

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda tabletki zawiera 62,16 mg laktozy jednowodnej i 10 mg oleju rycynowego uwodornionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekane koloru od jasnoróżowego do różowego, w kształcie kapsułki z wytłoczonym oznaczeniem „C75” na jednej stronie i gładkie na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka powikłań zakrzepowych w miażdżycy

Klopidogrel wskazany jest u:

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

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

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

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Klopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

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

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

W razie pominięcia dawki:

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

Sposób podawania

Do podawania doustnego

Produkt może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienia i zaburzenia hematologiczne

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 oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). 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 wewnątrzgałkowych).

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

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. TTP - *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.

Hemofilia nabyta (ang. acquired haemophilia – AH)

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

Świeży udar niedokrwienny

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

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19 patrz punkt 4.4, patrz także punkt 5.2).

Alergiczne reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

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

Zaburzenie czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu kłopidogrelu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania kłopidogrelu 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 kłopidogrel należy stosować ostrożnie w tej populacji (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Clpidogrel Teva Pharma B.V. zawiera laktozę. Nie należy stosować go u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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). Chociaż podawanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę nie wpłynęło na farmakokinetykę S-warfaryny ani na wartość Międzynarodowego Znormalizowanego Wskaźnika Protrombinowego (ang. INR – *International Normalised Ratio*) u pacjentów leczonych długotrwale warfaryną, jednoczesne podawania kłopidogrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia z uwagi na niezależny wpływ na hemostazę.

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, jak obserwowana po 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).

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: Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Do 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):

Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg o tej samej porze z kłopidogrelem, albo w odstępie 12 godzin prowadził do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit kłopidogrelu o 45% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem o 39% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca) działania hamującego agregację płytek krwi. 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 z kłopidogrelem (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ kliniczne dane na temat ekspozycji na klopidoogrel podczas ciąży nie są dostępne, z powodu ostrożności lepiej jest nie stosować klopidoogrelu 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 klopidoogrel przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że klopidoogrel przenika do mleka. Z powodu ostrożności nie należy kontynuować karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Klopidoogrel był oceniany pod kątem bezpieczeństwa u więcej niż 44 000 pacjentów, którzy brali udział w badaniach klinicznych, w tym ponad 12 000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. W sumie w badaniu CAPRIE klopidoogrel 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 i 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 klopidoogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3%. Częstość występowania ciężkich przypadków była podobna dla klopidoogrelu i ASA.

W badaniu CURE, nie stwierdzono zwiększenia częstości poważnych krwawień po zastosowaniu kłopidogrelu plus 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 kłopidogrelu plus ASA i 6,3% dla placebo plus ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej kłopidogrelem plus ASA w porównaniu do grupy otrzymującej placebo plus 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 kłopidogrel 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 kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym; 3,5% w grupie placebo z kwasem acetylosalicylowym), głównie przewodu pokarmowego (3,5% vs 1,8%). Liczba przypadków krwawień wewnątrzczaszkowych była większa po podaniu skojarzonym kłopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym niż w przypadku placebo z kwasem acetylosalicylowym (odpowiednio 1,4% vs 0,8%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupami w częstości występowania krwawień zakończonych zgonem (1,1% w grupie otrzymującej kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym i 0,7% w grupie placebo z kwasem acetylosalicylowym) i udaru krwotocznego (odpowiednio 0,8% i 0,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja Układów i Narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznaną*
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 układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomo anafilaktyczne, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)*

Klasyfikacja Układów i Narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia psychiczne				Omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnętrzzaskowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia 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
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem wiatrów	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

Klasyfikacja Układów i Narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniak	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), wysypka rumieniowa lub złuszcząca, 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		Krwimocz		Zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek		

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Klopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit klopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek klopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Czynny metabolit klopidogrelu 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 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 czynny 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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wielokrotne 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 początkowych, zazwyczaj w ciągu 5 dni po zaprzestaniu leczenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

Klopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem [analiza ITT (ang.)], zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej klopidogrel i 1020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR – *Relative Risk Reduction*) 8,7%, [95% CI: 0,2 do 16,4];

p=0,045), co oznacza na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata, ochronę do 10 [CI: 0 do 20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała żadnych 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 niedokrwienno 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=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 w wieku powyżej 75 lat była mniejsza niż to obserwowano u pacjentów ≤ 75 lat.

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

Ostry zespół wieńcowy

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

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

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

Liczba pacjentów, u których wystąpił równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (śmierć z przyczyn CV, MI, udar lub oporne na leczenie niedokrwienie) wynosiła 1035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 1187 (18,8%) w grupie leczonej placebo; względne zmniejszenie ryzyka dla grupy leczonej kłopidogrelem: 14% (95% CI: 6% do 21%, p=0,0005). Ta korzyść była głównie

spowodowana statystycznie znamionym zmniejszeniem częstości występowania MI [287 (4,6%) w grupie leczonej kłopidogrelem i 363 (5,8%) w grupie leczonej placebo]. Nie obserwowano wpływu na częstość powtórnej hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

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

Korzyści obserwowane po kłopidogrelem 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).

U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu były oceniane w 2 randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzanych metodą podwójnej ślepej próby, CLARITY i COMMIT.

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania osiągnęło 15,0% 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.

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

obejmowała 27,8% kobiet, 58,4% pacjentów ≥ 60 lat (26% ≥ 70 lat) oraz 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

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

Migotanie przedsionków

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

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

W ramach wielośrodkowego badania ACTIVE-A ($N=7\ 554$) prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną placebo porównywano skojarzone podanie kwasu acetylosalicylowego z klopidogrelem 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 ≥ 75 lat lub wiek 55-74 lat u osoby z cukrzycą leczoną farmakologicznie, udokumentowanym przeżytym 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 miażdżyca naczyń obwodowych. Średnia wartość wskaźnika CHADS₂ wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

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

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

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

Liczba pacjentów, u których stwierdzono pierwszorzędowy punkt końcowy badania (czas do pierwszego epizodu udaru, zawału mięśnia sercowego, zatorowości poza OUN, lub zgonu z przyczyn

naczyniowych) wynosiła 832 (22,1%) w grupie otrzymującej kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym i 924 (24,4%) w grupie placebo z kwasem acetylosalicylowym (względne zmniejszenie ryzyka 11,1%; 95% CI 2,4% do 19,1%; $p=0,013$), głównie w wyniku znacznego zmniejszenia występowania udarów mózgu. Udar wystąpił u 296 (7,8%) pacjentów, którym podawano kłopidogrel z kwasem acetylosalicylowym i u 408 (10,8%) po zastosowaniu placebo z kwasem acetylosalicylowym (względne zmniejszenie ryzyka 28,4%; 95% CI 16,8% do 38,3%; $p=0,00001$).

Dzieci i młodzież

W badaniu ze zwiększaniem dawki, obejmującym 86 noworodków lub niemowląt w wieku do 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy (PICOLO) kłopidogrel oceniano w kolejnych dawkach 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg mc. u noworodków i niemowląt oraz w dawce 0,15 mg/kg mc. wyłącznie u niemowląt. Dawka 0,2 mg/kg mc. powodowała największe procentowe zahamowanie na poziomie 49,3% (agregacji płytek indukowanej 5 μ M ADP), co było porównywalne z danymi uzyskanymi u dorosłych przyjmujących produkt Clopidogrel Teva Pharma B.V. w dawce 75 mg/dobę. W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych badaniu (CLARINET) 906 dzieci (noworodków i niemowląt) z wrodzoną siniczą wadą serca, u których w ramach leczenia paliatywnego zastosowano zespolenie tętnicze systemowo-płucne, przydzielono w sposób randomizowany do grupy otrzymującej kłopidogrel w dawce 0,2 mg/kg ($n=467$) 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/dobę). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem pierwszorzędowego równorzędnego punktu końcowego (zgonu, zakrzepicy, zespolenia lub interwencji kardiologicznej) przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu uznanym za mające charakter zakrzepowy (89 [19,1%] w grupie kłopidogrelu i 90 [20,5%] w grupie placebo) (patrz punkt 4.2). Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym w grupach zarówno kłopidogrelu, jak i placebo, było krwawienie; nie stwierdzono jednak istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości krwawień. W długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa w fazie przedłużenia tego badania 26 pacjentów z zespoleniem ciągle istniejącym w chwili ukończenia jednego roku życia otrzymywało kłopidogrel przez 18 miesięcy życia. W trakcie tej długotrwałej obserwacji nie stwierdzono jakichkolwiek nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Kłopidogrel i główny krążący (nieczynny) 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

Kłopidogrel 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 kłopidogrel 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. Proces ten *in vitro* regulowany jest przez izoenzymy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Czynny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując ich agregację.

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

Eliminacja

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

Farmakogenetyka

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

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

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

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

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne wyniki leczenia klopidogrelem nie był oceniany

w prospektywnych randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Przeprowadzono jednak liczne analizy retrospektywne w celu oceny tego wpływu u pacjentów leczonych kłopidogrelem, dla których znane były wyniki genotypowania: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), oraz ACTIVE-A (n=601), jak również liczne opublikowane badania kohortowe.

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

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

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

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

Szczególne populacje

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

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnych 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 kłopidogrelu 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 wyniki kliniczne leczenia 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 przy dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę i były konsekwencją oddziaływania na wątrobowe enzymy metabolizujące. Nie obserwowano wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące u ludzi otrzymujących kłopidogrel w dawce terapeutycznej.

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

Klopidogrel był testowany w szeregu badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*, 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 przenikają 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 (E463)
Krospowidon (typ A)
Olej rycynowy uwodorniony
Sodu laurylosiarczan

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygokarminy lak aluminiowy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

Dla butelek HDPE wykazano następującą stabilność chemiczną i fizyczną:

- opakowanie po 30 tabletek: 30 dni
- opakowanie po 100 tabletek: 100 dni

Wszelkie pozostałe tabletki należy usunąć po upływie tego okresu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium, z odrywalną folią, perforowane, podzielne na dawki pojedyncze, blistry Aluminium/Aluminium, perforowane, podzielne na dawki pojedyncze oraz butelki HDPE z polipropylenowym zamknięciem lub polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci oraz środek osuszający – żel krzemionkowy.

- Blistry z odrywalną folią, perforowane zawierają 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 i 100x1 tabletek powlekanych.
- Blistry perforowane zawierają 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 i 100x1 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandia

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

EU/1/10/649/001-016

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

16.06.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

DD miesiąc RRRR

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

ANEKS II

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

Produkt leczniczy bezwarunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Francja

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

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

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia niedopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE na blistry z odrywalną folią (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 lub 100x1 tabletki powlekane)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg tabletki powlekane
Klopidogrel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

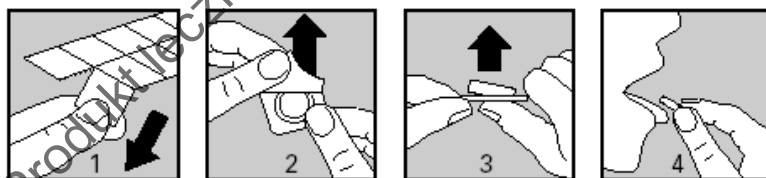
Zawiera także laktozę i olej rycynowy uwodorniony.
W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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



1. Oddzielić pojedynczą część blistra z tabletką od reszty delikatnie oddzierając wzdłuż otaczającej ją perforacji.
2. Ostrożnie oderwać folię.
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

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandia

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg tabletki powlekane
Klopidogrel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE na blistry (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 lub 100x1 tabletki powlekane)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg tabletki powlekane
Klopidogrel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandia

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 lub 100x1 tabletki powlekane)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg tabletki powlekane
Klopidogrel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE z butelkami (30 lub 100 tabletek powlekanych)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg tabletki powlekane
Klopidogrel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

**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):

Butelka HDPE 30 tabletek:
Wyrzucić po upływie 30 dni od otwarcia.

Butelka HDPE 100 tabletek:
Wyrzucić po upływie 100 dni od otwarcia.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp.

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA NA BUTELKACH (30 lub 100 tabletek powlekanych)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg tabletki powlekane
Klopidogrel
podanie doustne

2. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Butelka HDPE 30 tabletek:

Wyrzucić po upływie 30 dni od otwarcia.

Butelka HDPE 100 tabletek:

Wyrzucić po upływie 100 dni od otwarcia.

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg tabletki powlekane Klopidogrel

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- 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 – tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

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

1. Co to jest lek Clopidogrel Teva Pharma B.V. i w jakim celu się go stosuje

Clopidogrel Teva Pharma B.V. zawiera klopidogrel i należy do grupy leków zwanych „inhibitorami agregacji płytek krwi”. Jego działanie polega na zaprzymywaniu zlepiania się niektórych cząstek krwi (płytek) i tworzenia zakrzepów, które blokują przepływ krwi do ważnych części ciała, takich jak mózg czy serce.

Jeżeli u pacjenta występuje twardnienie tętnic (miażdżycy), istnieje większe ryzyko powstawania zakrzepów w naczyniach krwionośnych. U osób dorosłych Clopidogrel Teva Pharma B.V. zmniejsza ryzyko tworzenia się zakrzepów, a to z kolei zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnych chorób takich, jak zawał serca lub udar.

Pacjentowi został przepisany lek Clopidogrel Teva Pharma B.V, ponieważ:

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Kiedy nie stosować leku Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Jeśli pacjent uważa, że występują u niego powyższe zaburzenia lub w razie wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku należy poinformować lekarza, jeśli:

- U pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, na przykład:
 - Jeśli pacjent przebył ostatnio ciężki uraz,
 - Jeśli pacjent przebył niedawno zabieg chirurgiczny lub planowany jest zabieg chirurgiczny (w tym stomatologiczny),
 - Jeśli u pacjenta występują choroby krwi zwiększające ryzyko krwawienia wewnętrznego (krwawienie wewnątrz ciała),
 - Jeśli u pacjenta występują inne choroby zwiększające ryzyko krwawienia wewnętrznego (np. wrzód żołądka lub rany wewnątrz oka);
- U pacjenta stwierdzono zakrzep w tętnicy mózgu (udar niedokrwieny), który wystąpił w ciągu ostatnich siedmiu dni;
- U pacjenta występuje choroba wątroby lub nerek;
- jeśli pacjent miał w przeszłości alergię lub uczulenie na którykolwiek z leków stosowanych w leczeniu tej choroby.

Podczas stosowania leku Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- 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 zakrzepową plamicą małopłytkową – ang. TTP – *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*), który obejmuje zmiany w zachowaniu, bóle głowy, śpiączkę, zaburzenia widzenia, drgawki, niewydolność nerek, gorączkę, skrajne zmęczenie, osłabienie lub krwawienie do żołądka, jelit lub podskórne (w tym małe czerwone plamki lub duże sińce) (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”);
- W przypadku skaleczenia lub zranienia, czas jaki upłynie zanim krwawienie ustanie, może być nieco dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega powstawaniu zakrzepów krwi. Nie sprawia to zwykle kłopotów przy niewielkich skaleczeniach i zranieniach np. skaleczenia w czasie golenia. Tym niemniej, w przypadku wystąpienia krwawienia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”);
- Lekarz prowadzący może zlecić przeprowadzenie badań krwi;

Dzieci i młodzież

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

Inne leki i Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent stosuje lub stosował niedawno następujące leki:

- Doustne leki przeciwzakrzepowe (doustne leki stosowane w celu zatrzymania krzepnięcia krwi) takie jak warfaryna. Stosowanie tych leków w skojarzeniu z lekiem Clopidogrel Teva Pharma B.V. nie jest zalecane;
- Inhibitory receptora glikoproteinowego IIb/IIIa (leki przeciwzakrzepowe), np. abecyksymab, eptyfibatyd lub tyrofiban;
- Heparynę (lek przeciwzakrzepowy);
- Leki rozpuszczające zakrzepy (np. alteplaza i streptokinaza);
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (stosowane w leczeniu bolesnych stanów zapalnych stawów i mięśni), np. ibuprofen, diklofenak i meloksykam.
- Omeprazol, ezomeprazol lub cymetydyna, leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych,
- Flukonazol, worykonazol, cyprofloksacyna lub chloramfenikol, leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych i grzybiczych.
- Karbamazepina lub oksakarbamazepina, leki stosowane w leczeniu niektórych rodzajów padaczki.
- Tyklopidyna i inne leki przeciwplatekcyjne,
- Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (w tym, lecz nie tylko, fluoksetyna i fluwoksamina), leki stosowane zwykle w leczeniu depresji,
- Moklobemid, lek stosowany w leczeniu depresji.

Stosowanie tych leków w skojarzeniu z lekiem Clopidogrel Teva Pharma B.V. może powodować zwiększone ryzyko krwawienia.

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. z jedzeniem i pićm

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

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym przed zastosowaniem tego leku.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Prawdopodobnie lek Clopidogrel Teva Pharma B.V. nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. zawiera laktozę.

Jeżeli pacjent został poinformowany przez lekarza o tym, że występuje u niego nietolerancja niektórych cukrów, przed zastosowaniem tego leku powinien skonsultować się z lekarzem.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. zawiera uwodorniony olej rycynowy

Może on powodować niestrawność lub biegunkę.

3. Jak stosować lek Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Zazwyczaj zalecana dawka to jedna tabletkę 75 mg na dobę, którą należy połknąć popijając wodą lub innym płynem. Lek należy zażywać regularnie o tej samej porze każdego dnia. Można go przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Jeśli u pacjenta wystąpił silny ból w klatce piersiowej (niestabilna dławica piersiowa lub atak serca), lekarz prowadzący może przepisać od razu na rozpoczęcie leczenia 300 mg leku Clopidogrel Teva Pharma B.V. Następnie zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletkę 75 mg leku Clopidogrel Teva Pharma B.V. na dobę.

Lek Clopidogrel Teva Pharma B.V. należy stosować przez cały okres zalecony przez lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Clopidogrel Teva Pharma B.V.

W przypadku, gdy pacjent (lub inna osoba) połknie na raz wiele tabletek lub, jeżeli zachodzi podejrzenie, że tabletkę połknęło dziecko, należy niezwłocznie skontaktować się ze szpitalnym oddziałem ratunkowym bądź lekarzem. Przedawkowanie leku może spowodować zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Należy zabrać ze sobą niniejszą ulotkę, pozostałe tabletki i opakowanie po leku do szpitala lub lekarza, tak, aby lekarz wiedział, jaki lek został przyjęty.

Pominięcie zastosowania leku Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Jeśli pacjent zapomni zażyć dawkę leku Clopidogrel Teva Pharma B.V., 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 zażyć dawkę leku Clopidogrel Teva Pharma B.V. i nie przypomni sobie o tym w ciągu 12 godzin od pory przyjmowania leku, należy pominąć zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Nie należy przerywać stosowania leku Clopidogrel Teva Pharma B.V. bez konsultacji z lekarzem.

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.

Niektóre z działań niepożądanych mogą być poważne. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- Gorączka, objawy zakażenia (np. ból gardła), bledność skóry lub skrajne zmęczenie. Może to wskazywać na znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek;
- Zmiany w zachowaniu, bóle głowy, śpiączka, zaburzenia widzenia, drgawki, niewydolność nerek, gorączka, skrajne zmęczenie, osłabienie lub krwawienie do żołądka, jelit albo podskórne (w tym drobne czerwone plamki lub duże sińce). Może to wskazywać na wystąpienie bardzo poważnej choroby zwanej zakrzepową plamicą małopłytkową (TTP) (rzadkiego zaburzenia układu krzepnięcia krwi powodującego liczne zakrzepy w całym organizmie);

- Oznaki choroby wątroby takie, jak żółtaczka skóry lub białkówki oczu (żółtaczkę), związane lub nie związane z krwawieniem podskórnym w postaci małych czerwonych plamek i (lub) splątaniem (patrz punkt 2. „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- Obrzęk jamy ustnej lub zaburzenia skóry takie, jak wysypki, świąd i powstawanie pęcherzy na skórze. Mogą to być objawy reakcji alergicznej.

Krwawienie

Najczęściej (dotyczącym 1 do 10 pacjentów na 100) występującym działaniem niepożądanym leków zawierających kłopidogrel jest krwawienie. Objawy krwawień obejmują: krwawienie do żołądka lub jelit, sińce, krwiaki (nietypowe krwawienia lub sińce pod skórą), krwawienie z nosa lub obecność krwi w moczu. W niewielkiej liczbie przypadków zaobserwowano również krwawienia w oku, wewnątrzczaszkowe, do jamy brzusznej, do płuc i stawów.

W przypadku skaleczenia lub zranienia się krwawienie może trwać dłużej niż zwykle. Jest to związane ze sposobem, w jaki działa lek. Drobne skaleczenia i zranienia (np. podczas golenia) nie są groźne. Jednakże w razie jakichkolwiek wątpliwości lub jeżeli krwawienie jest zbyt obfite albo wystąpi nagle krwawienie z nietypowych miejsc, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 2. „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Zaobserwowano następujące działania niepożądane.

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

- Sińce, krwiaki (nietypowe krwawienie lub siniaki pod skórą), krwawienie z nosa, krwawienie do żołądka lub jelit, zwiększone krwawienie w miejscu nakłucia do punkcji
- Biegunka, ból brzucha, niestrawność lub zgaga

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

- Ból głowy i zawroty głowy
- Przedłużające się krwawienia, krwawienie wewnątrz głowy, krwawienia do oka, obecność krwi w moczu i (lub) plamica (czerwone plamki na skórze spowodowane krwawieniem podskórnym)
- Wysypka skórna, świąd, nietypowe wrażenia czuciowe
- Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia (gazy) i stan zapalny żołądka prowadzący do wymiotów, utraty apetytu i poczucia dyskomfortu po jedzeniu
- Zmniejszenie liczby płytek krwi zwiększające ryzyko występowania krwotoków i sińców
- Zaburzenia krwi, w tym zmniejszenie liczby krwinek białych zwiększające ryzyko zakażeń

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

- Zmniejszenie liczby określonych krwinek białych zwiększające ryzyko zakażeń (neutropenia)
- Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (zawroty głowy z towarzyszącym uczuciem wirowania)
- Krwawienie wewnątrz brzucha

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

- Poważna choroba zwana zakrzepową plamicą małopłytkową (TTP) (rzadkie zaburzenie układu krzepnięcia krwi powodujące liczne zakrzepy w całym organizmie). Objawy mogą obejmować: zmiany w zachowaniu, bóle głowy, śpiączkę, zaburzenia widzenia, drgawki, niewydolność nerek, gorączkę, skrajne zmęczenie, osłabienie lub krwawienie w żołądku, jelitach albo podskórne (w tym drobne czerwone plamki lub duże sińce)
- Znaczne zmniejszenie liczby określonych komórek krwi prowadzący do zwiększonego ryzyka krwawienia lub sińców, zwiększonego ryzyka zakażeń, bledzi skóry i skrajnego zmęczenia
- Uogólnione reakcje uczuleniowe (na przykład uczucie gorąca z nagłym ogólnym złym samopoczuciem aż do omdlenia), trudności w oddychaniu, obrzęk lub zapalenie jamy ustnej, uczulenie skórne, pęcherze na skórze
- Dezorientacja lub omamy
- Zaburzenia smaku
- Owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej)

- Zapalenie naczyń krwionośnych, spadek ciśnienia tętniczego krwi
- Zażółcenie skóry i białek oczu (żółtaczka)
- Krwawienie w płucach, gardle, żołądka lub jelitach, jamie brzusznej lub stawach
- Krwawienie z ran pooperacyjnych lub inne ciężkie krwawienia
- Silny ból brzucha z bólem pleców lub bez bólu pleców, ból stawów i mięśni
- Biegunka
- Gorączka
- Zmiany stężeń określonych substancji we krwi. Można je wykryć przeprowadzając badania krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

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

5. Jak przechowywać lek Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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 słowach „Termin ważności (EXP):” lub „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

Butelki HDPE 30 tabletek:

Wyrzucić wszelkie pozostałe tabletki po upływie 30 dni od pierwszego otwarcia butelki.

Butelki HDPE 100 tabletek:

Wyrzucić wszelkie pozostałe tabletki po upływie 100 dni od pierwszego otwarcia butelki.

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 Teva Pharma B.V.

- Substancją czynną leku jest klopidogrel. Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci bromowodorku).
- Inne składniki rdzenia tabletki to (patrz punkt 2. „Clopidogrel Teva Pharma B.V. zawiera laktozę” i „Clopidogrel Teva Pharma B.V. zawiera uwodorniony olej rycynowy”) laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna, hydroksypropyloceluloza (E463), krospowidon (typ A), uwodorniony olej rycynowy i sodu laurylosiarczan; w skład otoczki tabletki wchodzi: laktoza jednowodna, hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 4000, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), indygoarminy lak aluminowy (E132).

Jak wygląda lek Clopidogrel Teva Pharma B.V. i co zawiera opakowanie

- Tabletki powlekane Clopidogrel Teva Pharma B.V. są jasnoróżowe do różowych w kształcie kapsułki. Na jednej stronie wytłoczone jest oznaczenie „C75”. Druga strona tabletki jest gładka.
- Lek Clopidogrel Teva Pharma B.V. dostępny jest w blistrach Aluminium/Aluminium, z odrywalną folią, perforowanych, zawierających 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 lub

100x1 tabletek; w blisterach Aluminium/Aluminium, perforowanych, zawierających 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 lub 100x1 albo w butelkach HDPE z polipropylenowym zamknięciem lub polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci ze środkiem osuszającym – żelem krzemionkowym, zawierających 30 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

- Instrukcja dotycząca sposobu wyjmowania tabletki z blistra znajduje się na opakowaniu zewnętrznym.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holandia

Wytwórca:

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sen
Francja

W celu uzyskania informacji na temat tego leku, należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A. Tel/Tél: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB "Sicor Biotech" Tel: +370 5 266 02 03
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg ratiopharm GmbH Allemagne/Deutschland Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111	Magyarország Teva GyógyszergyárZrt Tel.: +36 1 288 64 00
Danmark Teva Denmark A/S Tlf: +45 44 98 55 11	Malta L-Irlanda Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228400
Eesti Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal Tel: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς A.E. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Tel: +43 1 970070
España Teva Pharma, S.L.U Tél: +(34) 91 387 32 80	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel: +(48) 22 345 93 00
France Teva Santé Tél: +(33) 1 55 91 7800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Tel: (351) 21 476 75 50
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel:+ 385 1 37 20 000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Tel: +4021 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0) 51 321 740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland Finland ratiopharm Oy Sími: +358 20 180 5900	Slovenská republika Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +(421) 2 5726 7911
Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +(39) 028917981	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς A.E. Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā Tel: +371 67 323 666	United Kingdom Teva UK Limited Tel: +(44) (0) 1977 628500
---	--

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu