badaniach kohortowych (łącznie n=6489). W badaniu CLARITY oraz w jednym z badań kohortowych (n=765; Trenk) nie obserwowano różnic w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od genotypu. W badaniu TRYTON-TIMI 38 i 3 w kohortowych badaniach (n= 3,516; Collet, Sibbing, Giusti) u pacjentów z zaburzonym metabolizmem (średni lub słabi metabolizerzy) stwierdzono częstsze występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgonu, zawału mięśnia sercowego i udaru) lub zakrzepicy w stencie w porównaniu do osób z szybkim metabolizmem. W piątym badaniu kohortowym (n=2,208; Simon) częstsze występowanie incydentów dotyczyło tylko osób słabo metabolizujących.

Badania farmakogenetyczne mogą pomóc w identyfikacji genotypów związanych ze zmienną aktywnością izoenzymu CYP2C19.

Możliwe jest istnienie genetycznych form enzymów CYP450 o różnej zdolności do produkcji aktywnego metabolitu kłopidogrelu.

Populacje szczególne

Farmakokinetyka czynnego 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 krwawienia było podobne do tego, które obserwowano u zdrowych osób otrzymujących 75 mg kłopidogrelu na dobę. Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Rasa

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana, najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one po dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę i były konsekwencją

oddziaływania na wątrobowe enzymy metabolizujące. Nie obserwowano wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące u ludzi otrzymujących kłopidogrel w dawce terapeutycznej.

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

Nie było dowodów na działanie rakotwórcze, gdy podawano kłopidogrel 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).

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Makrogol 6000

celuloza mikrokrystaliczna (E460)

krospowidon, typ A

olej rycynowy, uwodorniony

Otoczka:

Makrogol 6000

etyloceluloza (E462)

tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium zawierające 14, 28, 30, 50, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych, zapakowane w pudełkach tekturowych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Niemcy

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

EU/1/09/547/001-007

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

21/09/2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Niemcy

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Niemcy

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 3.0 przedstawionej w Module 1.8.1. wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan zarządzania ryzykiem

Nie dotyczy.

Niniejszy wniosek dotyczy produktu generycznego. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania dla referencyjnego produktu leczniczego nie stwierdzono konieczności dodatkowych działań minimalizujących ryzyko.

Okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR)

Plan składania raportów PSUR powinien być zgodny z planem składania raportów PSUR dla produktu referencyjnego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Sandoz 75 mg tabletki powlekane
Klopidogrel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci bezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również olej rycynowy uwodorniony. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy przeczytać załączoną ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/547/001-007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Clopidogrel Sandoz 75 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Sandoz 75 mg tabletki powlekane
Klopidogrel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Acino Pharma GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Clopidogrel Sandoz 75 mg tabletki powlekane Klopidogrel

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Clopidogrel Sandoz i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Clopidogrel Sandoz
3. Jak zażywać lek Clopidogrel Sandoz
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Clopidogrel Sandoz
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK CLOPIDOGREL SANDOZ I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Clopidogrel Sandoz zawiera substancję czynną klopidogrel, który należy do grupy leków zwanych lekami przeciw płytkowymi. Płytki krwi (tak zwane trombocyty) są bardzo małymi ciałkami, które zlepiają się ze sobą podczas krzepnięcia krwi. Zapobiegając temu zlepianiu, leki przeciw płytkowe zmniejszają możliwość tworzenia się zakrzepów krwi (procesu, który nazywa się zakrzepicą).

Clopidogrel Sandoz podaje się, aby zapobiec tworzeniu się zakrzepów w stwardniałych miażdżycowo naczyniach krwionośnych (tętnicach), w procesie znanym jako miażdżycy tętnic, które mogą prowadzić do wystąpienia zdarzeń związanych z miażdżycą tętnic (takich jak: udar mózgu, atak serca lub zgon).

Pacjentowi został przepisany lek Clopidogrel Sandoz przepisuje się, żeby zapobiec zakrzepom krwi i zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych ciężkich przypadków, ponieważ:

- U pacjenta występuje miażdżycowe stwardnienie tętnic (także zwane miażdżycą tętnic) i
- U pacjenta poprzednio wystąpił atak serca, udar mózgu lub występuje stan znany jako choroba tętnic obwodowych (zaburzenie przepływu krwi w rękach lub nogach spowodowane zamknięciem naczyń krwionośnych)

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU CLOPIDOGREL SANDOZ

Kiedy nie zażywać leku Clopidogrel Sandoz:

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na klopidogrel lub którykolwiek z pozostałych składników leku Clopidogrel Sandoz
- Jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który powoduje obecnie krwawienie, taki jak wrzód żołądka lub krwawienie wewnątrz mózgu;
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby.

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Clopidogrel Sandoz:

Jeśli którakolwiek z sytuacji wymienionych poniżej dotyczy pacjenta, to przed zastosowaniem leku Clopidogrel Sandoz powinien on poinformować o tym lekarza prowadzącego:

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

Podczas stosowania leku Clopidogrel Sandoz:

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

Dzieci i młodzież

Clopidogrel Sandoz nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci oraz młodzieży.

Stosowanie leku Clopidogrel Sandoz z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

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

W szczególności należy poinformować lekarza w przypadku stosowania takich leków jak:

- doustne leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w celu hamowania procesu krzepnięcia krwi,
- niesteroidowe leki przeciwzapalne, zwykle stosowane do leczenia stanów bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów,
- heparyna, lub jakiegokolwiek inny lek stosowany w celu zmniejszenia krzepliwości krwi,
- inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol), stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych.
- flukonazol, worykonazol, ciprofloksacyna lub chloramfenikol, leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych i grzybiczych,
- cymetydyna, lek stosowany w leczeniu dolegliwości żołądkowych,
- fluoksetyna, fluoksamina lub moklobemid, leki stosowane w leczeniu depresji,
- karbamazepina lub okskarbamazepina, leki stosowane w leczeniu niektórych rodzajów padaczki,
- tyklopidyna i inne leki przeciwplatekcyjne.

Kwas acetylosalicylowy, substancja obecna w wielu lekach, stosowana w celu łagodzenia bólu i obniżenia gorączki: Sporadyczne zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (nie więcej niż 1000 mg w ciągu 24 godzin) nie powinno zazwyczaj powodować problemu, ale długotrwałe stosowanie w innych okolicznościach powinno być omówione z lekarzem prowadzącym.

Stosowanie leku Clopidogrel Sandoz z jedzeniem i pić

Clopidogrel Sandoz może być stosowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży i karmienia piersią.

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

Podczas stosowania leku Clopidogrel Sandoz pacjentka powinna zapytać się lekarza prowadzącego, czy może karmić dziecko piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby Clopidogrel Sandoz wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługę maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Clopidogrel Sandoz

Clopidogrel Sandoz zawiera uwodorniony olej rycynowy, który może powodować niestrawność lub biegunkę.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK CLOPIDOGREL SANDOZ

Clopidogrel Sandoz należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Clopidogrel Sandoz to jedna tabletka 75 mg na dobę stosowana doustnie z posiłkiem lub bez posiłku i codziennie o tej samej porze.

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Clopidogrel Sandoz

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

Pominięcie zastosowania leku Clopidogrel Sandoz

Jeśli pacjent zapomni zażyć dawkę leku Clopidogrel Sandoz, ale przypomni sobie o tym w ciągu 12 godzin od czasu kiedy zwykle ją stosuje, powinien niezwłocznie zażyć tabletkę, a potem następną tabletkę zażyć o zwykłej porze. Jeśli pacjent zapomni o tym na dłużej niż 12 godzin, powinien po prostu zażyć następną pojedynczą dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętych pojedynczych dawek.

Przerwanie stosowania leku Clopidogrel Sandoz

Nie należy przerywać leczenia. Przed przerwaniem należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi:

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

Najczęstszym działaniem niepożądanym (dotyczącym 1 do 10 pacjentów na 100) zgłaszanym podczas stosowania kłopidogrelu 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 Sandoz.

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 po niewielkich skaleczeniach i zranieniach np. skaleczenia w czasie golenia. Tym niemniej, w przypadku wystąpienia krwawienia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym (patrz punkt „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Clopidogrel Sandoz”).

Działania niepożądane występują z określoną częstością, która jest zdefiniowana w następujący sposób:

- bardzo często: występują u więcej niż 1 na 10 osób
- często: występują u 1 do 10 na 100 osób
- niezbyt często: występują u 1 do 10 na 1 000 osób
- rzadko: występują u 1 do 10 na 10 000 osób
- bardzo rzadko: występują u mniej niż 1 na 10 000 osób
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Inne działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania kłopidogrelu to:

- Często występujące działania niepożądane:

Biegunka, bóle brzucha, niestrawność lub zgaga.

- Niezbyt często występujące działania niepożądane:

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

- Rzadko występujące działania niepożądane:

Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

- Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:

Żółtaczka; silne bóle brzucha z lub bez bólu pleców; gorączka, trudności w oddychaniu, czasami skojarzone z kaszlem; uogólnione reakcje alergiczne; obrzęk ust; pęcherze skórne; alergia skórna; zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej); obniżenie ciśnienia krwi; stan dezorientacji; omamy; bóle stawów; bóle mięśniowe; zaburzenia w odczuwaniu smaku.

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

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK CLOPIDOGREL SANDOZ

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Clopidogrel Sandoz po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym po Termin ważności i na blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie stosować leku Clopidogrel Sandoz, jeśli widoczne są oznaki uszkodzenia blistra lub tabletek powlekanych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Clopidogrel Sandoz

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

Inne składniki to:

Rdzeń tabletki:

Makrogol 6000
celuloza, mikrokrystaliczna (E460)
krospowidon, typ A
olej rycynowy, uwodorniony

Otoczka:

Makrogol 6000
etyloceluloza (E462)
tytanu dwutlenek (E171)

Jak wygląda lek Clopidogrel Sandoz i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Clopidogrel Sandoz są białe lub białawe, marmurkowe, okrągłe i obustronnie wypukłe. Są pakowane w pudełka tekturowe zawierające 14, 28, 30, 50, 84, 90 i 100 tabletek w blistrach z aluminium. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Niemcy

Wytwórca

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Niemcy

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Deutschland
Tél/Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

България

Representative office Sandoz d.d.
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6
BG-1766 Sofia
Тел.: + 359 2 970 47 47

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tímár u. 20.
H-1034 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Jeseniova 30
CZ-13000 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
office.cz@sandoz.com

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street
MT-Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174
info@vjsalomone.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 (0)53382000

Ελλάδα

Sambrook Med SA
Καρτσιβάνη 6
Π.Φάληρο
GR-175 64 Πειραιας
Τηλ: + 30 210 8194 322
ldimomeleti@gerolymatos.gr

España

Sandoz Farmacéutica, SA
Avda. Osa Mayor, 4
E-28023 Aravaca (Madrid)
Tel. +34 917401280
sandoz.responde@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Germany
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
info.sandoz-dk@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Ταχυδρομική Διεύθυνση: T.K. 53158 CY-3301
Λεμεσός
Διεύθυνση γραφείου: Γιλτίζ 31 CY-3042
Λεμεσός
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1-RO
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tanska/Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048, Riga
Tel: +371 67892006

United Kingdom

Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

Data zatwierdzenia ulotki

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu