

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN, 75 mg + 75 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg kłpidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 75 mg kwasu acetylosalicylowego (ang. *Acetylsalicylic Acid*, ASA).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 2,8 mg laktozy jednowodnej i 3 mg oleju rycynowego uwodornionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółte, owalne tabletki powlekane o długości około 14 mm i szerokości 8 mm, z wytłoczonym oznaczeniem „I” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN wskazany jest w profilaktyce wtórnej powikłań zakrzepowych w przebiegu miażdżycy u osób dorosłych, którzy przyjmują zarówno kłpidogrel, jak i kwas acetylosalicylowy (ang. *Acetylsalicylic Acid*, ASA). Produkt leczniczy Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN jest złożonym produktem leczniczym o ustalonej dawce, przeznaczonym do kontynuacji dotychczasowego leczenia:

- Ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent w czasie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej (ang. *Percutaneous Coronary Intervention*, PCI).
- Ostrego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) u pacjentów poddanych zabiegowi PCI (w tym u pacjentów, którym wszczepia się stent) lub leczonych zachowawczo, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego/fibrynolitycznego.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli i osoby w podeszłym wieku*

Produkt leczniczy Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg + 75 mg na dobę.

Produkt leczniczy Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN to złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce, jest stosowany po rozpoczęciu leczenia przy użyciu podawanego oddzielnie kłopidogrelu i ASA i zastępuje poszczególne produkty kłopidogrelu i ASA.

- *U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST* (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): Nie określono jednoznacznie optymalnego czasu trwania leczenia. Dane pochodzące z badań klinicznych potwierdzają zasadność stosowania przez okres do 12 miesięcy, a najkorzystniejsze działanie obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1). W przypadku zaprzestania stosowania produktu leczniczego Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN, podawanie jednego z produktów leczniczych o działaniu przeciwplatekcyjnym może być korzystne dla pacjentów.
- *U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST:*
  - W przypadku pacjentów leczonych farmakologicznie produktem leczniczym Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej cztery tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i ASA w okresie powyżej czterech tygodni w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.1). W przypadku zaprzestania stosowania produktu leczniczego Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN, podawanie jednego z produktów leczniczych o działaniu przeciwplatekcyjnym może być korzystne dla pacjentów.
  - Kiedy przewidziany jest zabieg PCI, leczenie produktem leczniczym Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować do 12 miesięcy (patrz punkt 5.1).

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego:

- Jeżeli czas od planowanego podania stałej dawki jest krótszy niż 12 godzin: należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę, a kolejną dawkę o wyznaczonej porze zgodnie z dotychczasowym dawkowaniem.
- Jeżeli jest dłuższy niż 12 godzin: należy przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze zgodnie – z dotychczasowym dawkowaniem i nie należy stosować dawki podwójnej.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kłopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego (ASA) u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) nie są zalecane do stosowania w tej populacji.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Kłopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego (ASA) nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) u tych pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Kłopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego (ASA) nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z umiarkowanymi nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień jest ograniczone (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) u tych pacjentów.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym dwóch substancji czynnych, produkt leczniczy Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

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

Z uwagi na zawartość ASA, produkt leczniczy Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN przeciwwskazany jest również w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz występowanie astmy, zapalenia błony śluzowej nosa i polipów nosa. U pacjentów z występującą wcześniej mastocytozą, u których stosowanie kwasu acetylosalicylowego może wywoływać ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs krążeniowy z uderzeniami gorąca, niedociśnieniem tętniczym, tachykardią i wymiotami).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min).
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

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

##### *Krwawienia i zaburzenia hematologiczne*

Podczas stosowania produktu leczniczego Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN istnieje ryzyko wystąpienia krwawień oraz hematologicznych działań niepożądanych. Dlatego, jeśli w trakcie leczenia wystąpią objawy kliniczne sugerujące krwawienie, należy niezwłocznie wykonać oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania (patrz punkt 4.8). Ponieważ produkt leczniczy Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN zawiera dwie substancje czynne o działaniu przeciwpłytkowym, kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) należy stosować go ostrożnie u pacjentów z ryzykiem większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych oraz u pacjentów otrzymujących leczenie innymi NLPZ, w tym inhibitorami COX-2, heparyną, inhibitorami glikoproteiny IIb/IIIa, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI), silnymi induktorami CYP2C19, lekami trombolitycznymi lub innymi produktami leczniczymi związanymi z ryzykiem krwawienia, takimi jak pentoksyfina (patrz punkt 4.5). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku, nie zaleca się stosowania potrójnej terapii przeciwpłytkowej (kłopidogrel + kwas acetylosalicylowy + dipirydamol) w profilaktyce wtórnej udaru mózgu u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym nie spowodowanym zatorowością sercowopochodną lub przemijającym atakiem niedokrwinnym (ang. *Transient Ischemic Attack*, TIA) (patrz punkt 4.5 oraz punkt 4.8). Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN i doustnych leków przeciwzakrzepowych, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

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

Kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) wydłużają czas krwawienia i powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

Należy również poinformować pacjentów, że podczas stosowania kłopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), tamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj i że należy poinformować lekarza o każdym nietypowym krwawieniu (miejsce lub czas trwania krwawienia).

#### *Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP)*

Bardzo rzadko po podaniu kłopidogrelu zgłaszano przypadki zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP), niekiedy po krótkim okresie stosowania. Charakteryzuje się ona występowaniem małopłytkowości i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, której towarzyszyć mogą zmiany neurologiczne, zaburzenia czynności nerek lub gorączka. TTP jest potencjalnie śmiertelnym stanem wymagającym natychmiastowego leczenia, włącznie z plazmaferezą.

#### *Hemofilia nabyta*

Zgłaszano przypadki nabytej hemofilii po leczeniu kłopidogrelem. W przypadku potwierdzenia izolowanego przedłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) 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.

#### *Przebyty niedawno atak przemijającego niedokrwienia mózgu lub udar*

Jednoczesne stosowanie ASA i kłopidogrelu zwiększało częstość występowania dużych krwawień u pacjentów, którzy przebyli niedawno atak przemijającego niedokrwienia mózgu lub udar i byli obciążeni wysokim ryzykiem nawrotu zdarzeń niedokrwiniowych. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując razem obie substancje czynne poza sytuacjami, w których potwierdzono korzyści kliniczne płynące z ich skojarzenia.

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

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

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

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

#### *Substraty CYP2C8*

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

#### *Reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn*

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

#### *Środki ostrożności wymagane w związku z ASA*

- U pacjentów z astmą lub chorobami alergicznymi w wywiadzie, ponieważ występuje u nich zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości.

- U pacjentów z dną moczanową, ponieważ małe dawki ASA zwiększają stężenie kwasu moczowego.
- U dzieci w wieku poniżej 18 lat istnieje prawdopodobny związek między ASA i zespołem Reye'a. Zespół Reye'a jest bardzo rzadką chorobą, która może prowadzić do zgonu.
- U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (ang. *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase*, G6PD), ze względu na ryzyko hemolizy, ten produkt leczniczy musi być podawany pod ścisłą kontrolą lekarza (patrz punkt 4.8).
- Alkohol spożywany podczas przyjmowania ASA może zwiększać ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego. Należy poinformować pacjentów o ryzyku uszkodzenia przewodu pokarmowego i krwawienia podczas przyjmowania kłopidogrelu i ASA z alkoholem, szczególnie, jeśli pacjent spożywa alkohol często lub w dużych ilościach. (patrz punkt 4.5).

#### *Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)*

Reakcje polekowe z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) były zgłaszane u pacjentów przyjmujących NLPZ, takie jak ASA. Niektóre z tych zdarzeń były śmiertelne lub zagrażające życiu. DRESS objawia się zazwyczaj, chociaż nie tylko, gorączką, wysypką, limfadenopatią i (lub) obrzękiem twarzy. Inne objawy kliniczne mogą obejmować zapalenie wątroby, zapalenie nerek, zaburzenia hematologiczne, zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie mięśni. Czasem objawy DRESS mogą przypominać ostrą infekcję wirusową. Często występuje eozynofilia. Ponieważ zaburzenie to jest zmienne w swoich objawach, może obejmować inne, niewymienione tutaj układy narządów. Ważne jest, aby pamiętać, że wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka lub limfadenopatia, mogą wystąpić nawet bez wyraźnej wysypki. W przypadku wystąpienia takich objawów przedmiotowych lub podmiotowych, należy przerwać stosowanie ASA i natychmiast ocenić stan pacjenta (patrz punkt 4.8).

#### *Przewód pokarmowy (ang. Gastrointestinal, GI)*

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

U pacjentów przyjmujących jednocześnie nikorandil i NLPZ, w tym ASA i LAS, istnieje zwiększone ryzyko ciężkich komplikacji, takich jak owrzodzenia przewodu pokarmowego, perforacja i krwotok (patrz punkt 4.5).

#### *Substancje pomocnicze*

Produkt leczniczy Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN zawiera laktozę. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy 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

### *Produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia*

Ryzyko krwawienia zwiększa się z powodu potencjalnego efektu addycyjnego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych związanych z ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

### *Doustne leki przeciwzakrzepowe*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego (ASA) z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, 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 (ang. *International Normalised Ratio*, INR) u pacjentów leczonych długookresowo warfaryną, jednoczesne podawanie kłopidogrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia z uwagi na niezależny wpływ na hemostazę.

### *Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa*

Należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie inhibitory glikoprotein IIb/IIIa (patrz punkt 4.4).

### *Heparyna*

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

### *Leki trombolityczne*

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

### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

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

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

### *Metamizol*

Jednoczesne podawanie metamizolu z ASA może spowodować osłabienie działania antyagregacyjnego ASA na płytki krwi. Z tego względu, u pacjentów stosujących małe dawki ASA ze względów kardioprotekcyjnych należy zachować ostrożność podczas podawania metamizolu.

### *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 sposoby leczenia stosowane jednocześnie z kłopidogrelem*

#### **Induktory CYP2C19**

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

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

#### **Inhibitory CYP2C19**

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

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

#### **Inhibitory pompy protonowej (ang. *Proton Pump Inhibitors*, PPI)**

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

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

Pantoprazol i lanzoprazol w mniejszym stopniu zmniejszały ekspozycję na metabolit 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 H<sub>2</sub> lub leki zobojętniające sok żołądkowy wpływały na przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

#### **Wzmocniona terapia przeciwretrowirusowa (ang. *Anti-Retroviral Therapy*, ART)**

U pacjentów z HIV leczonych przeciwretrowirusowymi terapiami wzmocnionymi (ART) występuje wysokie ryzyko zdarzeń naczyniowych.

U pacjentów zakażonych HIV, stosujących leczenie przeciwretrowirusowe ART wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem, wykazano znacznie zmniejszone zahamowanie agregacji płytek krwi. Chociaż znaczenie kliniczne tych wyników jest niepewne, zgłaszano spontaniczne przypadki pacjentów zakażonych wirusem HIV, leczonych ART wzmocnioną rytonawirem, którzy doświadczyli

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

#### Inne produkty lecznicze

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

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

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

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

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

#### *Inne sposoby leczenia stosowane jednocześnie z ASA*

Opisywano występowanie interakcji ASA z następującymi produktami leczniczymi:

Leki zwiększające wydalanie z moczem kwasu moczowego (benzbromaron, probenecyd, sulfinpirazon).

Należy zachować ostrożność, ponieważ ASA może hamować działanie leków zwiększających wydalanie z moczem kwasu moczowego przez konkurencyjny wpływ na eliminację kwasu moczowego.

#### Metotreksat

Ze względu na obecność w produkcie leczniczym ASA, należy zachować ostrożność stosując metotreksat w dawkach przekraczających 20 mg/tydzień z kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym (ASA), ponieważ może on hamować klirens nerkowy metotreksatu, prowadząc do działania toksycznego na szpik kostny.

#### Tenofowir

Jednoczesne stosowanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu z NLPZ może zwiększać ryzyko niewydolności nerek.

#### Kwas walproinowy

Jednoczesne stosowanie salicylanów i kwasu walproinowego może prowadzić do zmniejszonego wiązania kwasu walproinowego z białkami oraz zahamowania jego metabolizmu skutkującego zwiększonym stężeniem frakcji wolnej oraz całkowitej kwasu walproinowego w surowicy.

#### Szczepionka przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca

Zaleca się, aby pacjenci nie przyjmowali salicylanów przez okres sześciu tygodni od otrzymania szczepionki przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca. Obserwowano przypadki występowania

Zespołu Reye'a w następstwie zastosowania salicylanów podczas zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca (patrz punkt 4.4).

#### Acetazolamid

Zalecane jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania salicylanów z acetazolamidem, z uwagi na podwyższone ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej.

#### Nikorandil

U pacjentów przyjmujących jednocześnie nikorandil i NLPZ, w tym ASA i LAS, istnieje zwiększone ryzyko ciężkich komplikacji, takich jak owrzodzenia przewodu pokarmowego, perforacja i krwotok (patrz punkt 4.4).

#### Inne interakcje z ASA

Opisywano również następujące interakcje produktów leczniczych z większymi dawkami ASA (o działaniu przeciwzapalnym): inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin Converting Enzyme*, ACE), fenytoina, leki beta-adrenolityczne, diuretyki oraz doustne leki hipoglikemizujące.

#### Alkohol

Alkohol spożywany podczas przyjmowania ASA może zwiększać ryzyko uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Należy poinformować pacjentów o ryzyku uszkodzenia przewodu pokarmowego i możliwości wystąpienia krwawienia podczas przyjmowania kłopidogrelu z ASA i alkoholu szczególnie, gdy pacjent spożywa alkohol często lub w dużych ilościach. (patrz punkt 4.4).

#### Inne interakcje kłopidogrelu i ASA

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

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

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

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

Ze względu na zawartość ASA, produkt leczniczy Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

#### Kłopidogrel:

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

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

ASA:

Małe dawki (do 100 mg/dobę):

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

Dawki 100-500 mg/dobę:

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

Dawki 500 mg/dobę i większe:

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

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

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

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kłopidogrel przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że kłopidogrel przenika do mleka. Niewielkie ilości ASA przenikają do mleka ludzkiego. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu leczniczego Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN.

#### Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu kłopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego (ASA) na płodność. Kłopidogrel nie wpływał na płodność zwierząt w badaniach doświadczalnych. Nie wiadomo, czy zawarta w produkcie leczniczym Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN dawka ASA wpływa na płodność.

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

Kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Klopidogrel był oceniany pod kątem bezpieczeństwa u więcej niż 42 000 pacjentów, którzy brali udział w badaniach klinicznych, w tym ponad 30 000 pacjentów leczonych klopidogrelem z ASA, oraz ponad 9 000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. Działania niepożądane istotne z klinicznego punktu widzenia w czterech głównych badaniach, tj. CAPRIE (porównanie klopidogrelu i ASA) oraz CURE, CLARITY i COMMIT (porównanie klopidogrelu w skojarzeniu z ASA i ASA samodzielnie), omówiono poniżej. Ogólna tolerancja klopidogrelu 75 mg/dobę w badaniu CAPRIE była podobna do ASA 325 mg/dobę niezależnie od wieku, płci i rasy. W uzupełnieniu doświadczeń z badań klinicznych, niepożądane reakcje były zgłaszane spontanicznie.

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

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

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia liczby poważnych krwawień w ciągu 7 dni od pomostowania aortalno-wieńcowego u pacjentów, którzy przegrali stosowanie klopidogrelu z ASA ponad 5 dni przed zabiegiem. Częstość występowania krwawień u pacjentów, którzy stosowali leczenie w ciągu 5 dni od pomostowania aortalno-wieńcowego wynosiła 9,6% w grupie klopidogrelu z ASA wobec 6,3% w grupie placebo z ASA.

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

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

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

### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Działania niepożądane występujące w czasie stosowania samego klopidogrelu, samego ASA lub klopidogrelu w skojarzeniu z ASA, podczas badań klinicznych, lub zgłaszane spontanicznie przedstawiono w tabeli poniżej. Częstość ich występowania zdefiniowano następująco: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| Klasyfikacja układów i narządów | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko, częstość nieznana |
|---------------------------------|--------|----------------|--------|----------------------------------|
|---------------------------------|--------|----------------|--------|----------------------------------|

|                                     |  |                                         |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------|--|-----------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  |  | Małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia | Neutropenia, w tym ciężka neutropenia | Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. <i>Thrombotic Thrombocytopenic Purpura</i> , TTP) (patrz punkt 4.4), niewydolność szpiku kostnego*, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, cytopenia dwuliniowa*, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PD)* (patrz punkt 4.4)              |
| Zaburzenia serca                    |  |                                         |                                       | Zespół Kounisa (alergiczna dławica piersiowa związana ze skurczem naczyń wieńcowych /alergiczny zawał mięśnia sercowego) związany z reakcją nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy* lub kłopidogrel**                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zaburzenia układu immunologicznego  |  |                                         |                                       | Wstrząs anafilaktyczny*, choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak: tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)***, autoimmunologiczny zespół insulinowy, który może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, szczególnie u pacjentów z podtypem HLA DRA4 (występującym częściej w populacji japońskiej)***, nasilenie objawów alergicznych alergii pokarmowej* |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania |  |                                         |                                       | Hipoglikemia*, dna moczanowa* (patrz punkt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Zaburzenia psychiczne               |  |                                         |                                       | Omamy, stan dezorientacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                |                                                                     |                                                                                                                                                            |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego                                    |                                                                     | Krwawienie wewnętrzne (zgłaszano, przypadki śmiertelne, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego |                                        | Zaburzenia smaku, utrata smaku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia oka                                                 |                                                                     | Krwawienia do oka (dospójkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)                                                                                             |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     |                                                                     |                                                                                                                                                            | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | Utrata słuchu* lub szumy uszne*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia naczyń                                              | Krwiak                                                              |                                                                                                                                                            |                                        | Ciężki krwotok, krwotok z rany operacyjnej, zapalenie naczyń (w tym płamica Schönleina-Henocha*), niedociśnienie tętnicze                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienia z nosa                                                   |                                                                                                                                                            |                                        | Krwawienie z dróg oddechowych (krwiopłucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, niekardiogeny obrzęk płuc w przypadku przewlekłego stosowania oraz w związku z reakcją nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy*, eozynofilowe zapalenie płuc                                                                                                                                                                          |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, ból brzucha, niestrawność | Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcia, wzdęcia                                                  | Krwotok pozaotrzewnowy                 | Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy prowadzący do zgonu, zapalenie trzustki. Zaburzenia dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego (zapalenie przełyku, owrzodzenie przełyku, perforacja, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej dwunastnicy; wrzód i (lub) perforacje żołądka i (lub) dwunastnicy)*; zaburzenia dotyczące dolnego odcinka przewodu pokarmowego (wrzody jelita cienkiego |

|                                      |                                  |                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      |                                  |                                               |  | [czczego i krętego] oraz grubego [okrężnicy i odbytnicy], zapalenie jelita grubego oraz perforacje jelit)*; objawy dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego* takie jak ból żołądka (patrz punkt 4.4); te działania dotyczące przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem ASA mogą lub nie, wiązać się z występowaniem krwotoku oraz mogą występować u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w dowolnej dawce oraz u pacjentów z objawami lub bez objawów ostrzegawczych lub występującymi wcześniej ciężkimi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego*. Zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące lub limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ostre zapalenie trzustki jako reakcja nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy* |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych |                                  |                                               |  | Ostra niewydolność wątroby, uszkodzenie wątroby, głównie komórek wątrobowych*, zapalenie wątroby, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych*, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Powstawanie podbiegnięć krwawych | Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica) |  | Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. <i>Acute Generalised Exanthematous Pustulosis</i> , AGEP)), obrzęk naczyń ruchomy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami, wysypka polekowa z                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                   |                              |                                                                                              |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                              |                                                                                              |              | eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4)*, wysypka rumieniowa lub złuszczająca, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski, wysypka*                                                                                                                                              |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            |                              |                                                                                              | Ginekomastia |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                              |                                                                                              |              | Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe                                                                                                                                                                          |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                              | Krwiomocz                                                                                    |              | Niewydolność nerek*, ostre zaburzenia czynności nerek (szczególnie u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, dekompensacją serca, zespołem nerczycowym, lub po równoczesnym stosowaniu diuretyków)*, zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Krwawienie w miejscu wkłucia |                                                                                              |              | Gorączka, obrzęk*                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Badania diagnostyczne                             |                              | Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby płytek krwi |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

\* Informacje opisywane w doniesieniach dotyczących ASA z częstością występowania „częstość nieznana”.

\*\* Informacje odnoszące się do kłopidogrelu z częstością występowania „częstość 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

## Klopidogrel

Przedawkowanie w następstwie podawania klopidogrelu może prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia i wynikających z tego powikłań w postaci krwawień. W przypadku zaobserwowania krwawień należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Nie znaleziono antidotum dla farmakologicznego działania klopidogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działanie klopidogrelu.

## ASA

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

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

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

Ze względu na aktywność farmakologiczną klopidogrelu i ASA, przedawkowanie skojarzenia ASA i klopidogrelu o ustalonej dawce może być związane z nasileniem krwawienia i w następstwie powikłaniami krwotocznymi.

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, Kod ATC: B01AC30.

#### *Mechanizm działania*

Klopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. W celu powstania czynnego metabolitu, hamującego agregację płytek krwi, klopidogrel musi ulec przemianom metabolicznym przy udziale enzymów CYP450. Powstały czynny metabolit wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenosyny (ang. *Adenosine Diphosphate*, ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y<sub>12</sub>, dzięki czemu zahamowana jest dalsza aktywacja kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa za pośrednictwem ADP, co hamuje agregację płytek krwi. Opisane działanie jest nieodwracalne, w konsekwencji, płytki poddane działaniu czynnego metabolitu klopidogrelu pozostają unieczynnione przez resztę swojego życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Klopidogrel hamuje również

agregację płytek indukowaną przez agonistów innych niż ADP, blokując wzmożenie aktywacji płytek przez uwolniony ADP.

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

#### *Działanie farmakodynamiczne*

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

Kwas acetylosalicylowy hamuje agregację płytek krwi przez nieodwracalne zahamowanie cyklooksygenazy prostaglandyn, a w wyniku tego hamowanie powstawania tromboksanu A<sub>2</sub>, indukującego agregację płytek i skurcz naczyń krwionośnych. Działanie to utrzymuje się przez cały okres życia płytki krwi.

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

#### *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

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

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

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [zgon z przyczyn sercowonaczyniowych (ang. *Cardiovascular*, CV), zawał mięśnia sercowego (ang. *Myocardial Infarction*, MI), lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie otrzymującej klopidogrel z ASA i 719 (11,4%) w grupie leczonej jedynie ASA, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka (ang.

*Relative Risk Reduction*, RRR) dla grupy leczonej kłopidogrelem i ASA o 20% (95% CI: 10%-28%,  $p=0,00009$ ). Względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 17% w przypadku pacjentów leczonych zachowawczo, 29% w przypadku pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych (ang. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*, PTCA) z zastosowaniem stentu lub bez, oraz 10% u pacjentów poddanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *Coronary Artery Bypass Graft*, CABG)]. Leczenie zapobiegało występowaniu nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy), a względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 22% (CI: 8,6; 33,4), 32% (CI: 12,8; 46,4), 4% (CI: -26,9; 26,7), 6% (CI: -33,5; 34,3) i 14% (CI: -31,6; 44,2) odpowiednio w przedziałach badania między miesiącami 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 i 9-12. Z tego względu po 3 miesiącach leczenia nie obserwowano dalszego zwiększania się korzyści wynikających ze stosowania skojarzenia kłopidogrelu z ASA, przy utrzymującym się ryzyku krwawienia (patrz punkt 4.4).

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

Liczba pacjentów, u których wystąpił równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn CV, MI, udar, lub niedokrwienie oporne na leczenie) wynosiła 1 035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i ASA oraz 1 187 (18,8%) w grupie ASA, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka dla grupy leczenia skojarzonego o 14% (95% CI: 6%-21%,  $p=0,0005$ ). Opisane działanie korzystne spowodowane było głównie statystycznie znaczącym zmniejszeniem częstości występowania MI [287 (4,6%) w grupie kłopidogrelu z ASA i 363 (5,8%) w grupie ASA]. Nie obserwowano wpływu na częstość powtórnej hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

Wyniki uzyskane w populacjach o różnych charakterystykach (np. niestabilna dławica piersiowa lub MI bez załamka Q, poziomy ryzyka od niskiego do wysokiego, cukrzyca, potrzeba wykonania rewaskularyzacji, wiek, płeć, itd.) były zgodne z wynikami pierwotnej analizy. Szczególnie w analizie post-hoc obejmującej 2 172 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 pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar) a także stwierdzono znamienne RRR o 23,9% w odniesieniu do równorzędnego pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar, lub niedokrwienie oporne na leczenie). Ponadto, profil bezpieczeństwa kłopidogrelu w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

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

W badaniu CLARITY uczestniczyło 3 491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił MI z uniesieniem odcinka ST i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Uczestnicy badania otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę,  $n=1\ 752$ ) z ASA lub tylko ASA ( $n=1\ 739$ ), (dawka nasycająca 150 do 325 mg, a następnie 75 do 162 mg/dobę), lek fibrynolityczny i, jeżeli wskazane, heparynę. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni.

Pierwszorzędnym punktem końcowym było wystąpienie łącznego zdarzenia w postaci zamknięcia światła tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala, zgonu lub powtórnego MI przed wykonaniem angiografii naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów  $\geq 65$  roku życia. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% leki beta-adrenolityczne, 54,7% inhibitory ACE, a 63% statyny.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania osiągnęło piętnaście procent (15,0%) pacjentów w grupie otrzymującej kłopidogrel z ASA i 21,7% w grupie ASA, co odpowiadało bezwzględnemu zmniejszeniu ryzyka o 6,7% i zmniejszeniu o 36% ilorazu szans wystąpienia punktu końcowego na korzyść kłopidogrelu (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), wywołane głównie zmniejszeniem występowania zamkniętych tętnic związanych z zawałem. Korzyści te występowały zgodnie we wszystkich uprzednio wyszczególnionych podgrupach, obejmujących wiek i płeć pacjentów, umiejscowienie zawału oraz typ stosowanego leku fibrynolitycznego lub heparyny.

Analiza podgrupy **CLARITY PCI** obejmowała 1 863 pacjentów ze STEMI poddanych zabiegowi PCI. U pacjentów otrzymujących 300 mg dawki nasycającej (LD) kłopidogrelu ( $n=933$ ) wystąpiło istotne zmniejszenie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, po zawale mięśnia sercowego lub udarze po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo ( $n=930$ ) (3,6% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 6,2% w przypadku placebo, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85;  $p=0,008$ ). U pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg wystąpiło istotne zmniejszenie częstości zgonów sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru przez 30 dni po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (7,5% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 12,0% w przypadku placebo, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81;  $p=0,001$ ). Ten złożony punkt końcowy oceniany w całej populacji badania CLARITY nie był istotny statystycznie jako drugorzędowy punkt końcowy. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania większych bądź mniejszych krwawień między obydwojema rodzajami leczenia (2,0% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 1,9% w przypadku placebo,  $p > 0,99$ ). Wyniki tej analizy potwierdzają wcześniejsze zastosowanie dawki nasycającej kłopidogrelu w STEMI oraz strategię rutynowego wcześniejszego leczenia kłopidogrelem u pacjentów poddanych zabiegowi PCI.

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

Kłopidogrel z ASA znamienne zmniejszał ryzyko względne zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 7% ( $p = 0,029$ ), oraz łącznie względne ryzyko ponownego zawału, udaru mózgu i zgonu o 9% ( $p = 0,002$ ), co odpowiadało bezwzględnemu zmniejszeniu odsetka odpowiednio o 0,5% i 0,9%. Korzyści te obserwowano już w ciągu 24 godzin i występowały one bez względu na wiek, płeć oraz stosowanie, lub nie, leków fibrynolitycznych.

#### Długotrwałe (12-miesięczne) leczenie kłopidogrelem z ASA u pacjentów ze STEMI po zabiegu PCI

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

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie w celu oceny korzyści z długotrwałego (12-miesięcznego) leczenia kłopidogrelem po zabiegu PCI. 2 216 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg ( $n=1\ 053$ ) lub grupy placebo ( $n=1\ 063$ ) od 3 do 24 godzin przed zabiegiem PCI. Wszyscy pacjenci otrzymali również 325 mg aspiryny. Wszyscy pacjenci otrzymywali kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę do 28 dnia w obu grupach. Od 29 dnia do 12 miesięcy pacjenci należący do grupy otrzymującej kłopidogrel, otrzymywali kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę, a w grupie kontrolnej otrzymywali placebo. Obie grupy otrzymywały ASA przez całe badanie (81 do 325 mg/dobę). Rok po stosowaniu kłopidogrelu zaobserwowano znaczące zmniejszenie łącznego ryzyka zgonu, zawału mięśnia sercowego lub udaru (względne zmniejszenie o 26,9%; 95% CI: 3,9%-44,4%;  $p=0,02$ ; bezwzględne zmniejszenie o 3%) w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano istotnego wzrostu częstości występowania poważnych krwawień (8,8% w przypadku stosowania kłopidogrelu w porównaniu do 6,7% w przypadku placebo,  $p=0,07$ ) lub niewielkich krwawień (5,3% w przypadku stosowania kłopidogrelu w porównaniu do 5,6% w przypadku placebo,

p=0,84) po roku. Głównym wnioskiem tego badania jest to, że kontynuacja leczenia kłopidogrelem oraz ASA przez co najmniej rok prowadzi do statystycznie i klinicznie istotnego zmniejszenia częstości występowania poważnych zdarzeń zakrzepowych.

**EXCELLENT** (ang. *Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*) Prospektywne, otwarte, randomizowane badanie zostało przeprowadzone w Korei w celu oceny, czy 6-miesięczna podwójna terapia przeciwplateletowa (ang. *Dual Antiplatelet Therapy*, DAPT) nie byłaby gorsza niż 12-miesięczna terapia DAPT po wszczepieniu stentów uwalniających lek. Badanie przeprowadzono na grupie 1 443 pacjentów poddanych implantacji, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 6 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę przez 6 miesięcy, a następnie sam ASA przez 12 miesięcy) lub przez 12 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę przez 12 miesięcy). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania niewydolności naczyń docelowych (łącznie ze zgonem, zawałem mięśnia sercowego lub rewaskularyzacją naczyń docelowych), która była pierwszorzędnym punktem końcowym między grupą 6-miesięczną a 12-miesięczną DAPT (HR: 1,14; 95% CI: 0,70-1,86; p=0,60). Badanie wykazało również brak istotnych różnic w punkcie końcowym bezpieczeństwa (zgon, zawał mięśnia sercowego, udar, zakrzepica w stencie lub poważne krwawienie TIMI) między grupą 6-miesięczną a 12-miesięczną DAPT (HR: 1,15; 95% CI: 0,64-2,06; p=0,64). Głównym wnioskiem tego badania było to, że 6-miesięczna terapia DAPT nie była gorsza niż 12-miesięczna terapia DAPT pod względem ryzyka uszkodzenia naczyń docelowych.

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

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

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

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

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

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

U 43 pacjentów (13,4%) znajdujących się w grupie stosującej deeskalację DAPT i u 85 pacjentów (26,3%) w grupie stosującej niezmienione DAPT (p<0,01) wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy,

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

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

Randomizowane badanie otwarte obejmowało 2 610 pacjentów z obecnymi biomarkerami ostrych zespołów wieńcowych po przeprowadzonej skutecznej PCI. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 14 dni prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę ( $n=1\ 306$ ) lub do grupy otrzymującej prasugrel przez 7 dni w dawce 5 lub 10 mg na dobę, a następnie zastosowano deeskalację leczenia podając od 8 do 14 dnia kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę ( $n=1\ 304$ ) w skojarzeniu z ASA ( $< 100$  mg na dobę). W 14 dniu przeprowadzono badanie czynności płytek krwi (ang. *Platelet Function Testing*, PFT). Pacjenci przyjmujący tylko prasugrel, kontynuowali jego przyjmowanie przez 11,5 miesiąca.

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Clopidogrel + Acetylsalicylic acid MSN we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku leczenia miażdżycy tętnic wieńcowych (patrz punkt 4.2 informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Kłopidogrel:

#### *Wchłanianie*

Kłopidogrel jest szybko wchłaniany po doustnym podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek 75 mg na dobę. Maksymalne stężenie niezmienionego kłopidogrelu w osoczu, wynoszące średnio około 2,2-2,5 ng/mL, po podaniu pojedynczej dawki doustnej 75 mg) osiągnięto około 45 minut po

podaniu. Na podstawie wydalania z moczem metabolitów kłopidogrelu stwierdzono, że co najmniej 50% dawki ulega wchłonięciu.

#### *Dystrybucja*

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

#### *Metabolizm*

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

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

#### *Eliminacja*

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

#### *Farmakogenetyka*

CYP2C19 uczestniczy w postawianiu zarówno czynnego metabolitu, jak i metabolitu pośredniego, tj. 2-okso-kłopidogrel. Farmakokinetyka i działanie przeciwplatetkowe czynnego metabolitu kłopidogrelu, oceniane na podstawie badań agregacji płytek *ex vivo*, wykazują zmienność uwarunkowaną genotypem CYP2C19.

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

W badaniu przeprowadzonym metodą grup naprzemiennych, obejmującym 40 zdrowych ochotników, po 10 z każdej z czterech grup typu metabolizmu CYP2C19 (bardzo szybki, intensywny, średni i słaby), oceniano farmakokinetykę i działanie przeciwplatetkowe 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. *Inhibition Of Platelet Aggregation*, IPA) 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 przeciwplatetkowe było osłabione u osób ze słabym metabolizmem ze średnią IPA (5  $\mu M$  ADP) wynoszącą 24% (24 godziny) i 37% (Dzień 5) w porównaniu do IPA 39% (24 godziny) i 58% (Dzień 5) u osób z intensywnym

metabolizmem, oraz 37% (24 godziny) i 60% (Dzień 5) u osób ze średnim metabolizmem. Podczas podawania osobom ze słabym metabolizmem schematu 600 mg/150 mg ekspozycja na czynny metabolit była większa, niż przy schemacie 300 mg/75 mg. Dodatkowo IPA wynosiła 32% (24 godziny) i 61% (Dzień 5), czyli więcej, niż u osób ze słabym metabolizmem przyjmujących schemat 300 mg/75 mg i podobnie do innych grup metabolizmu CYP2C19 przyjmujących schemat 300 mg/75 mg. W badaniach klinicznych działania leczenia nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

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

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne wyniki leczenia kłopidogrelem nie był oceniany w prospektywnych randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Przeprowadzono jednak liczne analizy retrospektywne w celu oceny tego wpływu u pacjentów leczonych kłopidogrelem, dla których znane były wyniki genotypowania: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), oraz ACTIVE-A (n=601), jak również liczne opublikowane badania kohortowe.

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

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

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

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

#### *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 wydłużenie 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 wielokrotnych dawkach 75 mg kłopidogrelu na dobę przez 10 dni u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było podobne do obserwowanego u zdrowych osób. Stopień wydłużenia czasu krwawienia był również podobny w obu grupach.

#### Rasa

Częstość występowania 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 azjatyckiej.

#### Kwas acetylosalicylowy (ASA):

##### *Wchłanianie*

ASA obecny w produkcie leczniczym zawierającym kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) ulega po wchłonięciu hydrolizie do kwasu salicylowego. Stężenie w osoczu kwasu salicylowego osiąga wartości maksymalne w ciągu 1 godziny od podania, a po 1,5-3 godzinach stężenia ASA w osoczu są praktycznie nieoznaczalne.

##### *Dystrybucja*

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

##### *Metabolizm i eliminacja*

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

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

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

#### *Kłopidogrel*

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana, najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one 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 tygodni 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 został poddany szeregu badaniom genotoksyczności *in vivo* i *in vitro* i nie wykazywał działania genotoksycznego.

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

#### Kwas acetylosalicylowy

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

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

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### *Rdzeń:*

- Mannitol
- Celuloza mikrokrystaliczna
- Makrogol
- Krzemionka koloidalna uwodniona
- Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
- Skrobia kukurydziana
- Olej rycynowy uwodorniony
- Żelaza tlenek żółty (E 172)
- Kwas stearynowy

#### *Otoczka:*

- Hypromeloza 2910 (E 464)
- Laktoza jednowodna
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Triacetyna
- Żelaza tlenek żółty (E 172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Blistry z folii OPA/Aluminium/środek pochłaniający wilgoć/PE/Aluminium/PE w tekturowych pudełkach, zawierających 14, 28, 30 i 84 tabletki powlekane.

Blistry z folii OPA/Aluminium/środek pochłaniający wilgoć/PE/Aluminium/PE w tekturowych pudełkach, zawierających 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana.

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**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 28617

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2024-09-25

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